

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО КУБГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

*На правах рукописи*

**Манукян Ирма Арамовна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЭНДОДОНТИЧЕСКОГО  
ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРЕДПРОТЕТИЧЕСКОЙ  
ПОДГОТОВКИ ПОЛОСТИ РТА**

3.1.7. Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
**Рисованный Сергей Исаакович**

Краснодар – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение .....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы .....</b>	<b>15</b>
1.1. Современные подходы к консервативному лечению хронического периодонтита .....	15
1.2. Воспаление как основное звено патогенеза хронического периодонтита .....	20
1.3. Характеристика фотодинамической терапии как метода лечения хронического периодонтита .....	25
1.4. Потенциал регенеративного подхода с использованием гиалуроновой кислоты при лечении периапикальной патологии .....	30
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования .....</b>	<b>33</b>
2.1. Дизайн исследования .....	33
2.2. Характеристика экспериментальной части исследования .....	35
2.3. Характеристика клинической части исследования .....	39
2.4. Алгоритм тактики ведения и комплексной терапии деструктивных форм хронического периодонтита при повторном эндодонтическом лечении .....	41
2.5. Методика микробиологического исследования .....	46
2.6. Методика ПЦР исследования биопроб .....	48
2.7. Метод лазерной доплеровской флоуметрии капиллярного кровотока ...	50
2.8. Методика конусно-лучевой компьютерной томографии .....	50
2.9. Методика оценки качества жизни пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита .....	52
2.10. Методы статистической обработки данных .....	52
<b>Глава 3. Результаты собственных исследований .....</b>	<b>55</b>
3.1. Влияние диодного лазера «КРИСТАЛЛ» на температуру корневого дентина зуба на биологической модели нижней челюсти при фотодинамической терапии в ходе эндодонтического лечения .....	55

3.2. Результаты клинического обследования пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита .....	58
3.3. Результаты культурального исследования биопроб из системы корневых каналов зубов с деструктивными формами хронического периодонтита до и после эндодонтического лечения .....	62
3.4. Результаты ПЦР исследования биопроб взятых до и после дезинфекции системы корневых каналов при повторном эндодонтическом лечении пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита .....	70
3.5. Сравнительная характеристика результатов конусно-лучевой компьютерной томографии в динамике у пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита .....	76
3.6. Результаты лазерной доплеровской флоуметрии капиллярного кровотока до и после проведения повторного эндодонтического лечения деструктивных форм хронического периодонтита .....	81
3.7. Анализ качества жизни пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита в динамике после проведения повторного эндодонтического лечения .....	83
<b>Глава 4. Обсуждение полученных результатов .....</b>	<b>86</b>
<b>Заключение .....</b>	<b>99</b>
<b>Выводы .....</b>	<b>100</b>
<b>Практические рекомендации .....</b>	<b>102</b>
<b>Список сокращений и условных обозначений .....</b>	<b>103</b>
<b>Список литературы .....</b>	<b>105</b>
<b>Приложения .....</b>	<b>139</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Сохранение зубочелюстной системы является приоритетным направлением современной стоматологии (Хубиева Б.Х., Зеленский В.А., 2020). Тем не менее, более чем в 60 % случаев после ранее успешно проведенного ЭЛ у пациентов могут развиваться как клинические, так и рентгенологические признаки ПАП (Ørstavik D., 2020).

В настоящее время патогенез ХАП рассматривается с позиции основополагающей роли дисбиоза биопленок (Kirst M.E. et al., 2015; Колчанова Н.Э., 2017; Окулич В.К., Колчанова Н.Э., Чернявский Ю.П., 2018), развитие которого обуславливает иммуно-воспалительное повреждение костной и соединительной тканей периапикальной области (Еловицова Т.М., Гайсина Е.Ф., Приходкин А.С., 2019; Van Dyke T.E., Bartold P.M., Reynolds E.C., 2020). Одним из ключевых патогенов, задействованных в этом процессе, является *Porphyromonas gingivalis* (Lamont R.J., Hajishengallis G., 2015; Zhu W., Lee S.W., 2016; Успенская О.А., Качесова Е.С., 2017). Показана определенная взаимосвязь с *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* (Bloch S. et al., 2018) и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Konig M.F. et al., 2016). Кроме того, дисбиоз биопленок может служить связующим звеном ПАП с соматической патологией (Konig M.F. et al., 2016; Bourgeois D., Inquimbert C., Ottolenghi L., Carrouel F., 2019; Мудров В.П., Родкина Г.Н., Казаков С.П., 2021).

Успех ЭЛ во многом определяется качеством дезинфекции системы КК (Глухова Е.А., Межевикина Г.С., 2019; Микляев С.В. и др., 2019). Однако полная элиминация МО из КК остается сложной задачей (Bordea I.R. et al., 2020). Зачастую использование даже самых современных методик ирригации не гарантирует качественной обработки микроструктур корневого дентина (Tziafas D. et al., 2017). Это связано с тем, что антисептическая обработка КК оказывается не всегда эффективной, особенно в отношении резистентных МО,

таких как *Enterococcus faecalis* и *Candida albicans* (Kumar J. et al., 2015; Komiyama E.Y. et al., 2016; Horlenko I.M. et al., 2020; Хабадзе З.С. и др., 2021).

При обращении к стоматологу по поводу ортопедического лечения практически у 70 % пациентов диагностируют воспалительные процессы в периодонте (Миронова В.В., Физюкова Г.Г., Соломатина Н.Н., 2014; Berar A.M., Bondor C.I., Matroş L., Câmpian R.S., 2016), частота их возникновения в стоматологической практике не имеет концептуальной тенденции к снижению (Zhang J. et al., 2017). В таком случае, проведение повторного ЭЛ на этапе предпротетической подготовки полости рта помогает сохранить естественные зубы пациента и одновременно с этим создать надежную опору для последующего ортопедического лечения.

Успех ЭЛ во многом определяется тщательной механической обработкой с использованием современных ручных и ротационных эндодонтических инструментов (Царев В.Н., Мамедова Л.А., Сиукаева Т.Н., 2016; Iandolo A. et al., 2019). Необходимым условием, также определяющим эффективность ЭЛ, является медикаментозная обработка КК зубов, которая обеспечивает активное подавление МО биопленок макро- и микро-каналов (Вавина Е.П. и др., 2015; Tziafas D. et al., 2017).

Перспективным методом дезинфекции КК является ФДТ, что обусловлено мощным бактерицидным эффектом АФК продуцируемых под воздействием лазерного излучения определенной длины волны на фотосенсибилизатор (Siqueira J.F.Jr., Rôças I.N., Ricucci D., Hülsmann M., 2014; Царев В.Н. и др., 2016). ФДТ обладает выраженным антибактериальным эффектом на МО КК (Рисованная О.Н., Рисованный С.И., Доменюк Д.А., 2013; Siqueira J.F.Jr., Rôças I.N., Ricucci D., Hülsmann M., 2014; Караков К.Г. и др., 2015). Также показано, что использование ФДТ повышает эффективность стандартных методов обработки КК (Chiniforush N. et al., 2016).

В качестве фактора, ограничивающего использование ФДТ при ЭЛ, выступает опасность теплового повреждения тканей. Возникающие при

перегреве морфологические изменения в дентинных канальцах и повышение проницаемости дентина могут индуцировать реинфекцию системы КК (Блашкова С.Л., Крикун Е.В., Гараев М.М., 2018; Plotino G., Grande N.M., Mercade M., 2019).

В дополнение к совершенствованию методов дезинфекции системы КК, определенное значение для лечения ПАП имеет регенеративный подход, в частности с использованием препаратов ГК (Тарасенко С.В., Тихонова О.И., Ашурко И.П., 2019). ГК является одним из основных мукополисахаридов внеклеточного матрикса, обладает уникальными физико-химическими и биологическими свойствами, включая бактериостатический (Eliezer M. et al., 2019; Chen M. et al., 2019) и противовоспалительный (Ларкина С.А., Селецкая А.В., Макаренко О.А., 2019; Chen M. et al., 2019) эффекты, а также индуцирует ангиогенез и остеогенез (Pilloni A. et al., 2019).

ГК полностью биосовместима и оказывает положительное влияние на пролиферативные и миграционные способности фибробластов периодонтальной связки и фибробластов десен человека, а также запускает экспрессию важных для заживления и регенерации ПАП молекул (коллаген тип III $\alpha$ 1, TGF-3 $\beta$ , PDGF- $\beta$ , FGF-2, EGF) (Fujioka-Kobayashi M. et al., 2017; Asparuhova M.V. et al., 2019). Показана способность ГК к индукции пролиферативной активности остеопрогениторных клеток (Asparuhova M.V. et al., 2020). На основе приведенных данных можно сделать предположение, что ГК представляет собой перспективный материал для облегчения регенерации ПАП.

### **Степень разработанности темы**

Ключевым этапом повторного ЭЛ пациентов с деструктивными формами ХАП является антимикробная обработка системы КК. Успешным ЭЛ может быть только в случае достижения качественной дезинфекции системы КК (Trindade A.C., De Figueiredo J.A.P., Steier L., Weber J.V.B., 2015).

Несмотря на важность инструментальной обработки, применение антибактериальных компонентов между сеансами лечения и obturации

остается стандартной процедурой получения и поддержания статуса дезинфекции КК (Ларинская А.В., Юркевич А.В., Михальченко В.Ф., Михальченко А.В., 2017). Однако полное удаление МО из системы КК по-прежнему остается сложной задачей (Bordea I.R. et al., 2020).

Использование ФДТ является перспективным подходом к дезинфекции КК (Митронин А.В., Беляева Т.С., Жекова А.А., 2016). В основе терапевтического эффекта метода, лежит мощное бактерицидное воздействие АФК, которые образуются при воздействии лазерного излучения с определенной длиной волны на фотосенсибилизатор (Рисованный С.И., Рисованная О.Н., Бычкова Н.П., 2006; Рисованная О.Н., Рисованный С.И., Доменюк Д.А., 2013; Singh S., Nagpal R., Manuja N., Tyagi S.P., 2015).

ФДТ обладает высоким антибактериальным эффектом против микрофлоры КК, включая: *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Streptococcus intermedius*, *Peptostreptococcus micros*, *Enterococcus faecalis* и др. (Рисованная О.Н., Рисованный С.И., Доменюк Д.А., 2013; Рабинович И.М., Снегирев М.В., Голубева С.А., 2014; Balakrishna N. et al., 2017; Митронин А.В. и др., 2017; Sin J.H.M., Walsh L.J., Figueredo C.M., George R., 2021).

В ряде исследований показано, что использование ФДТ повышает эффективность традиционных методов обработки КК (Xhevdet A. et al., 2014; Chiniforush N. et al., 2016; Царев В.Н., Подпорин М.С., Ипполитов Е.В., 2017). По данным R.A. Arneiro и соавт., использование ФДТ для дезинфекции КК инфицированных *Enterococcus faecalis* в дополнение к раствору гипохлорита натрия повышает эффективность ЭЛ (Arneiro R.A. et al., 2014). Однако, по мнению других исследователей, ФДТ может выступать в качестве самостоятельного метода дезинфекции КК, при этом ее антибактериальный эффект сравним с использованием 2,5–5 % растворов гипохлорита натрия (Yildirim C. et al., 2013; Xhevdet A. et al., 2014).

Потенциально, в качестве фактора ограничивающего использование ФДТ при ЭЛ, выступает опасность теплового повреждения тканей.

Существует вероятность, что возникающие при перегреве морфологические изменения в дентинных каналах и повышение проницаемости дентина может индуцировать реинфекцию КК (Lacerda M.F.L.S., Lacerda G.P., Campos C.N., 2016).

Нерешенным остается вопрос оптимального выбора методов и тактики дезинфекции системы КК в случае повторного ЭЛ с использованием ФДТ у пациентов с деструктивными формами ХАП, способствующего оптимизации процессов регенерации и реструктуризации костной ткани, что и предопределяет цель настоящего исследования.

**Цель исследования** – повышение эффективности комплексной терапии деструктивных форм хронического периодонтита при повторном эндодонтическом лечении с использованием фотодинамической терапии и препарата на основе гиалуроновой кислоты на этапе предпротетической подготовки полости рта.

**Задачи исследования:**

1. Изучить влияние режимов диодного лазера с длиной волны 662 нм на изменение температуры корневого дентина зуба в ходе фотодинамической терапии при эндодонтическом лечении в эксперименте на биологической модели нижней челюсти.

2. Разработать алгоритм комплексной терапии деструктивных форм хронического апикального периодонтита при повторном эндодонтическом лечении с использованием фотодинамической терапии и препарата на основе гиалуроновой кислоты «Revident».

3. Оценить антибактериальную эффективность дезинфекции системы корневых каналов при повторном эндодонтическом лечении стандартным методом и с использованием комбинированной обработки гипохлоритом натрия с последующим проведением фотодинамической терапии низкоинтенсивным диодным лазером с длиной волны 662 нм и фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» в клинических группах пациентов с деструктивными формами хронического апикального периодонтита.

4. Изучить изменение параметров микроциркуляции, в проекции зон рентгенологически определяемых очагов деструкции, посредством лазерной доплеровской флоуметрии до и на этапе эндодонтического лечения у пациентов с деструктивными формами хронического апикального периодонтита.

5. Провести сравнительный анализ результатов конусно-лучевой компьютерной томографии до, через 6 и 12 месяцев после повторного эндодонтического лечения в клинических группах пациентов с деструктивными формами хронического апикального периодонтита.

6. Внедрить алгоритм тактики ведения пациентов с деструктивными формами хронического апикального периодонтита, нуждающихся в ортопедическом лечении.

### **Научная новизна**

1. Впервые получены данные КЛКТ исследования до и после ФДТ с фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» и применением препарата на основе ГК «Revident», показывающие преимущество данного подхода в отношении повторного ЭЛ у пациентов с деструктивными формами ХАП.

2. Впервые в ходе повторного ЭЛ зарегистрированы параметры микроциркуляции в области проекции очага ПАП отражающие нормализацию капиллярного кровотока при лечении пациентов с деструктивными формами ХАП с использованием ФДТ и фотосенсибилизатора «ЭЛОФИТ®» в сочетании с препаратом на основе ГК «Revident».

3. Впервые показано стимулирующее репаративное воздействие в отношении периапикальных тканей препарата на основе ГК «Revident» при комплексном лечении деструктивных форм ХАП с использованием метода ФДТ низко-интенсивным лазерным излучением с длиной волны 662 нм в сочетании с фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®».

4. Впервые разработан комплексный алгоритм повторного ЭЛ пациентов с деструктивными формами ХАП с применением метода ФДТ

лазерным излучением с длиной волны 662 нм с фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» и препаратом на основе ГК «Revident».

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные экспериментальные, клинические, инструментальные и лабораторные данные обосновывают использование нового, нивелирующего недостатки и сохраняющего преимущества традиционной ФДТ, комплексного алгоритма повторного эндодонтического и восстановительного лечения пациентов с деструктивными формами ХАП, основанного на использовании низко-интенсивного лазерного излучения с длиной волны 662 нм и фотосенсибилизатора «ЭЛОФИТ®», а также препарата ГК «Revident».

Полученные результаты дополняют современные представления о саногенетическом и антибактериальном влиянии ФДТ низкоэнергетическим лазерным излучением с длиной волны 662 нм и фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» в комплексе с использованием препаратов гипохлорита натрия для дезинфекции системы корневых КК при повторном ЭЛ пациентов с деструктивными формами ХАП.

Анализ полученных данных может быть использован для продолжения научно-обоснованного поиска новых подходов к совершенствованию повторного ЭЛ с комбинированным использованием ФДТ и методов, стимулирующих регенерацию периапикальных тканей у пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита и его осложнениями.

### **Методология и методы исследования**

Проведенное исследование состоит из экспериментальной и клинической частей; относится к категории проспективных, также характеризуется как сравнительно-диагностическое, экспериментальное, а также клиническое исследование реальной клинической практики.

Экспериментальная часть направлена на изучение влияния режимов ФДТ с использованием низко-интенсивного диодного лазера с длиной волны 662 нм на изменение температуры корневого дентина зуба при ЭЛ в эксперименте на биологической модели нижней челюсти.

В основе клинической части исследования лежит формирование групп пациентов с деструктивными формами ХАП, нуждающихся в повторном ЭЛ: группа № 1 (n = 30, сравнения) – повторное ЭЛ с дезинфекцией КК препаратом «Гипохлоран-3»; группа № 2 (n = 30, опытная 1) – повторное ЭЛ, для дезинфекции КК применяли вначале «Гипохлоран-3» и затем ФДТ с использованием низко-интенсивного диодного лазера с длиной волны 662 нм и фотосенсибилизатора «ЭЛОФИТ®»; группа № 3 (n = 30, опытная 2) – в дополнение к проведенным в группе № 2 манипуляциям, двукратно вводили в область переходной складки и альвеолярного отростка в проекции апикальной части причинного зуба препарат на основе ГК «Revident».

С использованием методов статистического анализа проведена сравнительная характеристика результатов клинического, лабораторного (ПЦР и культуральное исследование) и инструментального (КЛКТ и доплеровская лазерная флоуметрия) исследований пациентов с деструктивными формами ХАП в динамике до и после проведения повторного ЭЛ.

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

1. Применение диодного лазера с длиной волны 662 нм «КРИСТАЛЛ» как в постоянном, так и в импульсном режиме при ЭЛ зубов на биологической модели нижней челюсти при мощности излучения 0,2–0,4 W является безопасным, так как не приводит к подъему температуры корневого дентина выше 40 °С.

2. При времени экспозиции 1 минута статистически значимых различий между постоянным и импульсным режимами работы аппарата «КРИСТАЛЛ» не выявлено ( $p > 0,05$ ). При этом использование мощности лазерного излучения аппарата «КРИСТАЛЛ» выше 0,4 W безопасным не является, так как вызывает перегрев корневого дентина вплоть до 57,2 °С.

3. Проведение повторного ЭЛ пациентов с деструктивными формами ХАП с применением метода ФДТ с фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» и

препарата на основе ГК «Revident» сопровождается статистически значимым сокращением видового разнообразия и содержания МО КК ( $p < 0,05$ ), в сравнении со стандартным ЭЛ.

4. Комплексное лечение деструктивных форм ХАП с использованием метода ФДТ низко-интенсивным лазерным излучением с длиной волны 662 нм в сочетании с фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» и препарата на основе ГК «Revident» по данным КЛКТ оказывает статистически значимое ( $p < 0,05$ ) репаративное воздействие на периапикальные ткани.

5. Согласно результатам доплеровской лазерной флоуметрии, комплексное лечение деструктивных форм ХАП с использованием метода ФДТ низко-интенсивным лазерным излучением с длиной волны 662 нм в сочетании с фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» и препарата на основе ГК «Revident» оказывает статистически значимое ( $p < 0,05$ ) нормализующее влияние на параметры микроциркуляции в области очага ПАП, в сравнении со стандартным ЭЛ.

#### **Степень достоверности и апробации результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений, объемом собранного материала, а также использованием современных, информативных методов исследования и статистического анализа, адекватных поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на следующих конференциях: Актуальные вопросы пародонтологии и реконструктивной хирургии полости рта: проблемы, достижения, инновации (8–9 ноября 2019 г., Краснодар, Россия); XIX научная конференция молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые Ученые – Медицине» (5 июня 2020 г., Владикавказ, Россия); Международная научно-практическая конференция «Наука, культура, образование: Актуальные вопросы, достижения и инновации» (25 февраля 2021 г., Пенза, Россия).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные результаты исследования используются в научно-исследовательской работе и учебном процессе кафедры ортопедической стоматологии, кафедры стоматологии ФПК и ППС, кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

### **Публикации результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 7 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним, в том числе получен патент.

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

Диссертантом сформулированы цели и задачи исследования, разработан дизайн исследования, проведен поиск и обзор отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования, а также патентно-информационный поиск.

Автором проведены эксперименты на биологической модели нижней челюсти, а также сбор клинического материала для инструментальных и лабораторных исследований, статистическая обработка и анализ полученных результатов.

Диссертант принимал непосредственное участие в составлении выводов и формулировании научных положений выносимых на защиту, предложений для внедрения и практических рекомендаций. Степень авторского участия составляет 93 %.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, который включает 27 рисунков и 16 таблиц. Работа имеет классическую

структуру, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы отражающей результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержащего 85 отечественных и 175 иностранных источника, а также 4-х приложений.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные подходы к консервативному лечению хронического периодонтита

Первичное ЭЛ КК является хорошо отработанной процедурой и в целом дает хорошие результаты (Рабинович И.М., Корнетова И.В., 2015; Гриценко П.И., 2016; Burry J.C., Stover S., Eichmiller F., Bhagavatula P., 2016), обеспечивая сохранность 84,3 % зубов в течение 3-х лет (Raedel M., Hartmann A., Bohm S., Walter M.H., 2015).

Глубокое знание морфологии КК лежит в основе качественной очистки, формирования и дезинфекции КК, без проведения которых невозможно добиться их качественной трехмерной obturации (Fezai H., Al-Salehi S., 2019; Куратов И.А. и др., 2019).

Для оценки процесса заживления ПАП после первичного ЭЛ необходимо наблюдение в течение 6–12 месяцев (Dula K. et al., 2015; Радышевская Т.Н., Линченко И.В., 2016). При этом показано, что через 6 месяцев после ЭЛ рентгенологические признаки заживления ПАП проявляются только в половине случаев, а через 12 месяцев полная ремиссия наблюдается не более чем в 88 % случаев (Dula K. et al., 2015).

С одной стороны необходимо не менее 12 месяцев для полного заживления ПАП, прежде чем рассматривать задействованный зуб как опору для протезирования (Dula K. et al., 2015). С другой, установка коронковой реставрации улучшает заживление ПАП (Gomes A.C. et al., 2015; Prati C. et al., 2018), а ее отсроченное проведение отрицательно влияет на долгосрочную сохранность зубов (Yee K. et al., 2018).

Следует отметить, что наличие рентгенологических признаков ПАП, в случае качественной obturации КК и отсутствия иных дефектов, не должно

быть единственной причиной для начала повторного ЭЛ, так как они могут оставаться в бессимптомном состоянии долгие годы (Tan S.Y. et al., 2020).

Поэтому рекомендуется установка коронковой реставрации сразу после завершения первичного ЭЛ, даже если требуется последующее наблюдение для установки постоянных ортопедических конструкций (Eliyas S., Jalili J., Martin N., 2015).

Эндодонтическая неудача означает появление клинических симптомов наряду с наличием рентгенологических признаков ХАП (Tabassum S., Khan F.R., 2016).

В обзорных публикациях сообщается о 14-16 % неэффективности первичного ЭЛ КК (Raedel M., Hartmann A., Bohm S., Walter M.H., 2015; Borén D.L., Jonasson P., Kvist T., 2015; Burry J.C., Stover S., Eichmiller F., Bhagavatula P., 2016).

Исследователи связывают отсутствие успеха первичного ЭЛ с сохранением МО в необработанных КК и дентинных каналах (Адамчик А.А., Таиров В.В., Таиров В.В., Иващенко В.А., 2016; Белова Н.М., Полевая Н.П., Елисеева Н.Б., 2019; Бердиева Р.Р., Мамытова А.Б., 2020).

Первичное ЭЛ может также потерпеть неудачу из-за отклонения от общепринятых стандартов и технических ошибок, в частности неполной obturации КК (Tabassum S., Khan F.R., 2016; Бердиева Р.Р., Мамытова А.Б., 2020).

В ряде случаев причиной неудовлетворительных результатов первичного ЭЛ ХАП является наличие выступов и перфораций КК, так как они затрудняют проведение качественной инструментальной обработки и дезинфекции, тем самым создавая благоприятные условия для сохранения и развития МО (Almohareb R., Ahlquist M., Englund G.S., 2016). В данных областях могут сохраняться остатки тканевого детрита и МО, несмотря на наличие рентгенографической картины адекватной obturации КК (Kang M. et al., 2015; Azim A.A., Griggs J.A., Huang G.J., 2016).

В ряде случаев рентгенографическая картина хорошо обработанных КК при анализе результатов интраоральной дентальной рентгенографии может наблюдаться и при наличии дефектов их очистки, инструментальной обработки и obturации (Schropp L., Kirkevang L.L., 2017). При этом, биопленки МО локализованные в перешейках, разветвлениях, дельтах, неровностях КК и дентинных канальцах достаточно сложно элиминировать, несмотря на проведение дезинфекции и очистки КК (Siqueira J.F., Rôças I.N., Ricucci D., Hülsmann M., 2014).

Многие МО способны в течение длительного времени выживать и после obturации КК (Микляев С.В., Леонова О.М., 2019). Ситуацию усугубляет неконвенциональное использование эндодонтического инструментария приводящее к скоплению контаминированного МО дебриса в КК и перирадикулярном пространстве (Bürklein S., Schäfer E., Jöhren H.P., Donnermeyer D., 2020).

В случае «неполной» obturации КК, происходит проникновение жидкостей богатых белками, что обеспечивает питательный субстрат для роста и размножения МО (Tabassum S., Khan F.R., 2016; Gomes V.P.F.D.A., Herrera D.R., 2018). При достижении критической численности МО и появлении доступа к периапикальным тканям развивается рецидив ПАП (Tabassum S., Khan F.R., 2016; Gomes V.P.F.D.A., Herrera D.R., 2018). Одной из причин неэффективности первичного ЭЛ может быть также дефект коронкового уплотнения (Tabassum S., Khan F.R., 2016; Maslamani M., Khalaf M., Mitra A.K., 2017).

Наиболее частыми причинами удаления зубов после первичного ЭЛ являются не поддающееся восстановлению разрушение коронковой части зуба, вертикальный перелом и резорбция корня зуба (Chércoles-Ruiz A., Sanchez-Torres A., Gay-Escoda C., 2017; Mareschi P., Taschieri S., Corbella S., 2020; Берхман М.В., Козлова С.С., Просин А.И., Черненко О.В., 2020). Также показано, что у пациентов с заболеваниями пародонта многократно повышен

риск рецидива ХАП после первичного ЭЛ (Ruiz X.F., Duran-Sindreu F., Shemesh H., 2017).

Биопленки – это высокоорганизованные структуры, состоящие из МО и продуцируемого ими внеклеточного биополимерного матрикса. Биопленки представляют собой особый вид симбиотического сосуществования МО, который повышает их устойчивость к неблагоприятным условиям, в том числе к воздействию антимикробных агентов (Neelakantan P. et al., 2017; Колчанова Н.Э., 2017). Показана особая роль биопленок в случае неэффективного первичного ЭЛ ХАП (Neelakantan P. et al., 2017; Yoo Y.J. et al., 2019; Abusrewil S. et al., 2020).

Применение дезинфекции в эндодонтии основано на данных о ведущей роли инфекционного воспаления в патогенезе ПАП (Ørstavik D., 2020).

Гипохлорит натрия является одним из наиболее широко используемых в эндодонтии антисептиков для дезинфекции КК, что обусловлено широким спектром антимикробной активности и его способностью к растворению биопленок, органических отложений и некротизированных тканей (Naarasalo M. et al., 2014; Зорян А.В., 2016; Розенбаум А.Ю., Глушенко В.П., Постников М.А., 2018; de Arruda J.A.A. et al., 2019).

Тем не менее, до сих пор нет согласия относительно идеальной концентрации гипохлорита натрия. Показано, что при использовании как 0,5 %, так и 3 % растворов гипохлорита натрия наблюдается заметное снижение уровня МО в КК (Wong D.T., Cheung G.S., 2014; Горкунова А.Р., Адамчик А.А., Апажихова М.С., Пшунова А.А., 2018).

Считается, что в более высоких концентрациях (до 5 %) гипохлорит натрия обладает большей антимикробной эффективностью (Gordon T.M., Damato D., Christner P., 1981; Беленова И.А. и др., 2016). С другой стороны, гипохлорит натрия является потенциальным раздражителем периапикальных тканей, что особенно выражено при его использовании в высоких концентрациях (Zehnder M., 2002; Gernhardt C.R., Eppendorf K., Kozlowski A., Brandt M., 2004; Горбунова И.Л., Федотова О.К., 2015).

В клиническом исследовании на 100 молярах нижней челюсти, при сравнении ЭЛ с ирригацией 1 % и 5 % раствором гипохлорита натрия, после 1 года наблюдения не выявлено статистически значимых различий по скорости заживления ПАП и выраженности болевого синдрома (Verma N., Sangwan P., Tewari S., Duhan J., 2019).

Гидроксид кальция является наиболее часто используемой добавкой для дезинфекции КК (Флейшер Г.М., 2016; Зорян А.В., Чиликин В.Н., 2016). Считается, что широкий спектр антибактериальной активности гидроксида кальция обусловлен его высоким рН (12,5–12,8) (Mohammadi Z., Dummer P.M.H., 2011; Иващенко В.А., Адамчик А.А., 2016; Шубитидзе М.М. и др., 2020). Данный материал способен обезвреживать бактериальные эндотоксины, обладает противовоспалительными свойствами и способствует заживлению ПАП (Best S. et al., 2021). В частности, высокие показатели заживления периапикальных тканей достигнуты при его использовании в качестве временного пломбировочного материала в течение от 1 до 4-х недель (Павлович О.А., Скорикова Л.А., Баженова Н.П., Лапина Н.В., 2017; Best S. et al., 2021). По данным Duque Т.М. и соавт., использование гидроксида кальция при вторичном ЭЛ в течение 30 дней не оказывает статистически значимого влияния на содержание МО в КК и периодонтальных карманах. Однако сопровождается значительным снижением уровня эндотоксинов МО, матриксных металлопротеиназ, ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в периодонтальных карманах, при этом в КК отмечено значительное снижение концентрации ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , а также матриксных металлопротеиназ -2, -3, -8, и -9 (Duque Т.М., Prado M., Herrera D.R., Gomes V.P., 2019). Таким образом, успешный исход вторичного ЭЛ может быть достигнут более чем в 60 % случаев (Torabinejad M., Corr R., Handysides R., Shabahang S., 2009).

Важными факторами, которые могут привести к сохранению апикальной радиопрозрачности в зубах, подвергнутых вторичному ЭЛ,

являются стойкие внутрикорневые инфекции (Asnaashari M., Nomayuni H., Raumanpour P., 2016). Показан значительный потенциал ортоградного ЭЛ в сочетании с ФДТ в решении проблемы элиминации резистентных интрарадикулярных МО (Вейсгейм Л.Д., Дубачева С.М., Гаврикова Л.М., 2015; Караков К.Г. и др., 2015; Соловьева О.А., Винниченко Ю.А., Караков К.Г., Суетенков Д.Е., 2015; Asnaashari M., Nomayuni H., Raumanpour P., 2016; Караков К.Г. и др., 2019).

## **1.2. Воспаление как основное звено патогенеза хронического периодонтита**

МО и продукты их жизнедеятельности могут вызывать прямое и опосредованное повреждение периапикальных тканей, что обуславливает многообразие вариантов течения, клинической картины и прогноза ПАП (Будзинский Н.Э., Игнатиади О.Н., Арутюнов А.В., Дыгов Э.А., 2015; Пылайкина В.В., Емелина Е.С., Суворова М.Н., 2016; Takahama A.Jr. et al., 2018).

Известно, что антигены МО способны запускать иммунный ответ в периапикальной ткани, что приводит к формированию воспалительного клеточного инфильтрата и проявляется в виде гранулем (Сирак С.В. и др., 2017; Braz-Silva P.H. et al., 2019). Воспалительный инфильтрат в гранулемах состоит преимущественно из мононуклеаров (Глинкин В.В., Василенко И.В., Ибрахимов А.А., 2017; Gomes V.P.F.D.A., Herrera D.R., 2018; Braz-Silva P.H. et al., 2019). Показано, что в патогенезе ПАП участвуют макрофаги, тучные клетки, Т-лимфоциты, моноциты и нейтрофилы, которые секретируют множество БАВ и посредством системы RANK/RANKL/OPG влияют на состояние периапикальной костной ткани (Oliveira R.R. et al., 2018; Bergamini M.L. et al., 2020). При дегрануляции тучных клеток выделяется ряд медиаторов воспаления, многие из которых обладают вазоактивными

свойствами, тем самым участвуя в регуляции воспалительной реакции (Bracks I.V., Armada L., Gonçalves L.S., Pires F.R., 2014).

Увеличение плотности дендритных клеток считается одним из факторов, связанных с развитием ПАП с мощными воспалительными инфильтратами (Bergamini M.L. et al., 2020).

Макрофаги секретируют ряд медиаторов воспаления, таких как ИЛ-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, TGF-1 $\beta$  и простагландины. Данные БАВ играют важную роль в инициации и регуляции воспалительных процессов в периапикальных тканях через активацию и дифференцировку остеокластов, других иммунцитов, фибробластов, выработку коллагена и неоангиогенез (Márton I.J., Kiss C., 2014; Santos S.C.L.T. et al., 2017).

Т-лимфоциты являются ключевыми регуляторами воспалительной реакции, посредством экспрессии ИЛ-1 $\beta$  они участвуют в модуляции резорбции кости и активации макрофагов (de Carvalho Fraga C.A., Alves L.R., de Sousa A.A., 2013).

Известно, что мыши с нокаутом гена ИЛ-17 устойчивы к развитию экспериментального периодонтита, что указывает на важную роль Th17 и их цитокинов в воспалительном процессе (Sun L. et al., 2020).

Показано, что экспрессия ИЛ-9 и ИЛ-22 преобладает в неактивных ПАП, что предположительно обусловлено защитной ролью данных цитокинов в патогенезе ХАП (Cavalla F. et al., 2018). В частности, выявлена сверхэкспрессия ИЛ-9 и обнаружена отрицательная корреляция с уровнями TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и ИЛ-17 в очагах ПАП (Aranha A.M.F., Repeke C.E., Garlet T.P., 2013).

TGF-1 $\beta$  является мощным иммуномодулирующим противовоспалительным цитокином, в то время как ИЛ-17 способен реактивировать воспалительный процесс, стимулируя выработку ИЛ-8 (Francisconi C.F. et al., 2016). Обострения ХАП тесно связаны с ростом концентрации ИЛ-17 и повышенной лейкоцитарной инфильтрацией очага

ПАП (de Andrade A.L.D.L. et al., 2013). Более высокие уровни ИЛ-17 наблюдались у пациентов со свищами и смешанным воспалительным инфильтратом, что способствует обострению ХАП и увеличивает резорбцию костной ткани (Braz-Silva P.H. et al., 2019). ИЛ-17 запускает резорбцию кости за счет RANK-L путем активации остеокластов в периапикальной костной ткани (Bracks I.V., Armada L., Gonçalves L.S., Pires F.R., 2014). Однако существуют исследования, показавшие защитную роль ИЛ-17 в отношении резорбции костной ткани, за счет его воздействия на экспрессию хемокинов (Braz-Silva P.H. et al., 2019).

Считается, что высокие уровни TGF-1 $\beta$  оказывают благоприятное воздействие на разрешение ХАП, так как он ингибирует резорбцию костной ткани, стимулирует неоколлагеногенез, неоангиогенез, пролиферацию фибробластов, а также участвует в дифференцировке Т-лимфоцитов (de Andrade A.L.D.L. et al., 2013).

ИЛ-6 является важным провоспалительным цитокином, участвующим в моделировании периапикальной костной ткани, за счет активации и дифференцировки иммунных клеток и остеокластов (Bracks I.V., Armada L., Gonçalves L.S., Pires F.R., 2014; Jakovljevic A. et al., 2015). Высокий уровень экспрессии ИЛ-6 в очаге ПАП имеет прямую взаимосвязь с обострениями ХАП (Braz-Silva P.H. et al., 2019).

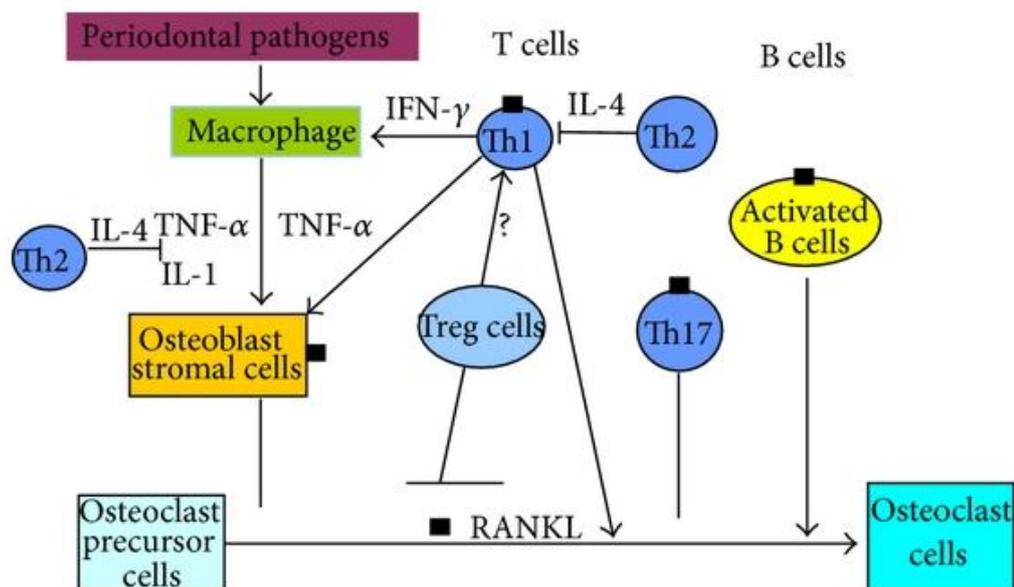
Показан высокий уровень экспрессии рецепторов хемокинов CCR1, CCR2, CCR3, CCR5, CXCR1, CXCR3 в очагах ПАП при наличии деструктивных форм ХАП (Ramadan D.E. et al., 2020). При этом Th1 экспрессируют преимущественно хемокиновые рецепторы CCR5 и CXCR3, Th2 – CCR4 и CCR3, а моноциты и макрофаги – CCR2 и CCR5 (Koivisto T., Bowles W.R., Rohrer M., 2012; Azuma M.M. et al., 2014). Высокие уровни хемокина CXCL12 обнаруживаются в периапикальных воспалительных поражениях. Предполагается, что CXCL12 играет важную роль в разрушении периапикальной ткани, вызывая инфильтрацию иммунными клетками, в особенности тучными клетками (Cavalla F. et al., 2013).

В ходе эндодонтического инфекционного процесса происходит связывание PAMP с Toll-подобными рецепторами на поверхности клеток иммунной системы, что приводит к их активации, запуску фагоцитоза, индукции гуморального и клеточного иммунного ответа, продукции АФК и медиаторов воспаления (Hernández-Ríos P., Pussinen P.J., Vernal R., Hernández M., 2017).

Продукция АФК является важнейшим механизмом бактерицидности фагоцитов, а также тесно связана с резорбцией кости. Повышение уровня маркеров оксидативного стресса является характерным для ХАП как на местном (Hernández-Ríos P., Pussinen P.J., Vernal R., Hernández M., 2017; Vengerfeldt V. et al., 2017; Jakovljevic A. et al., 2018), так и на системном уровне (Inchingolo F. et al., 2014; Hernández-Ríos P., Pussinen P.J., Vernal R., Hernández M., 2017; Jakovljevic A. et al., 2018).

Система RANK/RANKL/OPG является важным регулятором метаболизма костной ткани. RANK является членом семейства рецепторов TNF- $\alpha$  и экспрессируется в основном макрофагами, преостеокластическими моноядерными клетками, Т- и В-лимфоцитами, дендритными клетками и фибробластами (рисунок 1.2.1). RANKL представляет собой цитокин, подобный TNF- $\alpha$ , и действует как лиганд RANK и OPG (Ono T., Hayashi M., Sasaki F., Nakashima T., 2020).

Активация RANK с помощью RANKL приводит к активации NF- $\kappa$ B, таким образом, запуская процесс дифференцировки остеокластов (Al Qranei M.S., Chellaiah M.A., 2020). Растворимый рецептор OPG, также продуцируемый остеокластами, способен блокировать взаимодействие RANK/RANKL, связываясь с RANKL и тем самым предотвращая дифференцировку и активацию остеокластов, что приводит к торможению резорбции костной ткани (Thummuri D. et al., 2015; Al Qranei M.S., Chellaiah M.A., 2020). Высокие уровни RANKL связаны с увеличением активности остеокластов, что способствует резорбции кости, тогда как более высокие



**Рисунок 1.2.1** – Экспрессия RANKL при патологии периодонта  
(из Chen B., Wu W., Sun W. et al., 2014 с изменениями)

уровни OPG оказывают ингибирующее действие на остеокласты, снижая их способность к резорбции костной ткани (Al Qranei M.S., Chellaiah M.A., 2020). Показано, что очаги ПАП имеют более высокие уровни экспрессии RANKL и OPG, в сравнении со здоровыми тканями (Estrela C. et al., 2016). Несмотря на то, что экспрессия RANKL/OPG существенно не различается в случае бессимптомного течения ХАП и при его обострении, обнаружена связь между количеством МО и содержанием OPG (Carneiro E. et al., 2017; Salinas-Muñoz M. et al., 2017). Показан высокий уровень экспрессии RANK и RANKL на фоне снижения продукции OPG в периапикальной ткани при наличии ХАП (Armada L., dos Santos Marotta P., Pires F.R., Siqueira Jr.J.F., 2015; Francisconi C.F. et al., 2018). В процессе резорбции костной ткани также участвуют TNF-α и CSF-1, что отражает взаимосвязь метаболизма костной ткани с воспалением (Jakovljevic A. et al., 2015; Santos S.C.L.T. et al., 2017). В эксперименте *in vivo* выявлено увеличение сывороточной концентрации ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-23 и TNF-α у крыс с моделью ХАП, что подтверждает гипотезу о негативном влиянии воспалительных процессов в периодонте на течение соматических заболеваний и состояние организма в целом (Cintra L.T.A. et al., 2016).

### **1.3. Характеристика фотодинамической терапии как метода лечения хронического периодонтита**

По данным литературы существует проблема элиминации резистентных интрадикулярных МО в ходе повторного ортоградного ЭЛ рецидивизирующего ХАП (Asnaashari M., Nomayuni H., Paymanpour P., 2016; Гилязева В.В., Ханова И.А., 2019).

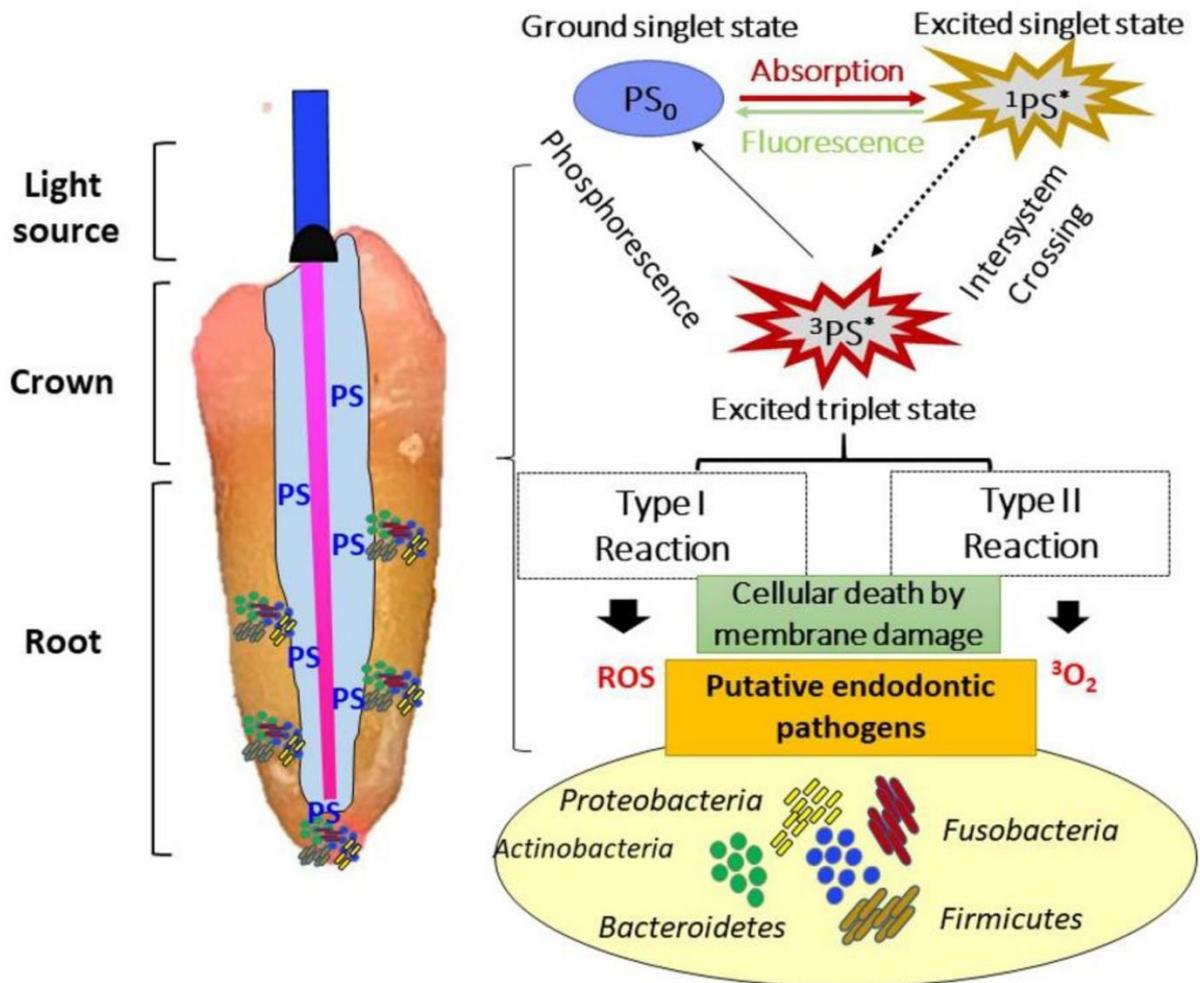
Показано, что использование мощного лазерного излучения для дезинфекции КК приводит к элиминации примерно 99 % МО (Trindade A.C., De Figueiredo J.A.P., Steier L., 2015). Однако достигнутый эффект сопряжен с выраженным повышением температуры корневого дентина и термическим повреждением его структуры, что ассоциировано с такими состояниями как резорбция корня и перирадикулярный некроз (Казеко Л.А., 2016; Sarp A.S.K., Gulsoy M., 2017).

Перспективным путем решения данной проблемы является применение низкоинтенсивных диодных лазеров, оказывающих минимальное термическое воздействие на ткани зуба (Крикун Е.В., Блашкова С.Л., 2017; Смагина В.Р., 2017; Морозова Е.А. и др., 2018; Карнаухов И.С., Честных Е.В., 2021).

Применение низкоинтенсивных диодных лазеров в сочетании с фотосенсибилизатором приводит к достижению адекватной дезинфекции КК, за счет фотохимического эффекта сопровождающегося продукцией высокотоксичных для МО АФК (Рисованный С.И., 2001; Borsatto M.C. et al., 2016; Chiniforush N. et al., 2016; Манукян И.А., Рисованный С.И., Рисованная О.С., 2020) (рисунок 1.3.1).

Использование ФДТ, с толуидиновым синим в качестве фотосенсибилизатора, в ходе повторного ЭЛ показало значительное сокращение видового разнообразия и количества МО выделенных из КК. Так до ФДТ из КК выделен 31 изолят МО, из них 25,8 % облигатных и 74,2 %

факультативных анаэробов, а после – *Enterococcus faecalis*, *Veillonella parvula* и *Candida albicans* (Pourhajibagher M. et al., 2017).



**Рисунок 1.3.1** – Механизм действия фотодинамической терапии при эндодонтическом лечении (из Alfordous R.A., Garcia I.M., Balhaddad A.A. et al., 2021 с изменениями)

Исследование эффективности ФДТ для дезинфекции КК в ходе повторного ЭЛ хронического ХАП показало, что из первоначально выделенных 14 видов МО (в среднем 4,57 вида на КК), после ФДТ в 52,4 % КК не было выделено ни одного вида МО, а при изолированном использовании хемомеханической обработки количество МО снизилось только до 2,57 видов на КК (Jurić I.V., Plečko V., Pandurić D.G., Anić I., 2014).

При оценке эффективности дезинфекции КК с помощью ФДТ в сочетании со стандартной хемомеханической обработкой 2,5 % раствором

гипохлорита натрия и 17 % раствором ЭДТА, через 6 месяцев наблюдения отмечены признаки формирования новообразованной костной ткани и показано отсутствие рентгеноконтрастной зоны очага ПАП (Firmino R.T. et al., 2016).

В отношении эффективности нейтрализации эндотоксинов МО с помощью ФДТ на зубах с ХАП, вместе с интраканальным применением гидроксида кальция, показано статистически значимое снижение их содержания по сравнению со стандартным ЭЛ (Rabello D.G.D. et al., 2017). Комбинированное применение гидроксида кальция и ФДТ эффективно снижает количество *Enterococcus faecalis* в КК (Цыганова Г.И., Пименова Л.Я., Картусова Л.Н., Вяльцева Н.И., 2016; Asnaashari M., Ashraf H., Rahmati A., Amini N., 2017; Румянцев В.А. и др., 2018).

В ходе исследования на 80 удаленных однокорневых зубах инокулированных *Enterococcus faecalis* выявлено преимущество ФДТ в комбинации с обработкой КК 3 % раствором гипохлорита натрия и 17 % ЭДТА в отношении эффективности элиминации МО, по сравнению с изолированным применением стандартного протокола (Susila A.V., Sugumar R., Chandana C.S., Subbarao C.V., 2016).

При сравнении ФДТ с традиционной техникой ирригации, в работе включающей 26 зубов инфицированных *Enterococcus faecalis*, достигнуто полное уничтожение МО и биопленок после использования гипохлорита натрия активированного Er:YAG лазером в течение 60 секунд; изолированное применение раствора гипохлорита натрия оказалось несостоятельным (Olivi G. et al., 2014).

В исследовании на 71 однокорневом премоляре нижней челюсти, инокулированных *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* (Oliveira B.P.D. et al., 2014), выявлено преимущество совместного использования раствора гипохлорита натрия и ФДТ по сравнению со стандартной ирригацией.

При оценке влияния ФДТ с использованием диодного лазера с длиной волны 635 нм против *Enterococcus faecalis* на 270 однокорневых зубов показано: ФДТ снижает количество МО на 92,7 %, а комбинация гипохлорита натрия и ФДТ на 99,9 % (Tennert C. et al., 2015)

Однократное изолированное применение ФДТ диодным лазером с длиной волны 635 нм на 46 однокорневых зубах инокулированных *Enterococcus faecalis* сопровождается устранением примерно 45 %, а двукратное почти 95 % МО (Pražmo E.J., Godlewska R.A., Mielczarek A.B., 2017).

При этом в исследовании Lindström M.G. и соавт. не выявлено статистически значимых различий по числу негативных посевов на МО при сравнении Nd:YAG лазера против ирригации КК 1 % раствором гипохлорита натрия (Lindström M.G., Wolf E., Fransson H., 2017). В работе Martins M.R. и соавт., при сравнении обработки КК 3 % гипохлоритом натрия с последующим наложением повязки с гидроксидом кальция против обработки Er,Cr:YSGG лазером, через 12 месяцев статистически значимых различий между группами также выявлено не было (Martins M.R. et al., 2014). При моделировании повторного ЭЛ на 160 удаленных однокорневых зубах инокулированных *Enterococcus faecalis* ирригация раствором гипохлорита натрия продемонстрировала лучший антибактериальный эффект в отношении ФДТ (Tennert C. et al., 2014). Изолированное применение ФДТ в эксперименте на 70 однокорневых зубах инокулированных *Candida albicans* показало худший эффект по сравнению со стандартным протоколом ирригации раствором гипохлорита натрия (Sabino C.P. et al., 2015).

При сравнении эффективности дезинфекции КК на фоне применения ручной хемомеханической обработки (Oliveira V.P.D. et al., 2014; Soares J.A. et al., 2016; Pinheiro S.L. et al., 2016) и машинных Ni-Ti эндодонтических инструментов (Eldeniz A.U., Guneser M.B., Akbulut M.B., 2015; Tennert C. et al., 2015; Asnaashari M. et al., 2016; Gergova R.T. et al., 2016; Camacho-Alonso F., Julián-Belmonte E., Chiva-García F., Martínez-Beneyto Y., 2017; Pražmo E.J., Godlewska R.A., Mielczarek A.B., 2017) в комбинации с ФДТ

(фотосенсибилизаторы толуидиновый синий, метиленовый синий и фуцин), в обеих группах показано достижение сравнимого результата, явного преимущества одного из методов в отношении элиминации *Enterococcus faecalis* не выявлено.

Показано преимущество ФДТ с периодическим обновлением фотосенсибилизатора в отношении снижения бактериальной нагрузки, обусловленное предположительно замещением инактивированного под воздействием лазерного излучения красителя (Soares J.A. et al., 2016).

Возможным способом усиления антибактериальной эффективности ФДТ является ее комбинация с использованием биополимеров на основе полисахаридов природного происхождения. В частности, использование хитозана в комбинации с ФДТ оказывает активирующее и защитное влияние на фотосенсибилизатор метиленовый синий. В эксперименте на инфицированных *Enterococcus faecalis* КК удаленных зубов человека выявлен высокий антибактериальный потенциал данного подхода (Camacho-Alonso F., Julián-Belmonte E., Chiva-García F., Martínez-Beneyto Y., 2017).

Перспективным путем решения проблемы элиминации резистентных интрадикулярных МО в ходе повторного ортоградного ЭЛ рецидивирующего ХАП является применение ФДТ с использованием низкоинтенсивных диодных лазеров в сочетании с фотосенсибилизатором оптимально подобранным по длине волны используемого лазера.

Имеющиеся в литературе противоречия в отношении эффективности ФДТ как метода дезинфекции КК могут быть связаны с такими факторами как: тип хромофора и его концентрация, время облучения, длина волны и обусловленная ей проникающая способность излучения, пик поглощения хромофора и время его инактивации. Перечисленные причины наглядно демонстрируют назревшую необходимость разработки оптимального протокола применения ФДТ в комплексе со стандартным ортоградным ЭЛ, подходящего для устранения резистентных МО в случае рецидива деструктивных форм ХАП.

#### **1.4. Потенциал регенеративного подхода с использованием гиалуроновой кислоты при лечении периапикальной патологии**

ГК – несulfатированный гликозаминогликан являющийся ключевым элементом тканей периодонтальной области, десен, периодонтальной связки, а также альвеолярной кости и цемента (Кузнецова В.С. и др., 2017).

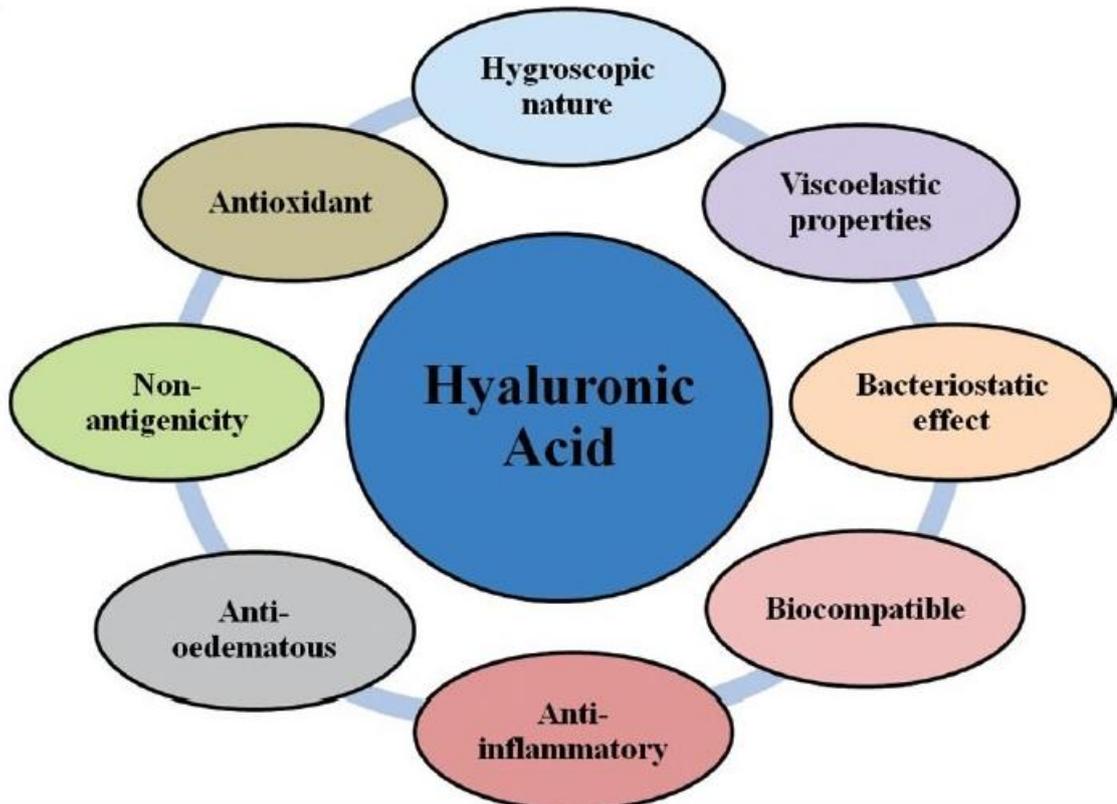
ГК является важным регулятором воспаления в тканях периапикальной области (Casale M. et al., 2016; Ефимович О.И., 2018). При развитии хронического воспаления в периапикальных тканях высокомолекулярная фракция ГК подвергается деградации с образованием низкомолекулярных фрагментов (Fujioka-Kobayashi M. et al., 2017).

Низкомолекулярная фракция ГК имеет также тенденцию к накоплению в очаге ПАП на начальных стадиях периодонтита (Monasterio G. et al., 2019; Castillo F. et al., 2021), где предположительно образуется в результате действия бактериальных гиалуронидаз (Hurjuı L.L. et al., 2019).

Низкомолекулярные фрагменты ГК участвуют в передаче сигналов о повреждении тканей и запускают мобилизацию иммунных клеток, а ГК с большой молекулярной массой подавляет иммунный ответ, предотвращая воспаление (Hagenfeld D. et al., 2018).

ГК тормозит проникновение и развитие МО в периапикальных тканях (Soriano-Lerma A. et al., 2020), а также является ключевым компонентом в регенерации повреждений (Goldberg M., 2020; Sánchez-Fernández E. et al., 2021; Piloni A. et al., 2021).

В связи с наличием множества позитивных свойств (рисунок 1.4.1), на основе ГК разработан ряд препаратов для местного лечения острых и хронических заболеваний ротовой полости (Bertl K. et al., 2015; Zhao N. et al., 2015; Zhao N. et al., 2016; Ушаков Р.В., Ушаков А.Р., Дьяконова М.С., 2017; Бусарова Н., 2017; Yıldırım S., Özener Н.Ö., Dođan В., Kuru В., 2018; Абдуллаева А.И. и др., 2020).



**Рисунок 1.4.1** – Свойства гиалуроновой кислоты  
(из Dahiya P., Kamal R., 2013 с изменениями)

Местное лечение с использованием 0,2 % геля ГК два раза в день в течение 3-недельного периода показало положительный эффект у пациентов, страдающих гингивитом (Bertl K. et al., 2015; Casale M. et al., 2016). Применение спрея, содержащего ГК (5 раз в день в течение 1 недели), привело к снижению показателей SBI, PBI и GCF (Polepalle T. et al., 2015; Polak D. et al., 2015). Местное применение 0,2 % геля ГК два раза в день в течение 4-недель, в дополнение к стандартной терапии гингивита, обеспечивает значительное улучшение индексов GI и PBI (Reddy S.P. et al., 2019; Panpradit N., Lapthanasupkul P., 2017).

Существует несколько работ, в которых сообщается о положительном опыте поддесневого применения препаратов на основе ГК в ходе ЭЛ (Xu Y. et al., 2004; Johannsen A., Tellefsen M., Wikesjö U., Johannsen G., 2009; Gontiya G., Galgali S.R., 2012; Rajan P., Baramappa R., Rao N.M., Pavaluri A.K., 2014; Polepalle T. et al., 2015; Casale M. et al., 2016).

Поддесневое введение 0,2 мл 0,8 % геля ГК один раз в неделю, в течение 6 недель, сопровождается улучшением SFFR (Xu Y. et al., 2004). Показано, что два поддесневых введения 0,2 мл 0,8 % геля ГК с интервалом в неделю способствует снижению индекса кровоточивости десен (Johannsen A., Tellefsen M., Wikesjö U., Johannsen G., 2009).

Совместное применение 0,2 % геля ГК и SRP сопровождалось улучшением показателей GI и BI на фоне значительного уменьшения воспалительной инфильтрации по результатам биопсии десны (Gontiya G., Galgali S.R., 2012). Поддесневое введение 0,2 мл 0,8 % геля ГК после SRP в течение 1 недели привело к значительному снижению BOP, индекса гигиены, PPD и CAL (Polepalle T. et al., 2015). Применение ГК сразу после SRP и через 1 неделю, показывает значительное улучшение всех клинических параметров хронического пародонтита (BOP, PPD и CAL) через 12 недель (Rajan P., Baramappa R., Rao N.M., Pavaluri A.K., 2014).

Применение после SRP ГК с разной молекулярной массой (0,8 % гель 1800 кДа – в пародонтальные карманы; 0,2 % гель 1000 кДа наносили на край десны два раза в день, в течение 2 недель) привело к снижению PPD и предотвращало их повторное заселение *Prevotella intermedia* и *Porphyromonas gingivalis* (Casale M. et al., 2016).

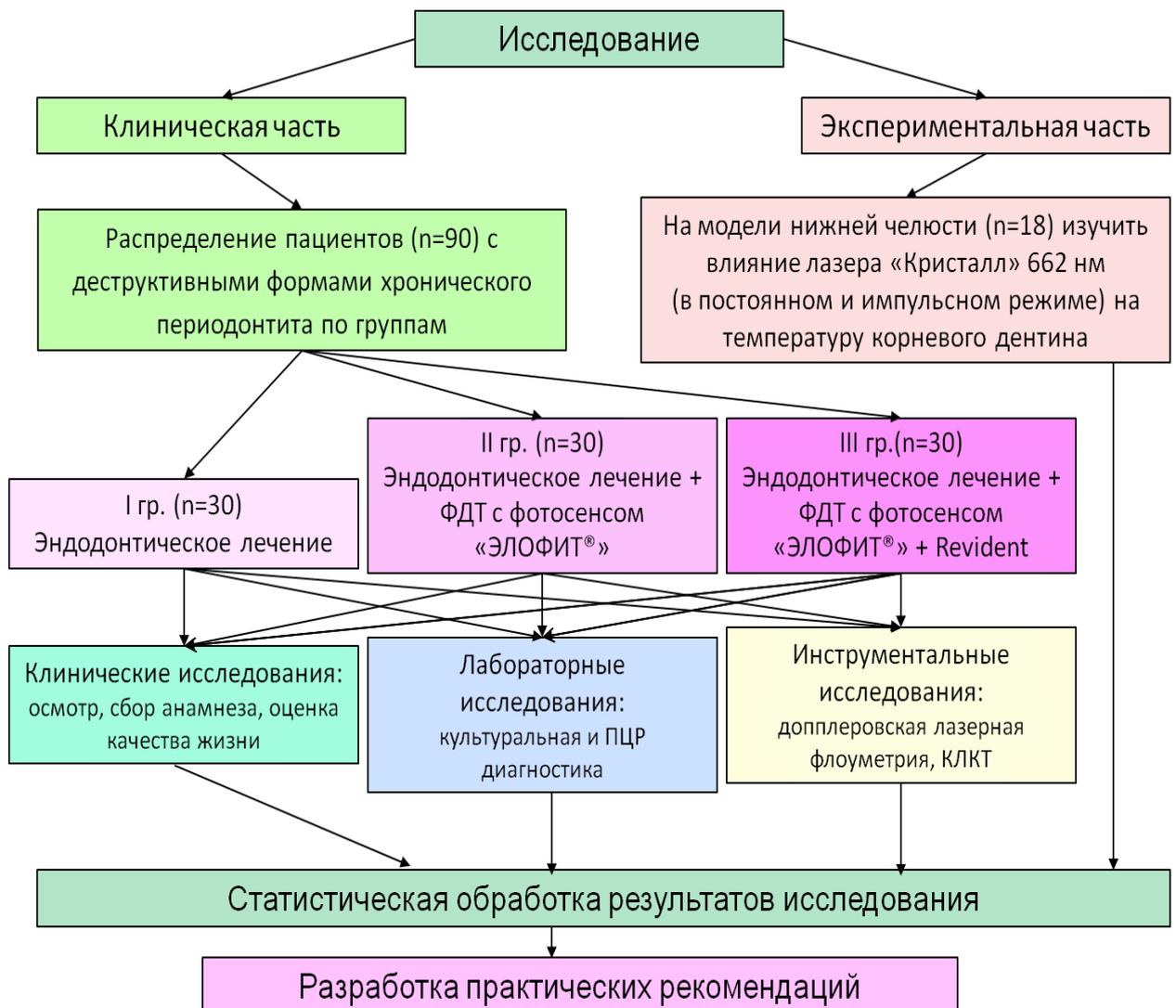
В целом можно сделать заключение о безопасности применения ГК в качестве дополнения к ортоградному ЭЛ (Bertl K. et al., 2015).

Однако схема и способ применения препаратов на основе ГК, как и их эффективность в указанных исследованиях в высшей степени неоднородна, что наглядно демонстрирует назревшую необходимость разработки оптимального протокола применения ГК в комплексе со стандартным ортоградным ЭЛ, подходящего для лечения деструктивных форм ХАП и сопутствующей ему патологии десен.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Проведенное исследование относится к категории проспективных, состоит из экспериментальной и клинической части. Клиническую часть работы можно также охарактеризовать как открытое, сравнительно-диагностическое исследование реальной клинической практики. Схема исследования представлена на рисунке 2.1.1.



**Рисунок 2.1.1** – Схема исследования

В качестве объекта исследования в работе задействованы:

- 1) нижняя челюсть домашней овцы (*Ovis aries*, n = 18);
- 2) пациенты, с деструктивными формами ХАП, нуждающиеся в повторном ЭЛ (n = 90).

Клиническая часть исследования выполнена в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Токио, Япония, 1975; ред. Форталеза, Бразилия, 2013), с соблюдением норм Российского и международного законодательства.

Протокол исследования одобрен на заседании независимого этического комитета на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России: протокол № 80 от 27.09.2019 г.

Всем пациентам перед включением в исследование подробно разъясняли его суть, их права и обязанности, пользу и возможные риски. Пациенты оповещены о возможности по собственной инициативе прекратить участие в исследовании на любом из его этапов. Пациентов включали в исследование только при условии подписания ими добровольного информированного согласия.

Экспериментальная часть работы проведена на кадаверном материале – нижней челюсти домашней овцы; в соответствии с концепцией «трех R» (CIOMS, 1985 г.) и положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS N 123 (18.03.1986 г., Страсбург, Франция).

Работа проводилась на базе следующих учреждений: клинические и инструментальные исследования в стоматологической поликлинике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и ГБУЗ Краевая клиническая стоматологическая поликлиника Министерства здравоохранения Краснодарского края; экспериментальные исследования на базе вивария ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; лабораторная часть – в ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края.

## 2.2. Характеристика экспериментальной части исследования

Экспериментальная часть исследования направлена на подбор оптимального режима применения 1 W диодного лазера с длиной волны 662 нм путем оценки изменения температуры корневого дентина зуба при ФДТ в ходе ЭЛ в эксперименте на биологической модели нижней челюсти. Объектом исследования являлись нативные нижние челюсти беспородных домашних овец (*Ovis aries*) в возрасте 2-х лет (n = 18).

Для проведения ФДТ использовали низкоинтенсивный диодный лазер с длиной волны 662 нм «КРИСТАЛЛ» (научно-производственный центр «Техника-Про», Россия), в качестве фотосенсибилизатора применяли «ЭЛОФИТ®» (научно-производственная компания «БИО-ДОКТОР», Россия) (рисунок 2.2.1).



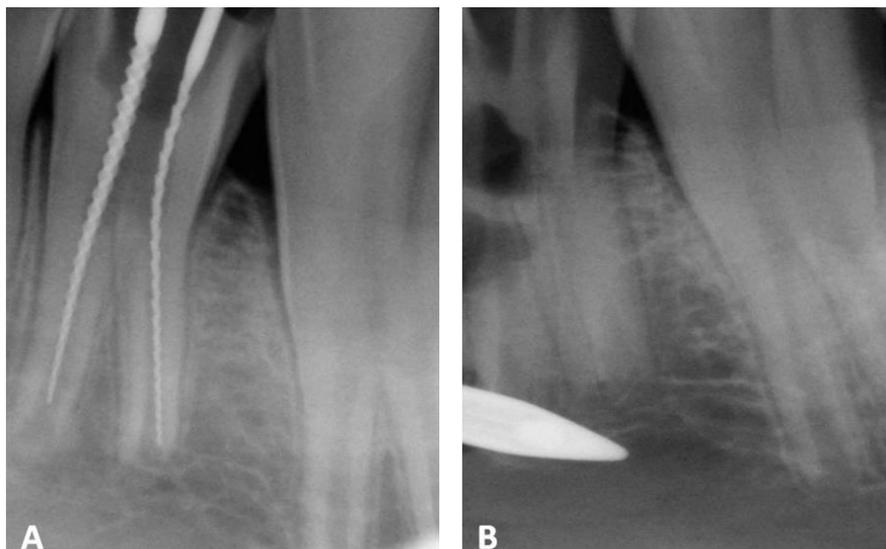
**Рисунок 2.2.1** – Диодный лазер «КРИСТАЛЛ» и фотосенсибилизатор «ЭЛОФИТ®»

В состав препарата «ЭЛОФИТ®» в качестве активных компонентов входят: 0,5 % – Хлорин Е6 ди(N-метилглюкоминат); 1 % – гиалуроновая кислота и 0,1 % – медный комплекс хлорофиллина. Гиалуроновая кислота повышает адгезию, стабилизирует и поддерживает эффективную концентрацию на поверхности тканевых структур, входящих в состав препарата фотосенсибилизаторов, которые имеют максимум поглощения при

длине волны  $\lambda = 662 \pm 2$  нм, что оптимально соответствует излучению 662 нм диодного лазера «КРИСТАЛЛ».

Оценка влияния лазерного излучения на изменение температуры корневого дентина зубов проводилась при следующих параметрах работы аппарата «КРИСТАЛЛ»: мощность (диапазон от 0,2 до 1 W), для постоянного и импульсного режима, при времени экспозиции – 1 минута. Температура дентина измерялась термоэлектрическим методом, при помощи цифрового термометра TES-1310 (TES Electrical Electronic corp., Тайвань). Температура в рабочей зоне кабинета поддерживалась на уровне 20 °С. Моделирование ЭЛ выполняли на первом премоляре нижней челюсти овцы, по 18 зубов на постоянный и импульсный режим (по 2 зуба в режиме на каждое исследуемое значение мощности излучения, 9 серий замеров, по серии учитывалась максимальная температура корневого дентина к концу времени экспозиции лазерного излучения).

Для локализации апикального отверстия использовали рентгенологический аппарат Planmeca Intra (Planmeca, Финляндия). Определение апикальной границы фиксировалось с помощью ограничителя установленного на K-file NITIFLEX (Dentsply Maillefer, Швейцария) (рисунок 2.2.2 и 2.2.4).

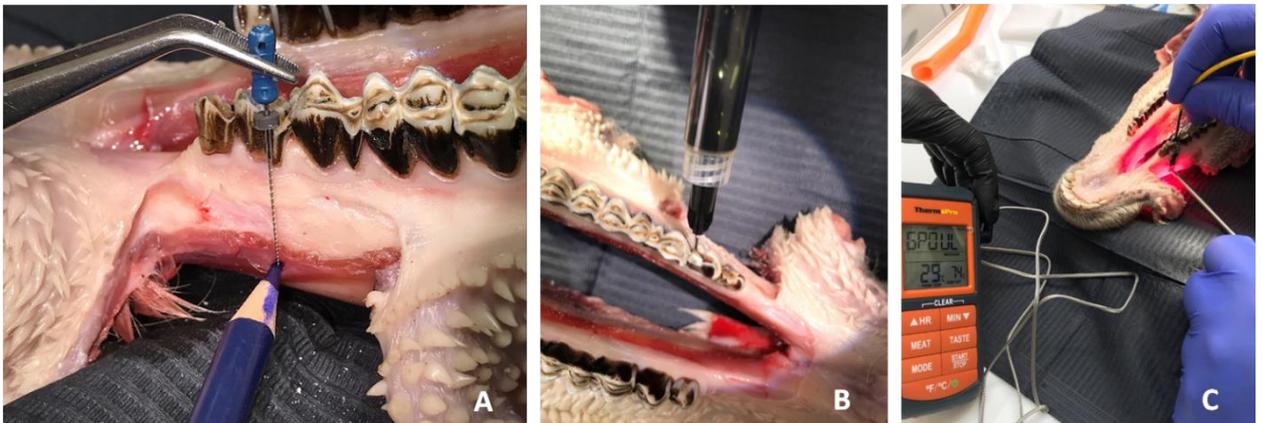


**Рисунок 2.2.2** – Рентгенограммы задействованного зуба: А) определение апикальной границы с помощью ограничителя на K-file; В) установка термодатчика

Препаровку КК выполняли ручным методом по технике «crown down» Ni-Ti инструментами размера № 30 по ISO с конусностью 0,6 и 0,4 (Dentsply Maillefer, Швейцария). При каждой смене инструмента КК промывали раствором гипохлорита натрия для антисептической обработки корневых каналов «Гипохлоран-3» (ООО «НКФ Омега-Дент», Россия) (рисунок 2.2.3).

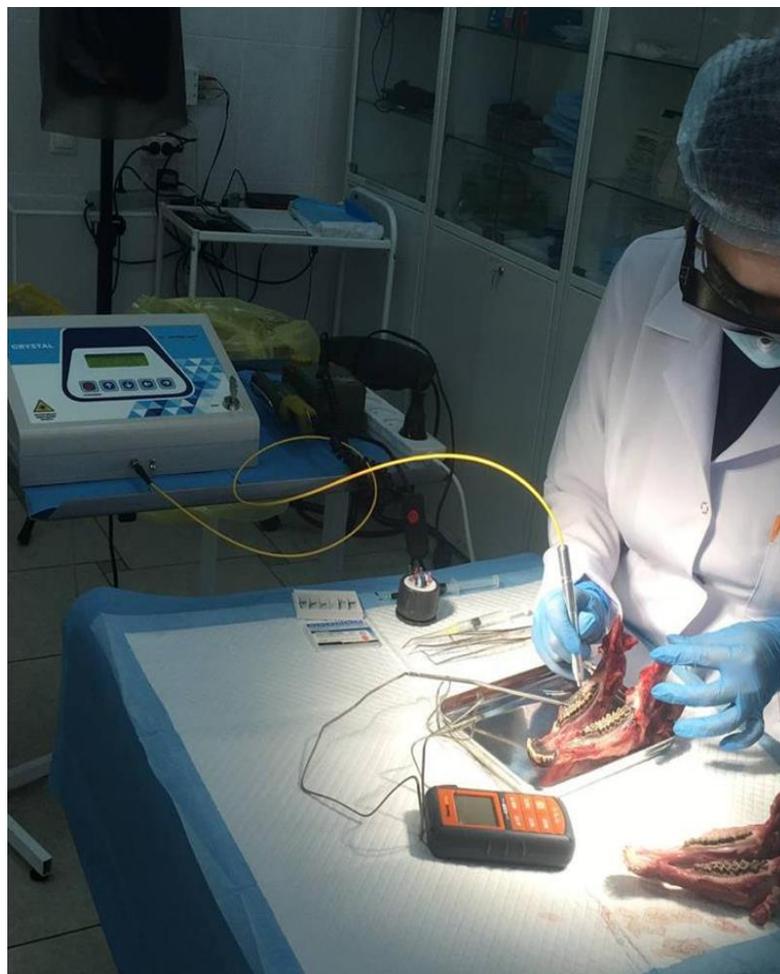


**Рисунок 2.2.3** – Гипохлоран-3 – раствор гипохлорита натрия для антисептической обработки корневых каналов



**Рисунок 2.2.4** – А) Определение апикальной границы; В) Препаровка корневых каналов ручным методом по технике «crown down»; С) Установка термодатчика и волновода диодного лазера «КРИСТАЛЛ»

Расширение КК заканчивалось использованием последнего K-file размером № 40 и конусностью 0,6 по ISO. После завершения механической обработки КК, их тщательно промывали дистиллированной водой и высушивали стерильными бумажными штифтами (Meta Biomed, Корея). Для фиксации термодатчика, с помощью шаровидных алмазных турбинных боров 801L-014M-FG и 801L-014C-FG (NTI-Kahla GmbH Rotary Dental Instruments, Германия), вырезались круглые фрагменты костной ткани толщиной 2 мм на расстоянии 15 мм от вершук корней зубов (рисунок 2.2.2; 2.2.4).



**Рисунок 2.2.5** – Проведение фотодинамической терапии с использованием диодного лазера «КРИСТАЛЛ» на биологической модели нижней челюсти

Препарат «ЭЛОФИТ®» с помощью тупой иглы вносили внутрь КК, время экспозиции составляло 2 минуты. В подготовленный КК зуба, не доходя 3–4 мм до апикального сужения, устанавливали световод аппарата

«КРИСТАЛЛ» (рисунок 2.2.4), далее спиралеобразными движениями при медленном выведении эндодонтического световода обрабатывались боковые стенки канала и латеральные каналы (рисунок 2.2.5).

### **2.3. Характеристика клинической части исследования**

Для оценки эффективности применяемого подхода в комплексной терапии деструктивных форм ХАП, при повторном ЭЛ, на этапе предпротетической подготовки полости рта, выполнен комплекс исследований: клиническое обследование пациента стоматологического профиля (осмотр, сбор анамнеза, зондирование, перкуссия, пальпация, оценка качества жизни), лабораторные (культуральные микробиологические исследования и ПЦР диагностика) и инструментальные (лазерная доплеровская флоуметрия капиллярного кровотока и конусно-лучевая компьютерная томография) исследования.

**Характеристика групп пациентов, с деструктивными формами ХАП, нуждающихся в повторном ЭЛ (n = 90):**

- группа № 1 (n = 30, сравнения) – повторное стандартное ЭЛ с дезинфекцией КК препаратом «Гипохлоран-3»;
- группа № 2 (n = 30, опытная 1) – повторное стандартное ЭЛ, для дезинфекции КК применяли вначале «Гипохлоран-3», затем ФДТ с использованием низко-интенсивного диодного лазера с длиной волны 662 нм и фотосенсибилизатора «ЭЛОФИТ®»;
- группа № 3 (n = 30, опытная 2) – в дополнение к проведенным в группе № 2 манипуляциям, двукратно (в первое посещение и через 2 недели в ходе второго визита) вводили в область переходной складки и альвеолярного отростка в проекции апикальной части причинного зуба 0,05 мл препарата «Revident» (ООО «Н.Селла», Россия).

Набор пациентов в исследование проводили в ходе планового стоматологического приема, основываясь на данных клинического

обследования, сбора анамнеза и рентгенологической диагностики, в соответствии с приведенными ниже критериями включения и исключения.

**Критерии включения пациентов в исследование:**

- 1) мужчины и женщины в возрасте от 39 до 60 лет (2-ая возрастная группа, в соответствии с приказом МЗ РФ № 87н от 06.03.15 г.);
- 2) клинически и рентгенологически верифицированный диагноз «хронический апикальный периодонтит» (К 04.5, согласно МКБ-10), который включает в себя деструктивные формы ХАП (гранулирующий и гранулематозный хронический периодонтит, вне обострения) (Саблина Г.И. и др., 2011);
- 3) деструктивные формы ХАП подвергавшиеся ранее ЭЛ;
- 4) добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения пациентов из исследования:**

- 1) соматические заболевания в стадии обострения, онкопатология, аутоиммунные заболевания, заболевания щитовидной железы и сахарный диабет;
- 2) хронические инфекционные заболевания (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, туберкулез);
- 3) непроходимые КК, перелом и трещины корня, прогрессирующая наружная и внутренняя резорбция корня, зубы ранее леченые хирургическим путем (резекция верхушки корня зуба);
- 4) беременность и лактация;
- 5) наркозависимость и/или злоупотребление алкоголем;
- 6) индивидуальная непереносимость лекарственных препаратов используемых в ходе работы.

За период проведения исследования выбыло всего 11 пациентов (12,2 %), из них: 5 – не удалось выяснить причину ввиду отсутствия связи с пациентом; 3 – выбыли по причине смены места жительства; 2 – отказались от участия в исследовании; 1 – летальный исход (вне связи с проводимым лечением).

**Таблица 2.3.1** – Возрастная и гендерная характеристика включенных в исследование пациентов

Всего пациентов	90	
Всего пациентов по полу	мужчины	женщины
	33	57
Возраст, лет ME (Q1–Q3)	44,0 (40,0–52,0)	44,0 (41,0–54,0)
Возраст, лет Mean ± SD	46,3 ± 6,62	47,1 ± 7,08

**Таблица 2.3.2** – Характеристика пролеченных зубов по групповой принадлежности

Группы зубов	Верхняя челюсть	Нижняя челюсть
Всего	47	50
Фронтальные	7	9
Премоляры	11	7
Моляры	29	34
Итого	97 зубов пролечено у 90 пациентов	

На место выбывших, в исследование включали новых пациентов, в соответствии с прописанными критериями включения и исключения, а также с учетом гендерной, возрастной и групповой принадлежности.

На начальном этапе результаты клинического обследования вносились в медицинскую карту стоматологического больного и дневники (на основе формы № 043/у), а затем целевые результаты перенесены в электронную базу данных в программе MS Excel 2016 (Microsoft, США).

#### **2.4. Алгоритм тактики ведения и комплексной терапии деструктивных форм хронического периодонтита при повторном эндодонтическом лечении**

Используемые в проведенной работе алгоритмы тактики ведения и комплексной терапии деструктивных форм ХАП при повторном ЭЛ построены с учетом клинических рекомендаций (протоколов лечения) при

диагнозе болезни периапикальных тканей (Стоматологическая Ассоциация России, от 30.09.2014 г., ред. 02.08.2018 г.).

По показаниям применяли инфильтрационную и/или мандибулярную анестезию препаратом Ульттракаин Д-С 1:200000 (Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия).

ЭЛ проводили, только в том случае, если ткани зуба возвышались не менее чем, на 2–3 мм над десной. В данной ситуации для безопасной ирригации и изготовления временной коронки, а также надежной фиксации кламера коффердама стенки коронковой части зуба восстанавливали с помощью матричной системы, жидкотекучим материалом Ionosit Baseline (DMG, Германия).

Препаровку кариозной полости и полости зуба для создания эндодонтического доступа проводили при постоянном водном охлаждении на установке Sirona Intego (Dentsply Sirona, Германия). Снятие пломбы выполняли алмазным бором ВК-31С (Prime Dental, Англия), удаление размягченного дентина проводили твердосплавным бором H1SEB (Prime Dental, Англия). Доступ к системе КК создан с использованием УЗ-аппарата и насадок (Piezon Master 600 EMS, Швейцария).

Рабочую длину КК определяли с использованием апекслокатора Woodrex III (Woodpecker, Китай) и H-File инструментов. Фиксировали силиконовый стоппер на данную рабочую длину, затем показания переносили на эндодонтическую линейку и верифицировали с помощью апекслокатора. Калибровку апикальной части КК проводили ручными файлами.

Инструментальную обработку КК в части расширения и шейпинга проводили с использованием ручных H-file, машинных Ni-Ti инструментов ProTaper Universal (Dentsply Mailiffier, Швейцария) и эндодонтического мотора X-Smart (Dentsplay Mailiffier, Швейцария) по методике D1+D2+D3: ProTaper® D1 – для коронковой части канала, ProTaper® D2 – для средней части канала, ProTaper® D3 – для апикальной части канала. Инструменты вводили в КК с приложением легкого давления в апикальном направлении,

при этом регулярно выводили инструмент из канала, проверяли его рабочую часть и очищали ее, если инструмент не продвигался глубже, использовали ручной инструмент для преодоления сопротивления и подтверждения проходимости КК. Каждый инструмент совершал в КК, заполненном стабилизированным 3 % раствором гипохлорита натрия «Гипохлоран-3» (ООО «НКФ Омега-Дент», Россия), по 2–3 полновращательных движения с незначительным апикальным давлением.

Ирригацию КК осуществляли на этапах ЭЛ шприцем с эндодонтической иглой. Использовали изоляцию системой коффердам Hygenic® (Coltene/Whaledent, Швейцария), после каждого инструмента каналы промывали 3 % раствором гипохлорита натрия.

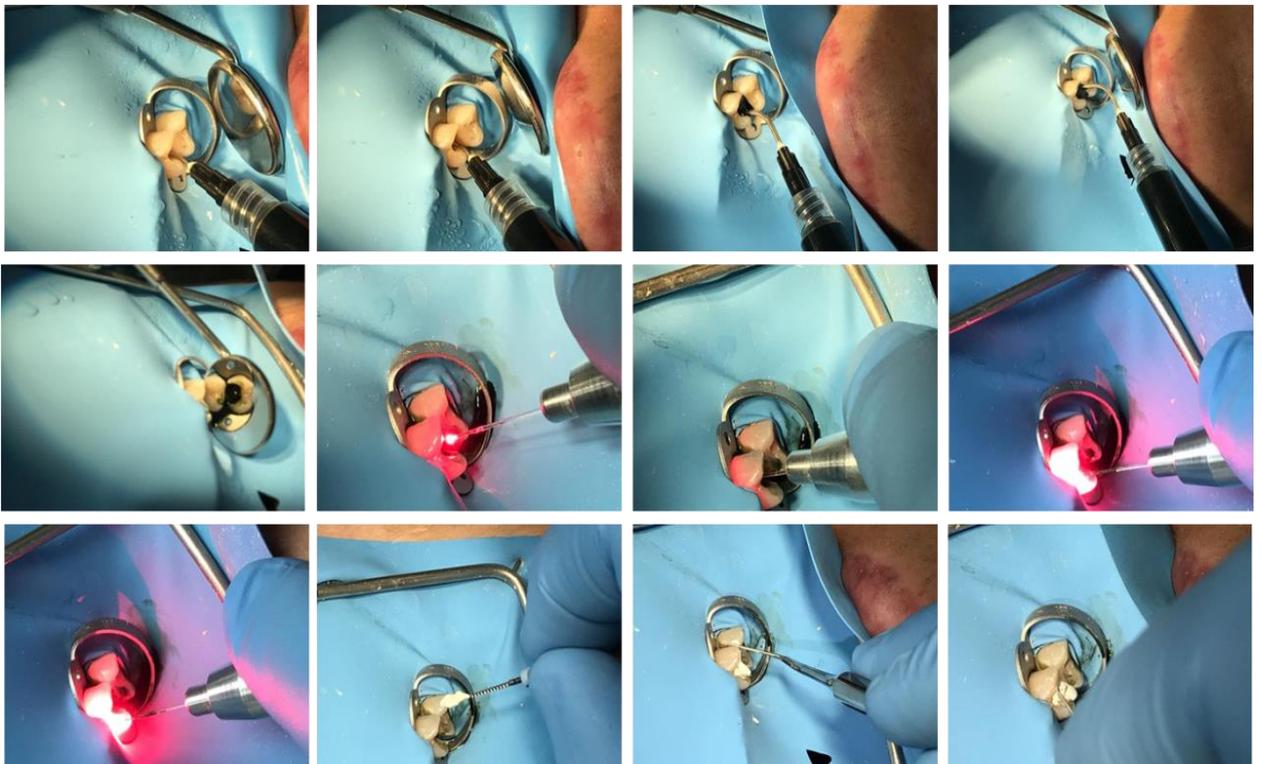
После завершения ирригации в группе 2 и 3 промывали КК дистиллированной водой, затем высушивали бумажными штифтами (Meta Biomed, Южная Корея), с помощью канюли вносили в КК препарат «ЭЛОФИТ®», по истечении 5 минут экспозиции вводили световод лазерного аппарата «Кристалл» и проводили ФДТ в импульсном режиме, при мощности 0,3–0,4 Вт, в течение 40–60 секунд (рисунок 2.4.1; 2.4.2). При этом световод устанавливали, не доходя до анатомической верхушки зуба на 2 мм, затем постепенно выводили его спиралевидными движениями из КК.

После завершения ирригации в группе 1 и ФДТ в группах 2 и 3 тщательно промывали КК дистиллированной водой, высушивали бумажными штифтами конусностью 0,4 или 0,6 (Meta Biomed, Южная Корея), пломбировали гидроксидом кальция и устанавливали временную пломбу.

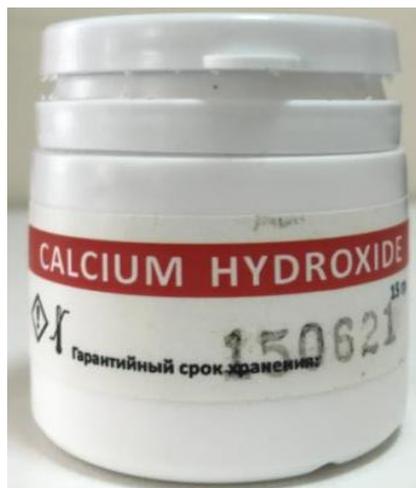
Гидроксид кальция «Calcium hydroxide» (ООО «LV-RUDENT», Россия) (рисунок 2.4.3) замешивали с водой, затем наносили полученную пасту на устье КК и плотно конденсировали внутрь эндодонтическими инструментами. Выполняли установку временной пломбы из материала «Дентин-паста» (ВладМиВа, Россия). Фиксацию временной коронки проводили на цемент «Temp Bond» (Kerr, Италия). Через 2 недели назначали пациенту повторное посещение.



**Рисунок 2.4.1** – Проведение фотодинамической терапии с использованием диодного лазера «КРИСТАЛЛ» в ходе повторного эндодонтического лечения



**Рисунок 2.4.2** – Основные этапы повторного эндодонтического лечения пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита с использованием ФДТ



**Рисунок 2.4.3** – Гидроксид кальция «Calcium hydroxide» (ООО «LV-RUDENT», Россия)

В группе 3 препарат двукратно (в первое посещение и через 2 недели в ходе второго визита) в области переходной складки и альвеолярного отростка в зоне проекции апикальной части причинного зуба вводили 0,05 мл препарата «Revident» (ООО «Н.Селла», Россия). Препарат «Revident» представляет собой биodeградируемый упруговязкий инъекционный гиалуриновый гидрогель (1,0 %), получаемый путем постадийного взаимодействия ГК неживотного происхождения с комплексным соединением AGEG 1/6 (0,015 %) (рисунок 2.4.4).



**Рисунок 2.4.4** – Препарат «Revident» (ООО «Н.Селла», Россия)

При повторном визите через 2 недели проводили удаление временной пломбы и гидроксида кальция из КК, промывали их 3 % раствором гипохлорита натрия (в группах 2 и 3 дополнительно проводили ФДТ)

высушивали бумажными штифтами, obtурировали силером и гуттаперчей, устанавливали временную коронку.

Пломбирование КК проводили методом холодной латеральной конденсации гуттаперчи (Meta Biomed, Южная Корея) с силлером «АН Plus» (Dentsply Sirona, США). Излишек гуттаперчи в устьях КК удаляли с помощью аппарата для обрезки гуттаперчи C-Blade Сохо (Kareto, Китай). Выполняли установку временной пломбы из материала «Дентин-паста» (ВладМиВа, Россия). Фиксацию временной коронки проводили на цемент «Temp Bond» (Kerr, Италия).

При наличии удовлетворительного результата по данным КЛКТ, выполняли снятие временной коронки и временной пломбы, накладывали на дно полости зуба прокладку из фосфат-цемента «Уницем» (ВладМиВа, Россия).

Постоянное пломбирование кариозной полости выполняли с помощью жидкотекучего материала SDR (Dentsply Sirona, Германия), затем проводили фиксацию временной коронки и направляли пациента на ортопедическое лечение.

## **2.5. Методика микробиологического исследования**

Антибактериальную эффективность применяемого подхода определяли на основе полученных результатов культуральных микробиологических исследований бипроб взятых до и через 2 недели после повторного ЭЛ.

Проводили посевы из пробирок с транспортной средой, содержащих полученные с помощью стерильных бумажных штифтов образцы из задействованных КК, на следующие питательные среды (Merck, Германия): 5 % кровяной агар, агар с гретой кровью (шоколадный), агар Эндо, желточно-солевой агар (ЖСА), агар Сабуро, сердечно-мозговой бульон (СМБ).

Посев, проводили методом «тампон-петля» на вышеперечисленные питательные среды, начиная с кровяного и шоколадного агара, затем на

элективные среды (Эндо, ЖСА, среду Сабуро), добиваясь получения возможно большего числа изолированных колоний. Затем пробирки с посевами заливали СМБ, для накопления малого количества возбудителей.

Для выявления анаэробных бактерий посев производили на чашки с 5 % кровяным агаром, затем помещали их в пакет (газпак) для создания анаэробных условий. Чашки с посевами и пробирки с СМБ инкубировались в термостате при 37 °С в течение 18–24 часов. Через 18–24 часа инкубации чашки просматривались и для идентификации отбирались все выросшие колонии.

Идентификация колоний проводилась методом времяпролетной масс-спектрометрии с помощью системы MALDI Biotyper 3 BRUKER (BRUKER, США), представлена на рисунке 2.5.1 (Karygianni L. et al., 2015).

Идентификация в системе MALDI Biotyper основана на анализе экспрессии константных белков МО с помощью масс-спектрометрии. Полученные масс-спектры анализируемых образцов сравнивали с масс-спектрами референсных МО, находящимися в базе данных.



**Рисунок 2.5.1** – Масс-спектрометр MALDI Biotyper 3 BRUKER

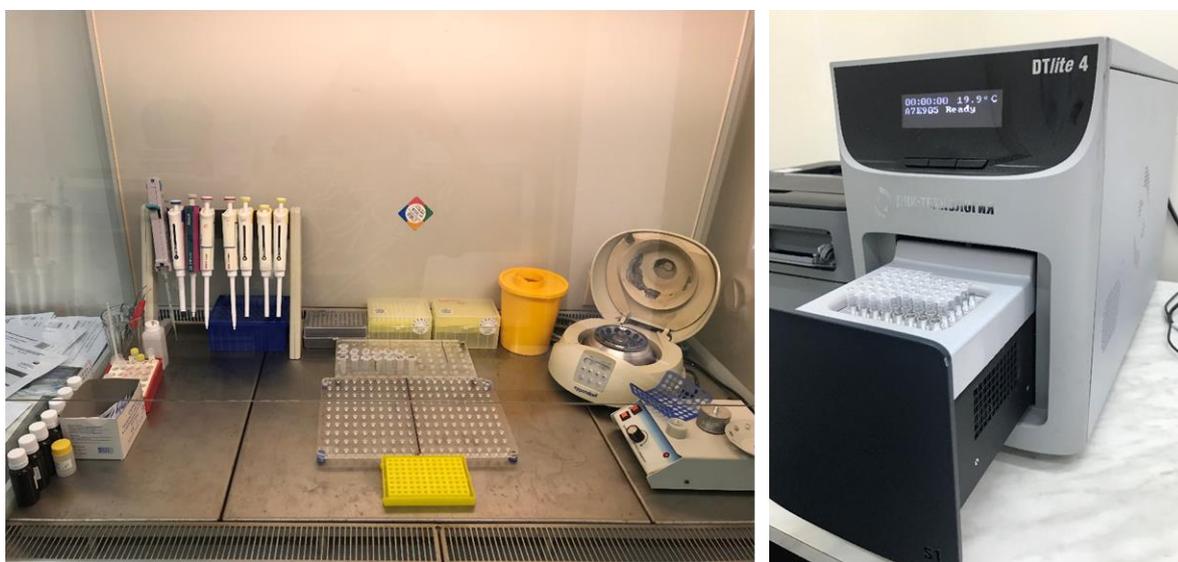
Для идентификации МО часть выбранной колонии наносили на ячейку мишени (одна колония – одна ячейка). Затем сверху вносили раствор матрицы, дожидались ее кристаллизации и загружали мишень в прибор. Матрица

представляет собой раствор  $\alpha$ -цианогидроксикоричной кислоты в органическом растворителе. Результат идентификации МО выводился на монитор и имел следующие оценки: 2,0–2,6 – достоверный результат; 1,7–2,0 – результат требует подтверждения; менее 1,7 – результат не применим. В работе использовали только достоверные результаты от 2,0 до 2,6 баллов.

## 2.6. Методика ПЦР исследования биопроб

Взятие биопроб из КК проводили до и через 2 недели после повторного ЭЛ с помощью стерильных бумажных эндодонтических штифтов № 25–30 по ISO, которые затем помещали в стерильные микропробирки объемом 1,5 мл с транспортной средой для биопроб с муколитиком СТОР-М (ООО «ДНК-Технология», Россия).

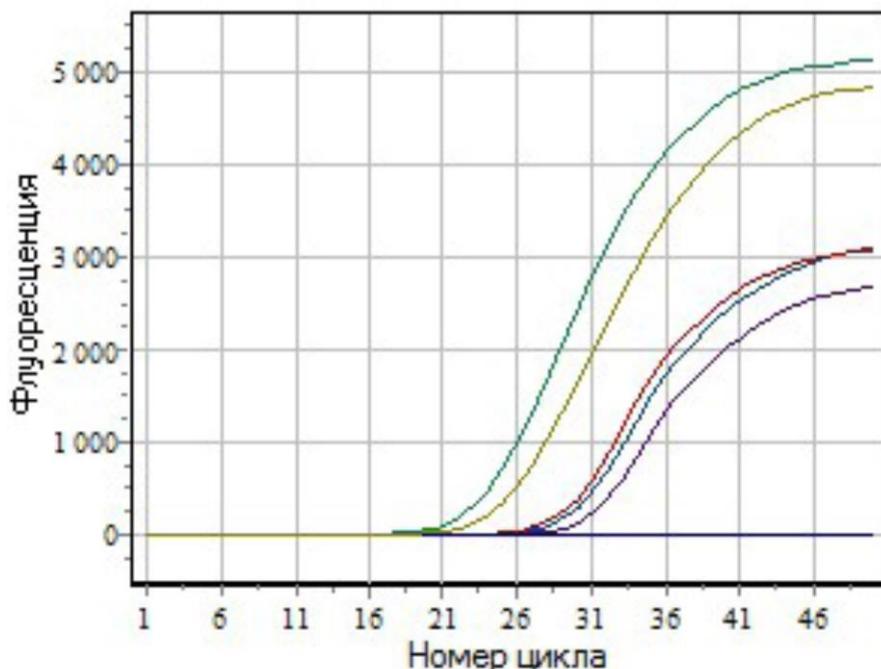
Для выделения ДНК использовали набор реагентов Проба-ГС-Плюс для выделения ДНК (ООО «ДНК-Технология», Россия).



**Рисунок 2.6.1** – Ламинарный шкаф с оборудованием для выделения нуклеиновых кислот из образцов биоматериала и амплификатор «ДТлайт 4»

Для детекции условно-патогенной микрофлоры полости рта методом ПЦР в режиме реального времени использовали набор «ПарадонтоСкрин» (ООО «ДНК-Технология», Россия) предназначенный для определения ГЭ

следующих МО: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Candida albicans*. Результаты выражали в виде lg ГЭ/мл.



**Рисунок 2.6.2** – Зависимость флуоресценции канала FAM от номера цикла в ходе real-time ПЦР на *Enterococcus faecalis*

Для проведения ПЦР использовали амплификатор «ДТлайт 4» (ООО «ДНК-Технология», Россия) (рисунок 2.6.1), с детекцией результатов ПЦР в режиме реального времени, программное обеспечение RealTime\_PCR, тест «Parodont» (ООО «ДНК-Технология», Россия).

Все манипуляции проводили согласно протоколам производителя набора для выделения ДНК и набора для детекции МО «ПарадонтоСкрин».

Для детекции *Enterococcus faecalis* методом ПЦР в режиме реального времени (рисунок 2.6.2) использовали набор «Септоскрин» комплект реагентов для ПЦР-амплификации «Энкопол» (ООО НПФ «Литех», Россия).

Результаты выражали качественно (+/- наличие отсутствие МО), специфичность системы – 100 %, чувствительность  $10^4$  ГЭ/мл.

## **2.7. Метод лазерной доплеровской флоуметрии капиллярного кровотока**

Лазерную доплеровскую флоуметрию проводили с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-02; исполнение 2» (НПП «ЛАЗМА», Россия), который позволяет регистрировать кровотоки в ткани объемом около 1 мм<sup>3</sup>. В ходе исследования микроциркуляции в тканях десны пациенты находились в положении сидя (в стоматологическом кресле). Датчик прибора устанавливали на уровне десны в проекции очага ПАП и на интактной зоне в области здорового зуба на противоположной стороне. Обработка доплерограмм проводилась с помощью пакета прикладных программ «LDF 2.20.0.507WL» к аппарату «ЛАКК-02» (НПП «ЛАЗМА», Россия). Полученные значения показателя микроциркуляции (ПМ) оценивали в перфузионных единицах (п.е.) до проведения ЭЛ и через 2 недели после него (Рисованный С.И., 2001). В связи с высокой вариабельностью ПМ в качестве интегральной характеристики капиллярного кровотока использовали градиент различия показателей микроциркуляции (Гр), который определяли как соотношение между разностью ПМ в зоне дефекта и в интактной области к их сумме (Доменюк Д.А. и др., 2012):

$$\text{Гр} = \frac{(\text{ПМ}_{\text{макс}} - \text{ПМ}_{\text{мин}})}{(\text{ПМ}_{\text{макс}} + \text{ПМ}_{\text{мин}})} \times 100 \%$$

## **2.8. Методика конусно-лучевой компьютерной томографии**

КЛКТ выполняли на аппарате Orthophos XG 3D<sup>ready</sup>/Ceph (Dentsply Sirona, Германия) с использованием низкодозового протокола позволяющего снизить на 85 % лучевую нагрузку на пациентов (напряжение – 85 кВ, время экспозиции – 2,2 сек., размер пикселя – 0,160 мм) (Döbelin Q. et al., 2020).

КЛКТ проводили до, через 6 и 12 месяцев после начала повторного ЭЛ, всего выполнено 360 исследований. При КЛКТ определяли у.е. оптической

плотности в области очага поражения: в центре, а также минимальные и максимальные значения показателя (Когина Э.Н. и др., 2018).

Площадь поражения измеряли до, через 6, 12 месяцев после ЭЛ, путем измерения очага деструкции двумя проведенными линиями строго перпендикулярными друг другу (Адамчик А.А., Арутюнов А.В., 2018), по формуле (Прилукова Н.А., 2013; Задорина И.И., 2015):

$$S = n + a + b, \text{ в мм}^2,$$

где  $n$  – число «пи» равное 3,14;  $a$  – первый диаметр;  $b$  – второй диаметр.

Эффективность лечения оценивали по динамике уменьшения площади очага деструкции (сравнивали площадь очага на КЛКТ-сканах до, через 6 и 12 месяцев от начала эндодонтического лечения).

При сопоставлении полученных данных с директивами Европейского общества эндодонтии (European Society of Endodontology, 2006) снижение площади очага деструкции: менее чем на 60 % свидетельствовало об «отсутствии выздоровления» или «неуспехе» лечения; более чем на 60 % трактовали как «неполное выздоровление»; значения близкие к 100 % приравнивали к «полному выздоровлению» (Задорина И.И., 2015).

По результатам определения средней оптической плотности очага ПАП рассчитывали показатель деструкции (ПД) в динамике до, через 6 и 12 месяцев после ЭЛ, по формуле (Сергеева И.Л., 2014):

$$\text{ПД} = \frac{(D_{\text{кон}} - D_{\text{норм}})}{D_{\text{кон}}} \times 100 \%,$$

где ПД – показатель деструкции в контрольную точку исследования (до, через 6 и 12 месяцев после ЭЛ);  $D_{\text{норм}}$  – средняя оптическая плотность эталонного участка;  $D_{\text{кон}}$  – средняя оптическая плотность, полученная в контрольную точку исследования (на основе центр, min, max оптической плотности в области очага поражения).

На основе определенных ПД с целью оценки активности процессов репарации ПАП в динамике до, через 6 и 12 месяцев после ЭЛ, рассчитывали относительный показатель редукции костной ткани (ОПР), по формуле (Токмакова С.И., Жукова Е.С., 2008; Сергеева И.Л., 2014):

$$\text{ОПР} = \frac{(\text{ПД}_{\text{исх}} - \text{ПД}_{\text{кон}})}{\text{ПД}_{\text{исх}}} \times 100 \%,$$

где ОПР – относительный показатель редукции костной ткани (через 6 и 12 месяцев после ЭЛ); ПД<sub>исх</sub> – исходное значение ПД; ПД<sub>кон</sub> – значение ПД полученное в контрольную точку исследования (через 6 и 12 месяцев после ЭЛ).

## **2.9. Методика оценки качества жизни пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита**

Анализ качества жизни проводился с помощью краткой версии опросника MOS SF-36 (Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D., 1994; Лапина Н.В. и др., 2013): на момент 1-го приема стоматолога, через 2 недели (во время 2-го визита), 6 и 12 месяцев. По каждой из 8 шкал опросника проводили оценку показателей (от 0 до 100 баллов), что позволяет оценить уровень субъективной удовлетворенности пациента своим состоянием путем определения физического и психологического компонентов состояния здоровья.

## **2.10. Методы статистической обработки данных**

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного обеспечения «MS Excel 2010» (Microsoft, США), «Statistica 13» (StatSoft Inc, США) и «GraphPadPrism 9» (GraphPad Company, США). Проверка нормальности распределения количественных признаков в

исследуемых группах проводилась с использованием критериев Шапиро-Уилка, Лиллиефорса, а также с помощью гистограмм распределения. Для непрерывных и дискретных данных имеющих нормальное распределение, приведены среднее арифметическое, доверительные интервалы для среднего арифметического ( $\pm 95\% \text{ДИ}$ ), стандартное отклонение и стандартная ошибка среднего.

Для описания данных с распределением отличным от нормального закона использовали медиану ( $Me$ ) и интерквартильный интервал ( $Q1-Q3$ ). Порядковые и бинарные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Динамику изучаемых показателей выражали в виде процентного изменения и процентного отношения.

Для оценки равенства дисперсий в исследуемых группах использовали критерий Левена. С целью оценки наличия межгрупповых различий при сравнении трех и более групп по исследуемому показателю применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), при  $F > F_{\text{крит}}$  с  $p < 0,05$  отклоняли нулевую гипотезу об отсутствии эффекта изучаемого вмешательства. Последующее определение межгрупповых различий при попарном сравнении групп проводили с помощью *post-hoc* тестов Тьюки и Сидак.

При попарном сравнении двух зависимых групп использовали критерий Вилкоксона, в случае сравнении трех и более зависимых групп и отклонения распределения данных от нормального закона применяли критерий Фридмана с последующим применением апостериорных *post-hoc* тестов. При попарном сравнении двух независимых групп использовали критерий Манна-Уитни, в случае сравнения трех и более независимых групп и отклонения распределения данных от нормального закона применяли критерий Краскелла-Уоллиса.

Для оценки статистически значимых различий по качественному признаку для анализа четырехпольных и многопольных таблиц

сопряженности использовали критерий согласия Пирсона, при необходимости вводили поправку на правдоподобие. Для попарного сравнения зависимых групп по бинарному признаку использовали критерий Мак-Немара. В случае малого размера выборки для попарного сравнения групп по качественному признаку использовали точный критерий Фишера. При сравнении трех и более групп, в случае анализа бинарных данных, использовали Q-критерий Кохрена.

Для оценки взаимосвязи мощности лазерного излучения и температуры корневого дентина зуба применяли расчет коэффициента корреляции Спирмена. Значения коэффициента корреляции  $r$  интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока. Определение статистической значимости корреляционной связи осуществляли с помощью  $r$ -критерия.

Для оценки влияния бинарного показателя на изменение дискретных или непрерывных данных применяли логистический регрессионный анализ, при  $p < 0,05$  принимали альтернативную гипотезу об ассоциации исследуемого бинарного признака с изучаемым явлением.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Влияние диодного лазера «КРИСТАЛЛ» на температуру корневого дентина зуба на биологической модели нижней челюсти при фотодинамической терапии в ходе эндодонтического лечения

При оценке влияния режимов излучения диодного лазера «КРИСТАЛЛ» на изменение температуры корневого дентина зуба при ЭЛ показано, что по мере роста мощности лазерного излучения от 0,1 до 1 W при 1 мин. экспозиции температура задействованной области повышается: в импульсном режиме на 48,65 % (от  $37,1 \pm 1,84$  до  $55,8 \pm 2,31$  °C) и в постоянном режиме на 50,00 % (от  $38,2 \pm 1,06$  до  $57,2 \pm 1,56$  °C) (таблица 3.1.1).

**Таблица 3.1.1** – Влияние импульсного и постоянного режимов диодного лазера 662 нм «КРИСТАЛЛ» на температуру корневого дентина зуба при ФДТ в ходе эндодонтического лечения, время экспозиции 1 мин

Мощность излучения, W	Импульсный режим, °C	λB % по отношению с исходным	Постоянный режим, °C	λB % по отношению с исходным	p value
0,2	$37,1 \pm 1,84$	85,5	$38,2 \pm 1,06^*$	91,0	0,035
0,3	$38,4 \pm 1,92$	92,0	$39,1 \pm 1,54\#$	95,5	0,236
0,4	$39,8 \pm 1,86$	99,0	$40,3 \pm 1,99\#$	101,5	0,442
0,5	$40,1 \pm 2,15$	100,5	$40,8 \pm 1,85\#$	104,0	0,303
0,6	$41,3 \pm 1,94$	106,5	$42,7 \pm 2,22\#$	113,5	0,054
0,7	$43,2 \pm 2,01$	116,0	$43,9 \pm 2,12\#$	119,5	0,317
0,8	$45,1 \pm 2,28$	125,5	$46,5 \pm 2,15\#$	132,5	0,067
0,9	$48,7 \pm 2,33$	143,5	$50,4 \pm 2,08^*$	152,0	0,027
1,0	$55,8 \pm 2,31$	179,0	$57,2 \pm 1,56^*$	186,0	0,040

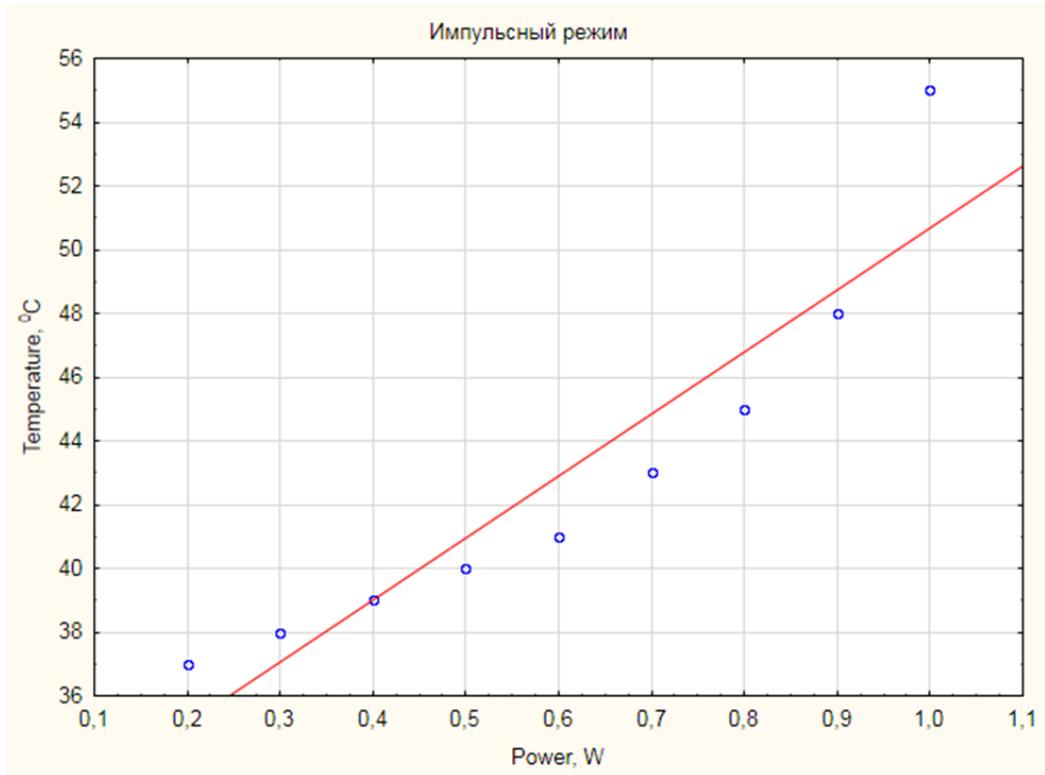
*Примечание:* результаты измерений температуры корневого дентина представлены в виде Mean ± SD; λ – в % по отношению с исходным значением температуры (20 °C) представлено процентное изменение температуры корневого дентина под влиянием лазерного излучения; \* – при  $p < 0,05$  принималась альтернативная гипотеза о наличии различий между группами; # – при  $p > 0,05$ , нулевая гипотеза об их отсутствии.

При проведении межгрупповых сравнений (импульсный vs постоянный режим) по показателю температура корневого дентина при заданной мощности лазерного излучения и времени экспозиции 1 минута показано, что значение данного параметра имеет тенденцию к росту при постоянном режиме излучения: при 0,2 W на 2,88 % ( $p = 0,035$ ); при 0,3 W на 1,82 % ( $p = 0,236$ ); при 0,4 W на 1,27 % ( $p = 0,442$ ); при 0,5 W на 1,75 % ( $p = 0,303$ ); при 0,6 W на 3,39 % ( $p = 0,054$ ); при 0,7 W на 1,62 % ( $p = 0,317$ ); при 0,8 W на 3,10 % ( $p = 0,067$ ); при 0,9 W на 3,50 % ( $p = 0,027$ ); при 1,0 W на 2,51 % ( $p = 0,040$ ) (таблица 3.1.1). Однако статистически значимыми различия между режимами излучения являются только для мощности 0,2 W, 0,9 W и 1,0 W ( $p < 0,05$ ). При сравнении температуры корневого дентина при заданной мощности лазерного излучения по отношению к исходной температуре модели (+20 °C) прослеживаются схожие изменения: по мере роста мощности излучения прямо пропорционально нарастает температура корневого дентина. В постоянном режиме излучения наблюдаемая тенденция выражена в большей мере, чем импульсном (таблица 3.1.1).

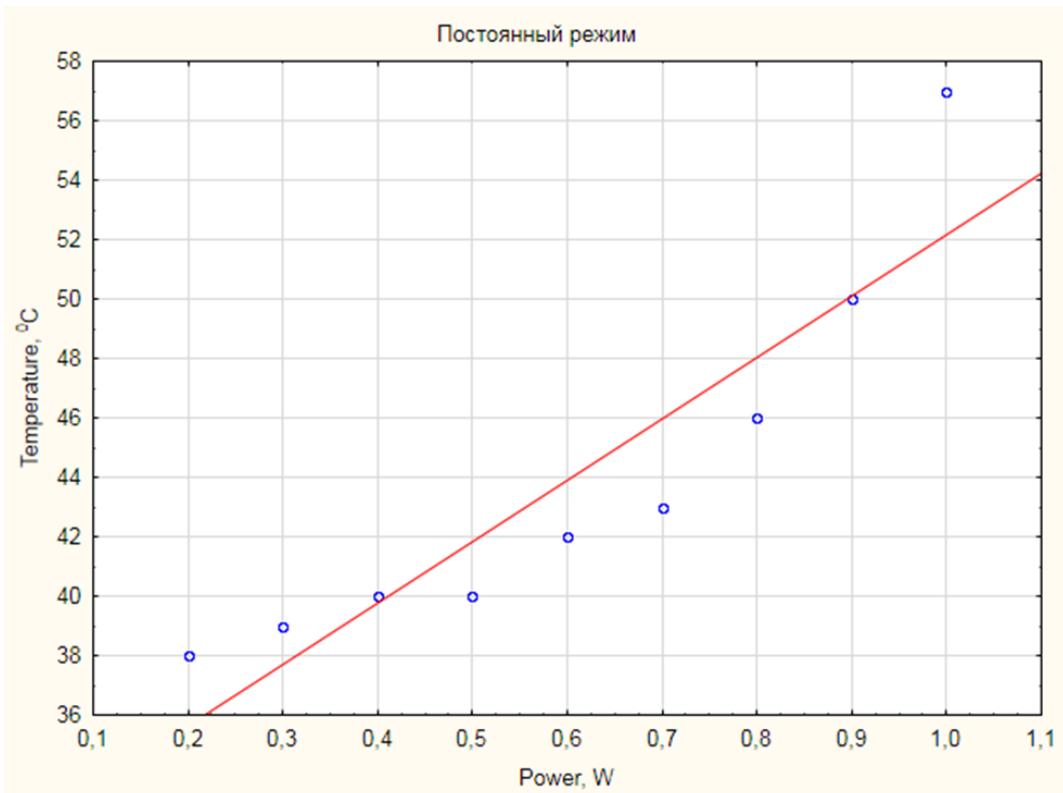
При расчете коэффициента корреляции Спирмена подтверждается очень высокая сила взаимосвязи (по шкале Чеддока) между мощностью излучения используемого диодного лазера и температурой корневого дентина зуба: как для постоянного ( $r = 0,995$ ;  $p < 0,05$ ), так и для импульсного режимов аппарата ( $r = 0,990$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, на биологической модели нижней челюсти показано наличие сильной прямо-пропорциональной связи между мощностью излучения диодного лазера и температурой корневого дентина зуба.

Данная зависимость наглядно представлена на скатерограммах построенных для импульсного (рисунок 3.1.1) и постоянного (рисунок 3.1.2) режимов работы диодного лазера с длиной волны 662 нм «КРИСТАЛЛ». Для импульсного режима работы аппарата достижение пороговой температуры в 40°C происходит при мощности лазерного излучения 0,4–0,5 W (рис. 3.1.1), а для постоянного – 0,4 W (рис. 3.1.2).



**Рисунок 3.1.1** – Зависимость температуры корневого дентина от мощности диодного лазера при ФДТ, в импульсном режиме работы



**Рисунок 3.1.2** – Зависимость температуры корневого дентина от мощности диодного лазера при ФДТ, в постоянном режиме работы

Проведенный логистический регрессионный анализ подтвердил нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимой ( $p = 0,707$ ) ассоциации исследуемого бинарного признака (импульсный vs постоянный режим лазерного излучения) и температуры корневого дентина зуба при проведении ФДТ. Однако при увеличении времени экспозиции вероятно появление преимущества у импульсного режима работы аппарата.

Таким образом, применение диодного лазера с длиной волны 662 нм «КРИСТАЛЛ» как в постоянном, так и в импульсном режиме при ЭЛ зубов на биологической модели нижней челюсти при мощности излучения 0,2–0,4 W является безопасным, так как не приводит к подъему температуры корневого дентина выше 40 °С. При времени экспозиции 1 минута статистически значимых различий между постоянным и импульсным режимами работы аппарата «КРИСТАЛЛ» не выявлено. Использование мощности лазерного излучения аппарата «КРИСТАЛЛ» выше 0,4 W не является безопасным, так как вызывает перегрев корневого дентина вплоть до 57,2 °С.

### **3.2. Результаты клинического обследования пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита**

Характеристика включенных в исследование пациентов с учетом возраста и пола показывает, что средний возраст участников составил –  $46,8 \pm 6,9$  лет, при этом соотношение между мужчинами и женщинами приближалось к 1 : 2 : 36,7 % мужчин vs 63,3 % женщин ( $\chi^2 = 12,8$ ;  $p = 0,001$ ).

При этом средний возраст мужчин составил  $46,3 \pm 6,62$  лет, что на 1,7 % меньше, чем у женщин  $47,1 \pm 7,08$  лет (Mann-Whitney U-test,  $p = 0,629$ ).

Анализ групп пациентов по гендерному признаку также показал отсутствие статистически значимых различий ( $\chi^2 = 0,287$ ;  $p = 0,867$ ) (таблица 3.2.1).

**Таблица 3.2.1** – Характеристика групп пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита, с учетом возраста и пола

Группа	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
Всего пациентов	30		30		30	
Возраст, лет ME (Q1-Q3)	45,0 (41,0–55,0)		44,0 (41,0–52,0)		44,5 (40,0–50,0)	
Возраст, лет Mean ± SD	47,2 ± 7,12		46,5 ± 6,53		46,8 ± 7,23	
Пол	муж	жен	муж	жен	муж	жен
	12	18	11#	19#	10#	20#
Возраст, лет ME (Q1-Q3)	43,5 (40,0–52,0)	45,5 (40,0–53,0)	44,0† (41,0–52,0)	44,0† (42,0–55,0)	46,5† (42,0–52,0)	44,5† (40,0–53,5)
Возраст, лет Mean ± SD	45,9 ± 6,88	48,0 ± 7,34	46,3 ± 6,87	46,7 ± 6,52	46,8 ± 6,71	46,8 ± 7,65

*Примечание:* # – по полу, критерий Пирсона с поправкой на правдоподобие; † – по возрасту, критерий Краскелла-Уоллиса; при  $p > 0,05$  в обоих случаях принималась нулевая гипотеза об отсутствии межгрупповых различий.

При изучении межгрупповых различий по признаку возраста с учетом пола и в целом их также не выявлено (критерий Краскелла-Уоллиса, мужчины:  $\chi^2 = 10,0$ ,  $df = 9$ ,  $p = 0,351$ ; женщины:  $\chi^2 = 19,0$ ,  $df = 13$ ,  $p = 0,123$ ; без учета пола:  $\chi^2 = 27,9$ ,  $df = 18$ ,  $p = 0,064$ ) (таблица 3.2.1).

Таким образом, проведенный анализ показывает, что исследуемые группы пациентов с ХАП не имеют статистически значимых различий по признаку возраста и пола.

В ходе исследования пролечено 97 зубов (ранее подвергавшихся ЭЛ) у 90 пациентов обоего пола, в возрасте от 39 до 60 лет. Основной диагноз «хронический апикальный периодонтит» (К 04.5, согласно МКБ-10), который включает в себя деструктивные формы ХАП (гранулирующий и гранулематозный хронический периодонтит, вне обострения) (Саблина Г.И. и др., 2011).

При характеристике пролеченных зубов с диагнозом ХАП, с учетом их принадлежности зубному ряду не выявлено статистически значимых различий,  $p > 0,05$  (таблица 3.2.2).

Однако при оценке их групповой принадлежности показано, что доля моляров составила – 64,9 %, премоляров – 18,6 % и фронтальных – 16,5 % ( $\chi^2 = 65,54$ ;  $p = 0,001$ ) (таблица 3.2.2).

Таким образом, доля моляров на 71,4 % выше премоляров ( $\chi^2 = 44,9$ ;  $p = 0,001$ ) и на 74,6 % – фронтальных зубов ( $\chi^2 = 49,7$ ;  $p = 0,001$ ). При этом доля премоляров vs фронтальных зубов без статистически значимых различий ( $\chi^2 = 0,143$ ;  $p = 0,706$ ) (таблица 3.2.2).

**Таблица 3.2.2** – Характеристика пролеченных зубов с диагнозом хронический апикальный периодонтит, по их групповой принадлежности

Группы зубов	Верхняя челюсть	Нижняя челюсть	Критерий Пирсона	Всего зубов
Всего	47	50#	$\chi^2 = 0,186$ ; $p = 0,667$	
Фронтальные	7	9#	$\chi^2 = 0,501$ ; $p = 0,479$	16*#
Премоляры	11	7#	$\chi^2 = 1,793$ ; $p = 0,181$	18*
Моляры	29	34#	$\chi^2 = 0,794$ ; $p = 0,373$	63
Итого	97 зубов пролечено у 90 пациентов			

*Примечание:* критерий Пирсона с поправкой на правдоподобие, \* – при  $p < 0,05$  принималась альтернативная гипотеза о наличии различий между группами; # – при  $p > 0,05$  принималась нулевая гипотеза об их отсутствии.

Анализ групп 1–3 по доле пролеченных зубов в соответствии с их групповой принадлежностью показал отсутствие статистически значимых межгрупповых различий ( $p > 0,05$ ), при этом доля моляров составила – 63,6 %, 62,5 % и 68,8 %, премоляров – 21,2 %, 18,8 % и 15,2 %, фронтальных – 15,2 %, 18,8 % и 15,2 %, соответственно (таблица 3.2.3).

При проведении внутригрупповых сравнений показано, что в группах 1–3 доля моляров на 66,7 %, 70,0 % и 77,3 % выше премоляров ( $\chi^2 = 12,6$ ,  $p = 0,001$ ;  $\chi^2 = 13,2$ ,  $p = 0,001$ ;  $\chi^2 = 19,7$ ,  $p = 0,001$ , соответственно) и на 74,6 % – фронтальных зубов ( $\chi^2 = 17,2$ ,  $p = 0,001$ ;  $\chi^2 = 13,2$ ,  $p = 0,001$ ;  $\chi^2 = 19,7$ ,  $p = 0,001$ , соответственно). При этом доля премоляров vs

фронтальных зубов без статистически значимых различий ( $\chi^2 = 0,41$ ,  $p = 0,523$ ;  $\chi^2 = 0,0$ ,  $p = 1,0$ ;  $\chi^2 = 0,0$ ,  $p = 1,0$ , соответственно) (таблица 3.2.3).

**Таблица 3.2.3** – Характеристика групп пациентов с деструктивными формами ХАП по групповой принадлежности пролеченных зубов

Группы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Критерий Пирсона
Всего	33	32	32	$\chi^2 = 0,031$ ; $p = 0,985$
Фронтальные	5*#	6*#	5*#	$\chi^2 = 0,132$ ; $p = 0,937$
Премоляры	7*	6*	5*	$\chi^2 = 0,355$ ; $p = 0,838$
Моляры	21	20	22	$\chi^2 = 0,122$ ; $p = 0,942$

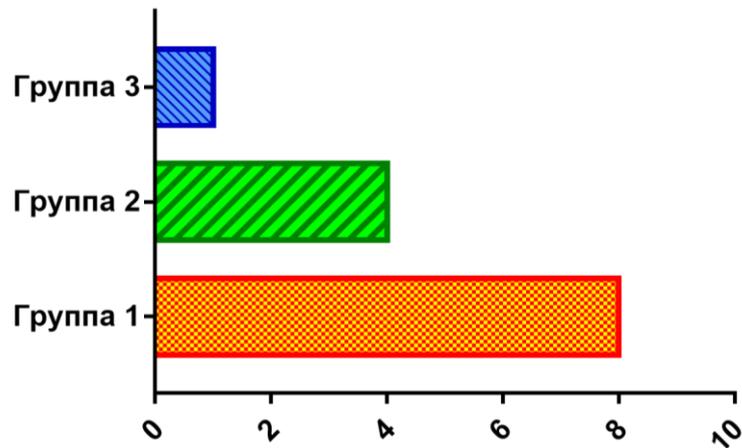
*Примечание:* критерий Пирсона с поправкой на правдоподобие, \* – при  $p < 0,05$  принималась альтернативная гипотеза о наличии различий между группами; # – при  $p > 0,05$  принималась нулевая гипотеза об их отсутствии.

В ходе анализа частоты удаления зубов после повторного ЭЛ выявлено: в группе 1 – 8 случаев (61,5 %), в группе 2 – 4 (30,8 %) и в группе 3 только 1 случай удаления (7,7 %) (таблица 3.2.4; рисунок 3.2.1). При рассмотрении возможных причин «неуспеха» первичного ЭЛ в случае удаленных после повторного ЭЛ зубов выявлено: в 7 случаях – «неполная» obturация КК, в 3 случаях – пропущенные «непролеченные» каналы моляров и в 3 случаях – без видимой причины.

**Таблица 3.2.4** – Характеристика зубов, удаленных в течение 12 месяцев после проведения повторного ЭЛ

Группы	Итого	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Всего	13	8	4	1
Фронтальные	3##	1	2	0
Премоляры	4#	3	1	0
Моляры	7	4	2	1

*Примечание:* точный критерий Фишера, \* – при  $p < 0,05$  принималась альтернативная гипотеза о наличии различий между группами; # – при  $p > 0,05$  принималась нулевая гипотеза об их отсутствии.



**Рисунок 3.2.1** – Частота удаления зубов в течение 12 месяцев после проведения повторного эндодонтического лечения

При проведении попарных сравнений с использованием точного критерия Фишера показано отсутствие статистически значимых различий: моляры vs премоляры ( $p = 0,269$ ), моляры vs фронтальные ( $p = 0,134$ ) и премоляры vs фронтальные ( $p = 0,689$ ) (таблица 3.2.4). Ввиду малого числа наблюдений (в группе 3 только 1 удаление) оценить статистическую значимость различий при попарных сравнениях групп пациентов по частоте удаления зубов после повторного ЭЛ не представляется возможным.

Имеющаяся тенденция указывает на то, что использование ФДТ с диодным лазером длиной волны 662 нм «КРИСТАЛЛ» и фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» в комплексе с препаратом ГК «Revident» в дополнение к стандартным методам обработки КК сопровождается тенденцией к меньшему числу удаления зубов.

### **3.3. Результаты культурального исследования биопроб из системы корневых каналов зубов с деструктивными формами хронического периодонтита до и после эндодонтического лечения**

При проведении культурального исследования биопроб из системы КК у пациентов с деструктивными формами ХАП до их дезинфекции, в ходе

повторного ЭЛ из 97 образцов выделено 12 основных видов МО, относящихся к факультативным анаэробам, строгим анаэробам и микроаэрофилам (учитывали изоляты выделенные не менее чем из 3-х биопроб).

Согласно результатам Q-теста Кохрена, «горизонтальные» межгрупповые различия видового состава выделенной микрофлоры не имели статистической значимости ( $p > 0,05$ ) (таблица 3.3.1).

При анализе соотношения групп выделенных МО в биопробах из групп 1–3 показано, что доля строгих анаэробов и микроаэрофилов vs факультативным анаэробам выше на 50,75 %, 53,62 % и 52,94 % ( $\chi^2 = 23,6$ ,  $p = 0,001$ ;  $\chi^2 = 27,8$ ,  $p = 0,001$ ;  $\chi^2 = 26,5$ ,  $p = 0,001$ ) (таблица 3.3.1).

Среди строгих анаэробов и микроаэрофилов: в группе 1 (33 пробы – 100 %) первое ранговое место занимает *Veillonella parvula* – 39,4 %, второе ранговое место *Porphyromonas gingivalis* – 21,2 %, третье ранговое место *Propionibacterium acnes* – 15,2 %, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – 15,2 % и *Lactobacillus acidophilus* – 9,1 % (таблица 3.3.1).

В группе 2 (32 пробы – 100 %) первое ранговое место занимает *Veillonella parvula* – 34,4 %, второе ранговое место делят *Porphyromonas gingivalis* – 18,8 %, *Propionibacterium acnes* – 18,8 %, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – 18,8 % и третье ранговое место принадлежит *Lactobacillus acidophilus* – 9,4 % (таблица 3.3.1).

В группе 3 (32 пробы – 100 %) первое ранговое место занимает *Veillonella parvula* – 40,6 %, второе делят *Porphyromonas gingivalis* – 21,9 % и *Propionibacterium acnes* – 15,6 % и третье ранговое место принадлежит *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – 12,5 % и *Lactobacillus acidophilus* – 9,4 % (таблица 3.3.1).

Таким образом, среди строгих анаэробов и микроаэрофилов первое ранговое место во всех случаях принадлежало *Veillonella parvula*, второе – *Porphyromonas gingivalis*, а третье, как правило, делили остальные выделенные МО: *Propionibacterium acnes*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Lactobacillus acidophilus*.

Таблица 3.3.1 – Видовой состав МО проб КК до повторного ЭЛ

Количество биопроб	Группа 1			Группа 2			Группа 3			Cochran's Q-test
	n = 33			n = 32			n = 32			
Всего изолятов	100			101			100			
Вид / биопроба	абс.	%	%*	абс.	%	%*	абс.	%	%*	
Строгие анаэробы и микроаэрофилы	33	100	33,0	32	100	31,7	32	100	32,0	abs
<i>Veillonella parvula</i>	13	39,4	13,0	11	34,4	10,9	13	40,6	13,0	Q = 4,0; df = 2; p = 0,135
<i>Propionibacterium acnes</i>	5	15,2	5,0	6	18,8	5,9	5	15,6	5,0	Q = 2,0; df = 2; p = 0,367
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	7	21,2	7,0	6	18,8	5,9	7	21,9	7,0	Q = 2,0; df = 2; p = 0,367
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	5	15,2	5,0	6	18,8	5,9	4	12,5	4,0	Q = 3,0; df = 2; p = 0,223
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	3	9,1	3,0	3	9,4	3,0	3	9,4	3,0	abs
Факультативные анаэробы	67	100	67,0	69	100	68,3	68	100	68,0	abs
<i>Enterococcus faecalis</i>	21	63,6	21,0	19	59,4	18,8	20	62,5	20,0	Q = 3,0; df = 2; p = 0,223
<i>Actinomyces naeslundii</i>	7	21,2	7,0	6	18,8	5,9	8	25,0	8,0	Q = 3,0; df = 2; p = 0,223
<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i>	5	15,2	5,0	6	18,8	5,9	5	15,6	5,0	Q = 2,0; df = 2; p = 0,367
<i>Lactobacillus casei</i>	6	18,2	6,0	7	21,9	6,9	5	15,6	5,0	Q = 3,0; df = 2; p = 0,223
<i>Streptococcus sanguinis</i>	5	15,2	5,0	9	28,1	8,9	7	21,9	7,0	Q = 6,0; df = 2; p = 0,051
<i>Streptococcus mitis</i>	7	21,2	7,0	8	25,0	7,9	8	25,0	8,0	Q = 2,0; df = 2; p = 0,367
<i>Candida albicans</i>	16	48,5	16,0	14	43,8	13,9	15	46,9	15,0	Q = 3,0; df = 2; p = 0,223

Примечание: % биопроб содержащих микроорганизм по отношению к их общему числу; в %\* к общему числу выделенных в группе изолятов (учитывали изоляты выделенные не менее чем из 3-х биопроб); при  $p < 0,05$  принималась альтернативная гипотеза о наличии межгрупповых различий по дихотомической переменной (наличие или отсутствие микроорганизма в биопробе); при  $p > 0,05$ , нулевая гипотеза об их отсутствии (Cochran's Q-test).

Среди факультативных анаэробов: в группе 1 (67 проб – 100 %) первое ранговое место занимает *Enterococcus faecalis* – 31,3 %, второе *Candida albicans* – 23,9 % и третье ранговое место делят *Actinomyces naeslundii* – 10,4 %, *Streptococcus mitis* – 10,4 %, *Lactobacillus casei* – 9,0 %, *Lacticaseibacillus rhamnosus* – 7,5 % и *Streptococcus sanguinis* – 7,5 % (таблица 3.3.1).

В группе 2 (69 проб – 100 %) первое ранговое место принадлежит *Enterococcus faecalis* – 27,5 %, второе *Candida albicans* – 20,3 % и третье ранговое место делят *Streptococcus sanguinis* – 13,0 %, *Streptococcus mitis* – 11,6 %, *Lactobacillus casei* – 10,1 %, *Actinomyces naeslundii* – 8,7 % и *Lacticaseibacillus rhamnosus* – 8,7 % (таблица 3.3.1).

В группе 3 (68 проб – 100 %) первое ранговое место принадлежит *Enterococcus faecalis* – 29,4 %, второе *Candida albicans* – 22,1 % и третье ранговое место делят *Actinomyces naeslundii* – 11,8 %, *Streptococcus mitis* – 11,8 %, *Streptococcus sanguinis* – 10,3 %, *Lacticaseibacillus rhamnosus* – 7,4 % и *Lactobacillus casei* – 7,4 % (таблица 3.3.1).

Таким образом, среди факультативных анаэробов первое ранговое место во всех случаях принадлежало *Enterococcus faecalis*, второе – *Candida albicans*, а третье делили *Actinomyces naeslundii*, *Lacticaseibacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus mitis*.

Согласно результатам анализа многопольных таблиц сопряженности с помощью критерия согласия Пирсона «горизонтальные» межгрупповые различия по доле выделенной микрофлоры из проб взятых после дезинфекции системы КК не имели статистической значимости ( $p > 0,05$ ), что объясняется применением ФДТ в группах 2 и 3, практически с равной эффективностью (таблица 3.3.2).

При анализе четырехпольных таблиц сопряженности показано, что после обработки КК количество выделенных изолятов МО статистически значимо сократилось: в группе 1 на 60,0 % ( $\chi^2 = 53,13$ ;  $p = 0,001$ ), в группе 2 на 74,3 % ( $\chi^2 = 94,62$ ;  $p = 0,001$ ) и в группе 3 на 76,0 % ( $\chi^2 = 100,1$ ;  $p = 0,001$ ).

**Таблица 3.3.2** – Динамика видового состава микрофлоры биопроб корневых каналов взятых до и после проведения их дезинфекции

Количество биопроб	Группа 1			Группа 2			Группа 3			$\chi^2$ , p-value
	n = 33			n = 32			n = 32			
Вид / биопроба	до	после	%	до	после	%	до	после	%	
Всего изолятов	100	40	60,0	101	26	74,3	100	24	76,0	$\chi^2 = 7,361$ ; p = 0,026
Строгие анаэробы и микроаэрофилы	33	13	60,6	32	6	81,3	32	7	78,1	$\chi^2 = 2,29$ ; p = 0,319
<i>Veillonella parvula</i>	13	10	23,1	11	5	54,5	13	5	61,5	$\chi^2 = 1,24$ ; p = 0,539
<i>Propionibacterium acnes</i>	5	0	0	6	0	0	5	0	0	abs
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	7	1	85,7	6	0	0	7	1	85,7	abs
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	5	2	60,0	6	1	83,3	4	1	75	abs
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	3	0	0	3	0	0	3	0	0	abs
Факультативные анаэробы	67	27	59,7	69	14	79,7	68	11	83,8	$\chi^2 = 6,71$ ; p = 0,035
<i>Enterococcus faecalis</i>	21	16	23,8	19	7	63,2	20	6	70,0	$\chi^2 = 5,991$ ; p = 0,187
<i>Actinomyces naeslundii</i>	7	0	0	6	0	0	8	0	0	abs
<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i>	5	0	0	6	0	0	5	0	0	abs
<i>Lactobacillus casei</i>	6	0	0	7	0	0	5	0	0	abs
<i>Streptococcus sanguinis</i>	5	0	0	9	1	88,9	7	0	0	abs
<i>Streptococcus mitis</i>	7	0	0	8	0	0	8	0	0	abs
<i>Candida albicans</i>	16	11	31,3	14	6	57,1	15	5	66,7	$\chi^2 = 1,395$ ; p = 0,498

*Примечание:* % биопроб содержащих микроорганизм по отношению к общему числу проб в группе; в %\* к общему числу выделенных в группе изолятов; \* – при  $p < 0,05$  принималась альтернативная гипотеза о наличии межгрупповых различий; # – при  $p > 0,05$ , нулевая об их отсутствии (анализ многопольных таблиц сопряженности проводили с помощью критерия согласия Пирсона).

При этом доля строгих анаэробов и микроаэрофилов статистически значимо снизилась: в группе 1 на 60,6 % ( $\chi^2 = 17,985$ ;  $p = 0,001$ ), в группе 2 на 81,3 % ( $\chi^2 = 39,062$ ;  $p = 0,001$ ) и в группе 3 на 78,1 % ( $\chi^2 = 34,715$ ;  $p = 0,001$ ). В частности, доля *Veillonella parvula* снизилась: в группе 1 на 23,1 % ( $\chi^2 = 0,78$ ;  $p = 0,376$ ), в группе 2 на 54,5 % ( $\chi^2 = 4,612$ ;  $p = 0,032$ ) и в группе 3 на 61,5 % ( $\chi^2 = 7,366$ ;  $p = 0,007$ ).

Доля факультативных анаэробов также статистически значимо снизилась: в группе 1 на 59,7 % ( $\chi^2 = 35,153$ ;  $p = 0,001$ ), в группе 2 на 79,7 % ( $\chi^2 = 79,470$ ;  $p = 0,001$ ) и в группе 3 на 83,8 % ( $\chi^2 = 91,502$ ;  $p = 0,001$ ).

В частности, доля *Enterococcus faecalis* снизилась: в группе 1 на 23,8 % ( $\chi^2 = 1,355$ ;  $p = 0,245$ ), в группе 2 на 63,2 % ( $\chi^2 = 11,508$ ;  $p = 0,001$ ) и в группе 3 на 70,0 % ( $\chi^2 = 15,906$ ;  $p = 0,001$ ). Доля *Candida albicans* также снизилась: в группе 1 на 31,3 % ( $\chi^2 = 1,863$ ;  $p = 0,173$ ), в группе 2 на 57,1 % ( $\chi^2 = 6,583$ ;  $p = 0,011$ ) и в группе 3 на 66,7 % ( $\chi^2 = 10,465$ ;  $p = 0,002$ ).

Без учета групповой принадлежности МО, у пациентов групп 1-3 как до, так и после проведения дезинфекции системы КК во всех случаях первое ранговое место по частоте выявления в биопробах принадлежало *Enterococcus faecalis*, второе – *Candida albicans* и третье – *Veillonella parvula* (таблица 3.3.1; 3.3.2).

В биопробах полученных до обработки КК находилось от одного до четырех видов МО на образец, среднее значение в расчете на пробу составило: в группе 1 – 3,03; группе 2 – 3,16 и в группе 3 – 3,13 (Критерий Краскелла-Уоллиса:  $\chi^2 = 16,0$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,0003$ ).

После обработки КК среднее количество видов МО в расчете на пробу составило: в группе 1 – 1,21; в группе 2 – 0,81 и в группе 3 – 0,75 (Критерий Краскелла-Уоллиса  $\chi^2 = 9,1$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,0106$ ). Таким образом, проведение обработки КК сопровождается выраженным снижением количества видов МО в расчете на биопробу: по группе 1 на 60,1 %; по группе 2 на 74,37 % и по группе 3 на 76,04 % (Критерий Фридмана,  $p_{1-1} = 0,0001$ ,  $p_{2-2} = 0,0001$ ,  $p_{3-3} = 0,0001$ , соответственно) (таблица 3.3.3).

**Таблица 3.3.3** – Ассоциации микроорганизмов из биопроб системы КК пациентов с деструктивными формами ХАП, в % к общему числу проб

Вид / биопроба	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Критерий Пирсона
Количество биопроб	n = 33		n = 32		n = 32		
до дезинфекции системы корневых каналов							
Нет высево	0	0 %	0	0 %	0	0 %	abs
Мономикробные	4	12,12 %	3	9,37 %	2	6,25 %	abs
Полимикробные	29	87,88 %	29	90,63 %	30	93,75 %	abs
Среднее количество видов на биопробу	3,03		3,16		3,13		Критерий Фридмана
Me (Q1-Q3)	3 (3–4)		3 (3–4)		3 (3–3,5)		
Критерий Краскелла-Уоллиса	$\chi^2 = 16,0; df = 2; p = 0,0003$						
после дезинфекции системы корневых каналов							
Нет высево	6	18,18 %	12	37,50 %	14	43,75 %	$\chi^2 = 5,991; p = 0,073$
Мономикробные	14	42,42 %	14	43,75 %	12	37,50 %	$\chi^2 = 0,287; p = 0,867$
Полимикробные	13	39,40 %	6	18,75 %	6	18,75 %	$\chi^2 = 4,850; p = 0,089$
Среднее количество видов на биопробу	1,21; p = 0,0001		0,81; p = 0,0001		0,75; p = 0,0001		Критерий Фридмана
Me (Q1-Q3)	1 (1–2)		1 (0,001–1)		1 (0,001–1)		
Критерий Краскелла-Уоллиса	$\chi^2 = 9,1; df = 2; p = 0,0106$						

*Примечание:* Критерий Фридмана использовали для оценки внутригрупповых различий при множественном сравнении зависимых групп в динамике; Критерий Краскелла-Уоллиса для оценки межгрупповых различий при множественном сравнении независимых групп; при  $p < 0,05$  принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при  $p > 0,05$ , нулевая гипотеза об их отсутствии.

При изучении микробных ассоциаций в биопробах полученных до обработки КК показано значительное преобладание (более 80 %) полимикробных ассоциаций с участием *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans* и *Veillonella parvula* (таблица 3.3.2 и 3.3.3).

По результатам анализа многопольных таблиц сопряженности с помощью критерия согласия Пирсона «горизонтальные» межгрупповые различия по доле ассоциаций МО в пробах взятых после дезинфекции КК не имели статистической значимости ( $p > 0,05$ ), что можно объяснить практически равной эффективностью ФДТ в группах 2 и 3 (таблица 3.3.3). После обработки КК выявлены межгрупповые различия в числе проб без высевов МО: группа 2 vs группа 1 больше на 50,0 % ( $\chi^2 = 4,078$ ;  $p = 0,044$ ), группа 3 vs группа 1 больше на 57,1 % ( $\chi^2 = 6,583$ ;  $p = 0,011$ ) и группа 3 vs группа 2 больше на 14,3 % ( $\chi^2 = 0,308$ ;  $p = 0,579$ ). При этом до обработки КК пробы без высевов МО полностью отсутствовали (таблица 3.3.3).

При сравнении доли мономикробных проб взятых после обработки КК статистически значимых различий между группами при попарном сравнении не выявлено ( $p > 0,05$ ). Однако в ходе «вертикального» анализа внутри групп до и после обработки КК выявлена статистически значимая тенденция к росту их доли: по группе 1 на 250 % ( $\chi^2 = 11,768$ ;  $p = 0,001$ ), по группе 2 на 367 % ( $\chi^2 = 15,446$ ;  $p = 0,001$ ), по группе 3 на 500 % ( $\chi^2 = 15,850$ ;  $p = 0,001$ ) (таблица 3.3.3).

При сопоставлении доли полимикробных проб взятых после обработки КК показано, что группа 1 vs группа 2 и группа 1 vs группа 3 больше на 116,7 % ( $\chi^2 = 5,281$ ;  $p = 0,022$ ), группа 2 vs группа 3 – статистически значимых различий не выявлено ( $\chi^2 = 0,0$ ;  $p = 1,0$ ) (таблица 3.3.3). В ходе «вертикального» анализа внутри групп до и после обработки КК выявлена статистически значимая тенденция к сокращению их доли: по группе 1 на 55,2 % ( $\chi^2 = 12,504$ ;  $p = 0,001$ ), по группе 2 на 79,31 % ( $\chi^2 = 32,9$ ;  $p = 0,001$ ) и по группе 3 на 80 % ( $\chi^2 = 34,932$ ;  $p = 0,001$ ) (таблица 3.3.3).

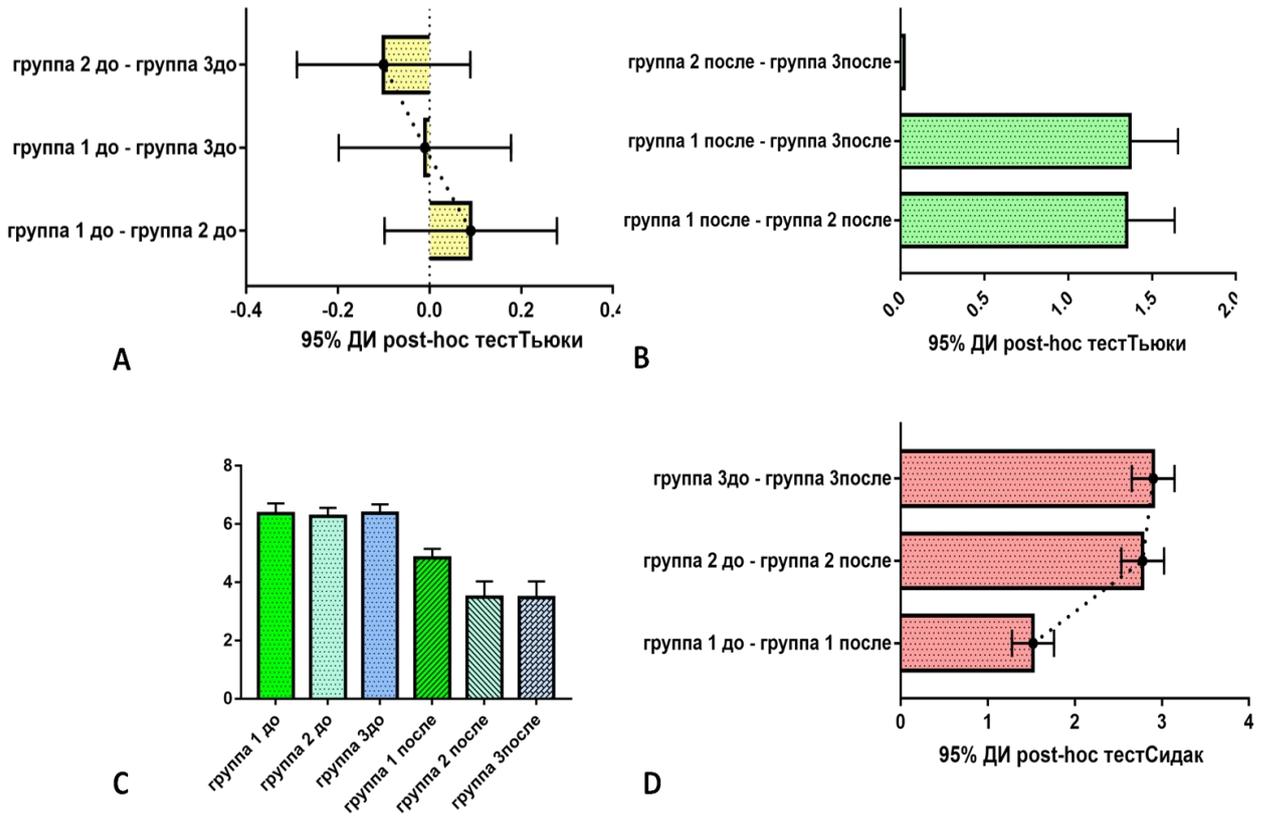
На основе полученных данных можно сделать заключение о том, что последовательная обработка КК 3 % раствором гипохлорита натрия и ФДТ с фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» значительно повышает эффективность дезинфекции системы КК при повторном ЭЛ пациентов с деструктивными формами ХАП.

### **3.4. Результаты ПЦР исследования биопроб взятых до и после дезинфекции системы корневых каналов при повторном эндодонтическом лечении пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита**

Проведенное ПЦР исследование биопроб взятых до дезинфекции КК у пациентов с деструктивными формами ХАП нуждающихся в повторном ЭЛ, показало значительное содержание ГЭ МО в различных сочетаниях (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*), что дополняет и подтверждает результаты культурального исследования.

Анализ биопроб взятых до дезинфекции КК показал значительное содержание ГЭ МО: в группе 1 –  $6,36 \pm 0,35$  lg ГЭ/мл, в группе 2 –  $6,27 \pm 0,29$  lg ГЭ/мл и в группе 3 –  $6,37 \pm 0,31$  lg ГЭ/мл, без статистически значимых различий (one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки,  $p_{1-2} = 0,492$ ;  $p_{1-3} = 0,991$ ;  $p_{2-3} = 0,423$ ) (таблица 3.4.1; рисунок 3.4.1).

Как в группе 1, после дезинфекции КК препаратом «Гипохлоран-3», так и в группах 2 и 3 после комбинированной дезинфекции выявлено статистически значимое ( $p < 0,0001$ ) снижение содержания ГЭ МО на 31,4 %, 79,7 % и 79,9 %, соответственно. В группах 2 и 3 после комбинированной дезинфекции КК препаратом «Гипохлоран-3» и затем ФДТ с использованием диодного лазера с длиной волны 662 нм и препарата «ЭЛОФИТ®» содержание ГЭ МО было на 38,7 % и 38,9 % меньше ( $p < 0,0001$ ), в сравнении с группой 1, где обработку КК проводили только 3 % водным раствором гипохлорита натрия. Таким образом, в отношении элиминации МО продемонстрирована большая эффективность комбинированного способа дезинфекции, по сравнению с ирригацией только препаратом «Гипохлоран-3».



**Рисунок 3.4.1** – Межгрупповые различия в содержании микрофлоры А) до и В) после дезинфекции системы корневых каналов, lg ГЭ/мл (разница средних, ± 95 % ДИ, one-way ANOVA, post-хос тест Тьюки); С) Общее содержание микрофлоры до и после дезинфекции системы корневых каналов, lg ГЭ/мл (Mean ± SD); D) Внутригрупповые различия в содержании микрофлоры до и после дезинфекции системы корневых каналов, lg ГЭ/мл (разница средних, ± 95 % ДИ, one-way ANOVA, post-хос тест Сидак)

При «горизонтальном» анализе доли частоты выявления *Enterococcus faecalis* не выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) как до, так и после обработки КК. При попарном сравнении групп выявлены различия в числе проб содержащих *Enterococcus faecalis* после дезинфекции КК: группа 1 vs группа 3 больше на 63,6 % ( $\chi^2 = 6,794$ ;  $p = 0,010$ ), группа 1 vs группа 2 больше на 57,1 % ( $\chi^2 = 1,793$ ;  $p = 0,181$ ) и группа 2 vs группа 3 больше на 42,9 % ( $\chi^2 = 1,657$ ;  $p = 0,198$ ). В ходе «вертикального» анализа выявлена тенденция к снижению доли частоты выявления *Enterococcus faecalis* после обработки КК: по группе 1 на 38,9 % ( $\chi^2 = 3,413$ ;  $p = 0,065$ ), по группе 2 на 63,2 % ( $\chi^2 = 11,508$ ;  $p = 0,001$ ) и по группе 3 на 76,5 % ( $\chi^2 = 17,324$ ;  $p = 0,001$ ) (таблица 3.4.1).

**Таблица 3.4.1** – Результаты ПЦР биопроб из системы КК пациентов с деструктивными формами ХАП до и после их дезинфекции

Вид / биопроба		Группа 1		Группа 2		Группа 3		p-value
до дезинфекции системы корневых каналов								
парадонтоскрин	Общее сод-ие, lg ГЭ/мл	6,36 ± 0,35		6,27 ± 0,29		6,37 ± 0,31		0,3854*
	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	1,4 ± 0,2		1,4 ± 0,3		1,5 ± 0,3		#0,266
		19	57,6 %	18	56,3 %	16	50,0 %	†χ <sup>2</sup> = 0,426; p = 0,809
	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	2,7 ± 0,6		2,4 ± 0,5		2,5 ± 0,3		#0,055
		18	54,5 %	15	46,9 %	21	65,6 %	†χ <sup>2</sup> = 2,31; p = 0,316
	<i>Prevotella intermedia</i>	1,3 ± 0,3		1,2 ± 0,4		1,4 ± 0,4		#0,118
		11	33,3 %	12	37,5 %	7	21,9 %	†χ <sup>2</sup> = 1,974; p = 0,375
	<i>Tannerella forsythia</i>	2,2 ± 0,5		2,3 ± 0,8		2,2 ± 0,6		#0,752
		22	66,7 %	19	59,4 %	21	65,6 %	†χ <sup>2</sup> = 0,435; p = 0,805
	<i>Treponema denticola</i>	2,7 ± 1,5		2,1 ± 0,6		2,3 ± 0,5		#0,058
		20	60,6 %	16	50,0 %	17	53,1 %	†χ <sup>2</sup> = 0,782; p = 0,677
	<i>Candida albicans</i>	1,8 ± 0,7		2,3 ± 1,2		1,5 ± 0,8		#0,057
		12	36,4 %	11	34,4 %	14	43,8 %	†χ <sup>2</sup> = 0,663; p = 0,718
	<i>Enterococcus faecalis</i> , (+/-)		18	54,5 %	19	59,4 %	17	53,1 %
после дезинфекции системы корневых каналов								
парадонтоскрин	Общее сод-ие, lg ГЭ/мл	4,84 ± 0,31		3,49 ± 0,54		3,47 ± 0,56		*0,0001
	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	1,2 ± 0,7		1,2 ± 0,5		1,3 ± 0,7		#abs
		8	24,2 %	6	18,8 %	2	6,3 %	†abs
	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	1,8 ± 0,6		1,5 ± 0,9		1,2 ± 0,6		#abs
		6	18,2 %	3	9,4 %	3	9,4 %	†abs
	<i>Prevotella intermedia</i>	1,3 ± 0,7		1,2 ± 0,4		0		#abs
		5	15,2 %	2	6,3 %	0	0 %	†abs
	<i>Tannerella forsythia</i>	0,8 ± 0,5		1,3 ± 0,7		0,4 ± 0,01		#abs
		8	24,2 %	5	15,6 %	2	6,3 %	†abs
	<i>Treponema denticola</i>	1,7 ± 1,2		1,1 ± 0,6		0,9 ± 0,5		#abs
		6	18,2 %	7	21,9 %	2	6,3 %	†abs
	<i>Candida albicans</i>	1,2 ± 0,7		2,1 ± 1,5		1,1 ± 0,5		#0,0287
		11	33,3 %	16	50,0 %	6	18,8 %	†χ <sup>2</sup> = 6,971; p = 0,031
	<i>Enterococcus faecalis</i> , (+/-)		11	33,3 %	7	21,9 %	4	12,5 %

Примечание: \* – one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки; # – Критерий Краскелла-Уоллиса; † – критерий согласия Пирсона.

Таким образом, наибольшая эффективность элиминации *Enterococcus faecalis* достигнута в группах 2 и 3 после проведения комбинированной дезинфекции КК.

При «горизонтальном» анализе доли частоты выявления и среднего содержания ГЭ *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans* до дезинфекции КК статистически значимых различий между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Проведение «горизонтального» и «вертикального» анализа доли частоты выявления и среднего содержания ГЭ *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* некорректно, ввиду малого количества позитивных проб по каждому из перечисленных МО после дезинфекции КК.

Однако при проведении межгрупповых сравнений после дезинфекции КК по *Candida albicans*, показано, что в группе 3, в сравнении с группами 1 и 2: количество позитивных проб на 45,5 % и на 62,5 % меньше ( $\chi^2 = 6,971$ ;  $p = 0,031$ ), среднее содержание ГЭ в пробах на 8,3 % и на 52,18 % меньше ( $p = 0,0287$ ).

В ходе «вертикального» анализа по группе 3 выявлена тенденция к снижению доли частоты выявления *Candida albicans* после обработки КК на 57,15 % ( $\chi^2 = 4,754$ ;  $p = 0,030$ ), в группах 2 и 3 статистически значимых изменений не выявлено ( $\chi^2 = 0,028$ ,  $p = 0,867$ ;  $\chi^2 = 1,867$ ,  $p = 0,172$ ). При этом по среднему содержанию ГЭ *Candida albicans* статистически значимых различий не выявлено ( $p_{1-1} = 0,403$ ,  $p_{2-2} = 0,942$ ,  $p_{3-3} = 0,803$ ) (таблица 3.4.1).

Таким образом, отмечена умеренная тенденция к элиминации *Candida albicans* в группе 3 после проведения комбинированной дезинфекции КК препаратом «Гипохлоран-3» и затем ФДТ с использованием 662 нм лазера «КРИСТАЛЛ» и препарата «ЭЛОФИТ®» в сочетании с введением препарата «Revident».

В биопробах полученных до обработки КК находилось от одного до шести видов МО на образец, среднее значение в расчете на пробу составило: в группе 1 – 3,64; группе – 3,44 и в группе 3 – 3,53 (Критерий Краскелла-Уоллиса:  $\chi^2 = 7,21$ ;  $df = 4$ ;  $p = 0,125$ ).

После обработки КК среднее количество видов МО в расчете на биопробу составило: в группе 1 – 0,77; в группе 2 – 0,68 и в группе 3 – 0,51 (Критерий Краскелла-Уоллиса  $\chi^2 = 2,33$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,314$ ).

Таким образом, проведение обработки КК сопровождается выраженным снижением количества видов МО в расчете на биопробу: по группе 1 на 73,35 %; по группе 2 на 80,23 % и по группе 3 на 85,55 % (Критерий Фридмана,  $p_{1-1} = 0,0001$ ,  $p_{2-2} = 0,0001$ ,  $p_{3-3} = 0,0001$ , соответственно) (таблица 3.4.2).

При ранжировании ассоциаций ГЭ МО в группах 1-3 до обработки КК: первое ранговое место принадлежит ассоциациям *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Enterococcus faecalis* – 45,8 %, 47,3 %, 47,8 %; второе ранговое место занимают ассоциации *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola* – 35,0 %, 31,8 % и 33,6 %; третье ранговое место заняли ассоциации *Prevotella intermedia* и *Candida albicans* – 19,2 %, 20,9 %, 18,6 % (таблица 3.4.1).

При ранжировании ассоциаций ГЭ МО в группах 1-3 после обработки КК: первое ранговое место принадлежит ассоциациям *Candida albicans*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Enterococcus faecalis* – 54,5 %, 63,0 %, 63,2 %; второе ранговое место занимают ассоциации *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola* – 25,5 %, 26,1 % и 21,1 %; третье ранговое место заняли ассоциации *Prevotella intermedia* и *Porphyromonas gingivalis* – 20,0 %, 10,9 %, 15,8 % (таблица 3.4.1).

По результатам анализа многопольных таблиц сопряженности с помощью критерия согласия Пирсона «горизонтальные» межгрупповые различия по доле ассоциаций ГЭ МО в пробах взятых после дезинфекции КК не имели статистической значимости ( $p > 0,05$ ), что можно объяснить практически равной эффективностью ФДТ в группах 2 и 3 (таблица 3.4.2).

**Таблица 3.4.2** – Ассоциации МО из биопроб КК пациентов с деструктивными формами ХАП, в % к общему числу проб

Вид / биопроба	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Критерий Пирсона
Количество биопроб	n = 33		n = 32		n = 32		
до дезинфекции системы корневых каналов							
Нет целевых МО	0	0 %	0	0 %	0	0 %	abs
Мономикробные	1	3,03 %	1	3,13 %	2	6,25 %	abs
Полимикробные	32	96,97 %	31	96,87 %	30	93,75 %	abs
Среднее количество видов на биопробу	3,64		3,44		3,53		Критерий Фридмана
Me (Q1-Q3)	4,0 (3,0–4,0)		3,5 (3,0–4,0)		3,5 (3,0–4,0)		
Критерий Краскелла–Уоллиса	$\chi^2 = 7,21; df = 4; p = 0,125$						
после дезинфекции системы корневых каналов							
Нет целевых МО	12	36,37 %	17	53,13 %	18	56,25 %	$\chi^2 = 5,991; p = 0,073$
Мономикробные	10	30,30 %	8	25,00 %	12	37,50 %	$\chi^2 = 0,287; p = 0,867$
Полимикробные	11	33,33 %	7	21,87 %	2	6,25 %	$\chi^2 = 4,850; p = 0,089$
Среднее количество видов на биопробу	0,97; p = 0,0001		0,68; p = 0,0001		0,51; p = 0,0001		Критерий Фридмана
Me (Q1-Q3)	1,0 (0,001–2,0)		0,001 (0,001–1,0)		0,001 (0,001–1)		
Критерий Краскелла–Уоллиса	$\chi^2 = 2,33; df = 2; p = 0,314$						

*Примечание:* Критерий Фридмана использовали для оценки внутригрупповых различий при множественном сравнении зависимых групп в динамике; Критерий Краскелла-Уоллиса для оценки межгрупповых различий при множественном сравнении независимых групп; при  $p < 0,05$  принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при  $p > 0,05$ , нулевая гипотеза об их отсутствии.

После обработки КК выявлены тенденции по межгрупповым различиям в числе проб без ГЭ целевых МО: группа 2 vs группа 1 больше на 29,4 % ( $\chi^2 = 1,583; p = 0,209$ ), группа 3 vs группа 1 больше на 33,3 % ( $\chi^2 = 1,909; p = 0,168$ ) и группа 3 vs группа 2 больше на 5,56 % ( $\chi^2 = 0,013; p = 0,909$ ). До обработки КК, проб без ГЭ МО не выявлено (таблица 3.4.2).

При сравнении доли мономикробных проб взятых после обработки КК статистически значимых различий между группами при попарном сравнении не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Однако в ходе «вертикального» анализа внутри групп (до и после обработки КК) выявлена тенденция к росту их доли: по группе 1 на 900 %, по группе 2 на 700 % ( $\chi^2 = 15,446$ ;  $p = 0,001$ ), по группе 3 на 500 % (ввиду малого количества мономикробных проб до дезинфекции КК расчет статистических различий проводить некорректно) (таблица 3.4.2).

При сопоставлении доли полимикробных проб взятых после обработки КК показано, что группа 1 vs группа 2 больше на 36,4 % ( $\chi^2 = 1,073$ ;  $p = 0,301$ ), группа 1 vs группа 3 больше на 81,8 % ( $\chi^2 = 8,080$ ;  $p = 0,005$ ), группа 2 vs группа 3 больше на 71,4 % ( $\chi^2 = 3,213$ ;  $p = 0,074$ ) (таблица 3.4.2).

В ходе «вертикального» анализа внутри групп до и после обработки КК выявлена статистически значимая тенденция к сокращению их доли: по группе 1 на 65,6 % ( $\chi^2 = 21,416$ ;  $p = 0,001$ ), по группе 2 на 77,4 % ( $\chi^2 = 32,745$ ;  $p = 0,001$ ) и по группе 3 на 93,3 % ( $\chi^2 = 58,798$ ;  $p = 0,001$ ) (таблица 3.4.2).

На основе данных ПЦР можно сделать заключение о том, что при повторном ЭЛ пациентов с деструктивными формами ХАП последовательная обработка корневых каналов 3 % раствором гипохлорита натрия и ФДТ с фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» в комплексе с применением препарата ГК «Revident» обладает выраженным антибактериальным влиянием на микробный пейзаж биопроб КК.

### **3.5. Сравнительная характеристика результатов конусно-лучевой компьютерной томографии в динамике у пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита**

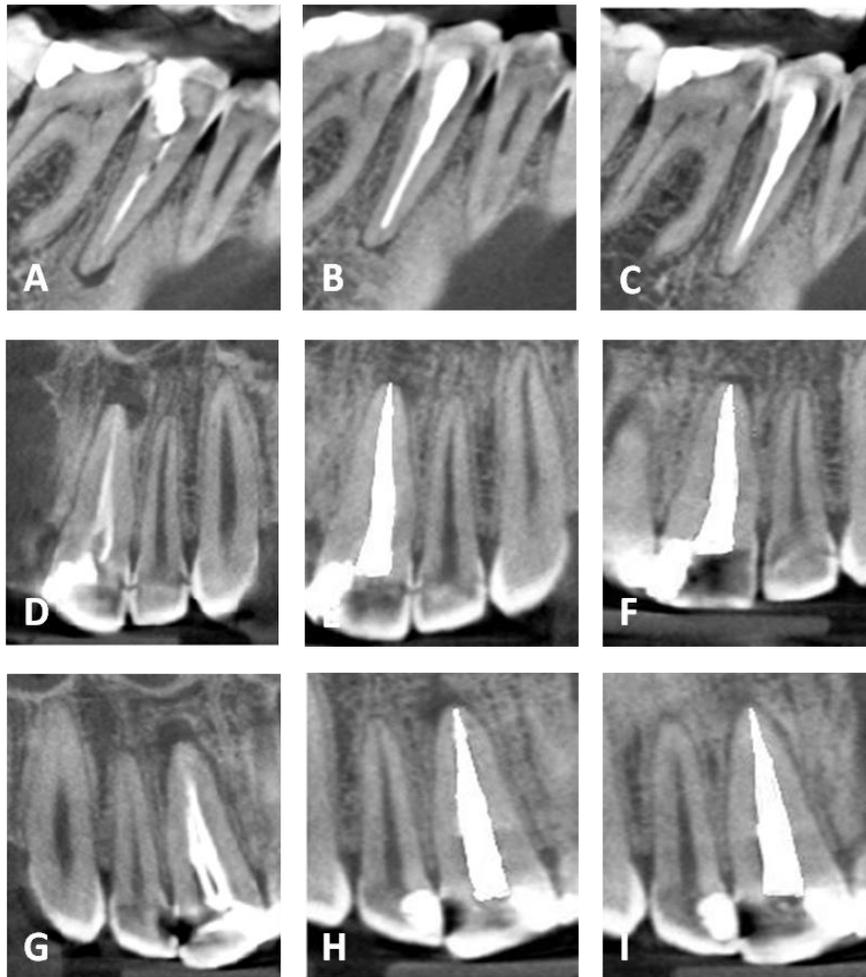
До повторного ЭЛ средние значения площади очага деструкции и ПД в группах 1–3 соответственно, составили –  $89,32 \pm 10,12 \text{ мм}^2$  и  $47,2 \pm 13,7 \%$ ,  $88,47 \pm 11,30 \text{ мм}^2$  и  $46,7 \pm 12,4 \%$ ,  $89,54 \pm 10,57 \text{ мм}^2$  и  $47,6 \pm 13,2 \%$ ,

статистически значимых различий между группами не выявлено (one-way ANOVA:  $p = 0,492$ ,  $p = 0,965$ ) (таблица 3.5.1; рисунок 3.5.1 и 3.5.2).

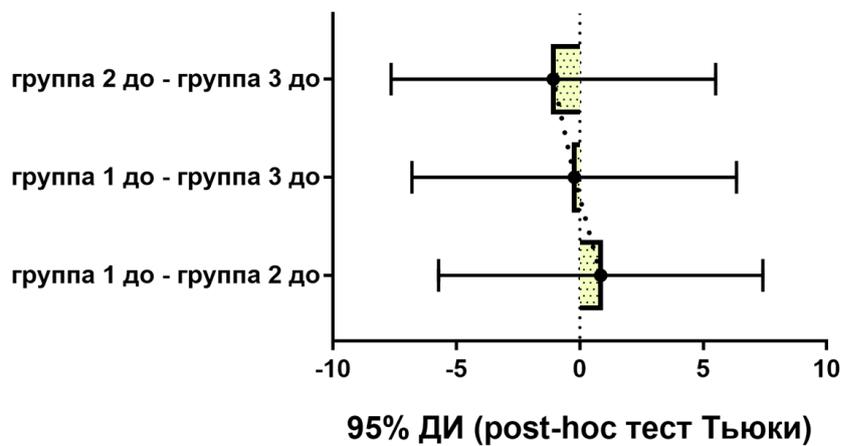
При проведении КЛКТ через 6 месяцев в группах 1–3 площадь очагов деструкции и ПД соответственно уменьшились на 63,95 % и 33,3 %, на 81,90 % и 41,5 %, на 90,84 % и 46,2 % (one-way ANOVA:  $p < 0,05$ ).

**Таблица 3.5.1** – Результаты КЛКТ пациентов с деструктивными формами ХАП в динамике после повторного ЭЛ

Показатель	ПД	ОПР	Площадь, мм <sup>2</sup>
До повторного ЭЛ			
Группа 1	47,2 ± 13,7	abs	89,32 ± 10,12
Группа 2	46,7 ± 12,4	abs	88,47 ± 11,30
Группа 3	47,6 ± 13,2	abs	89,54 ± 10,57
one-way ANOVA, post-hoc-тест Тьюки, p-value	p = 0,965; p <sub>1-2</sub> = 0,988; p <sub>1-3</sub> = 0,992; p <sub>2-3</sub> = 0,962	abs	p = 0,492; p <sub>1-2</sub> = 0,492; p <sub>1-3</sub> = 0,991; p <sub>2-3</sub> = 0,423
Через 6 месяцев после повторного ЭЛ			
Группа 1	31,5 ± 6,7	33,3 ± 8,7	32,20 ± 11,93
Группа 2	27,3 ± 5,1	41,5 ± 9,4	16,01 ± 5,71
Группа 3	25,6 ± 5,5	46,2 ± 10,2	8,20 ± 2,51
one-way ANOVA, post-hoc-тест Тьюки, p-value	p = 0,0005; p <sub>1-2</sub> = 0,017; p <sub>1-3</sub> = 0,001; p <sub>2-3</sub> = 0,496	p = 0,0001; p <sub>1-2</sub> = 0,0033; p <sub>1-3</sub> = 0,0001; p <sub>2-3</sub> = 0,1376	p = 0,0001; p <sub>1-2</sub> = 0,0001; p <sub>1-3</sub> = 0,0001; p <sub>2-3</sub> = 0,0006
Через 12 месяцев после повторного ЭЛ			
Группа 1	17,9 ± 6,5	62,1 ± 11,3	18,10 ± 2,30
Группа 2	10,3 ± 3,8	77,9 ± 10,7	6,53 ± 1,10
Группа 3	6,6 ± 2,1	86,1 ± 12,2	2,01 ± 0,18
one-way ANOVA, post-hoc-тест Тьюки, p-value	p = 0,0001; p <sub>1-2</sub> = 0,0005; p <sub>1-3</sub> = 0,0001; p <sub>2-3</sub> = 0,0001	p = 0,0001; p <sub>1-2</sub> = 0,0001; p <sub>1-3</sub> = 0,0001; p <sub>2-3</sub> = 0,0180	p = 0,0001; p <sub>1-2</sub> = 0,0001; p <sub>1-3</sub> = 0,0001; p <sub>2-3</sub> = 0,0001

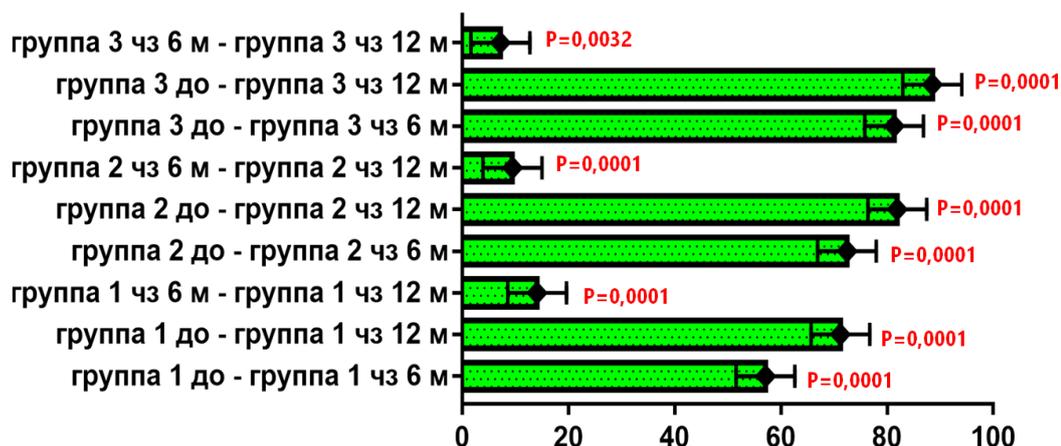


**Рисунок 3.5.1** – Результаты КЛКТ пациентов с деструктивными формами ХАП в динамике после повторного ЭЛ: А-С – группа 1; D-F – группа 2; G-I – группа 3; слева-направо – до повторного ЭЛ, в динамике через 6 и 12 месяцев после повторного ЭЛ, соответственно

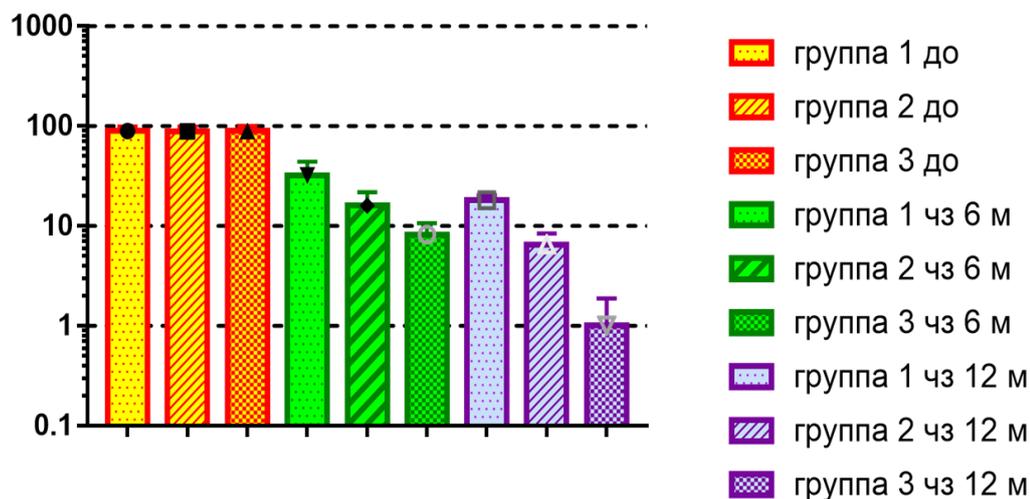


**Рисунок 3.5.2** – Межгрупповые различия в площади очагов деструкции по КЛКТ до повторного эндодонтического лечения, мм<sup>2</sup> (разница средних, ± 95 % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

Через 12 месяцев, по сравнению с исходными данными, выявленная тенденция сохранилась: на 79,74 % и 62,1 %, на 92,62 % и 77,9 %, на 98,87 % и 86,1 % (one-way ANOVA:  $p < 0,05$ ) (таблица 3.5.1; рисунок 3.5.3; рисунок 3.5.4).



**Рисунок 3.5.3** – Внутригрупповые различия в площади очагов деструкции по КЛКТ: до, через 6 и 12 месяцев после повторного эндодонтического лечения, мм<sup>2</sup> (разница средних,  $\pm 95$  % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Сидак)

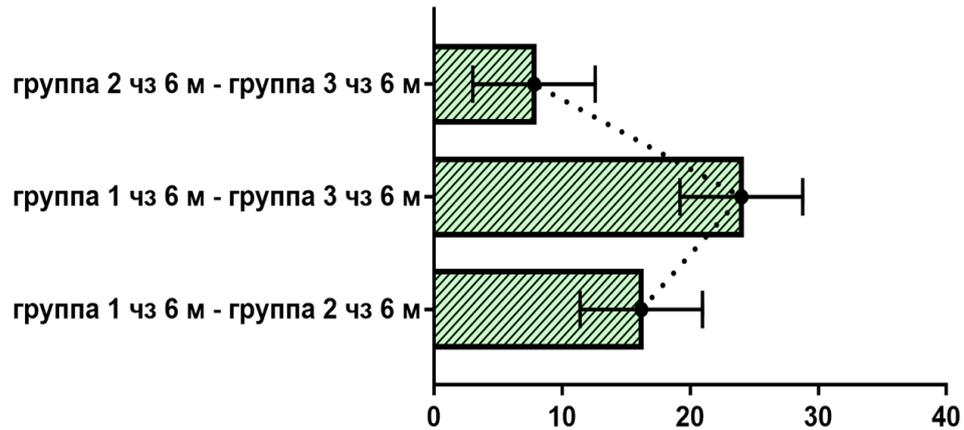


**Рисунок 3.5.4** – Площадь очагов деструкции по КЛКТ: до, через 6 и 12 месяцев после повторного эндодонтического лечения, мм<sup>2</sup> (Mean  $\pm$  SD, в виде Log10)

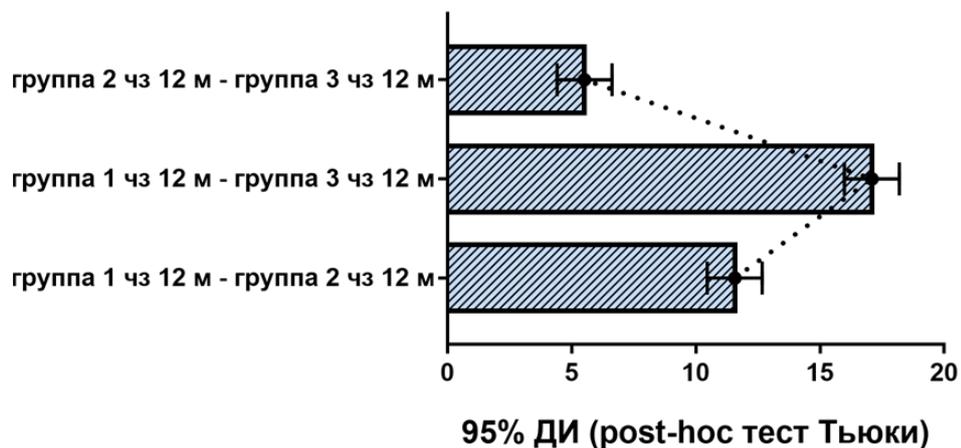
При проведении межгрупповых сравнений результатов КЛКТ через 6 месяцев после повторного ЭЛ показано снижение размеров площади очага деструкции и ПД в группе 3, по отношению к группам 1 и 2 на 74,53 % и

25,6 % ( $p_{1-3} = 0,0001$ ;  $p_{2-3} = 0,0001$ ), на 47,78 % и 6,23 % ( $p_{1-3} = 0,0006$ ;  $p_{2-3} = 0,496$ ).

Также показан рост ОПР в группе 3, по отношению к группам 1 и 2 на 27,92 % и на 10,17 % ( $p_{1-3} = 0,0001$ ;  $p_{2-3} = 0,1376$ ) (таблица 3.5.1; рисунок 3.5.4; рисунок 3.5.5).



**Рисунок 3.5.5** – Межгрупповые различия в площади очагов деструкции по КЛКТ через 6 месяцев после повторного эндодонтического лечения, мм<sup>2</sup> (разница средних, ± 95 % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)



**Рисунок 3.5.6** – Межгрупповые различия в площади очагов деструкции по КЛКТ через 12 месяцев после повторного эндодонтического лечения, мм<sup>2</sup> (разница средних, ± 95 % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

При проведении межгрупповых сравнений результатов КЛКТ через 12 месяцев после повторного ЭЛ показано снижение размеров площади очага

деструкции и ПД в группе 3, по отношению к группам 1 и 2 на 88,90 % и 63,13 % ( $p_{1-3} = 0,0001$ ;  $p_{2-3} = 0,0005$ ), на 69,21 % и 35,92 % ( $p_{1-3} = 0,0001$ ;  $p_{2-3} = 0,0001$ ).

Также показан рост ОПР в группе 3, по отношению к группам 1 и 2 на 27,87 % и на 9,52 % ( $p_{1-3} = 0,0001$ ;  $p_{2-3} = 0,018$ ) (таблица 3.5.1; рисунок 3.5.4; рисунок 3.5.6).

Таким образом, согласно директивам Европейского общества эндодонтии (European Society of Endodontology, 2006) результаты, полученные через 12 месяцев в группе 3 (комбинированная дезинфекция и использование препарата ГК «Revident»), в целом могут свидетельствовать в пользу «полного успеха» повторного ЭЛ ХАП.

### **3.6. Результаты лазерной доплеровской флоуметрии капиллярного кровотока до и после проведения повторного эндодонтического лечения деструктивных форм хронического периодонтита**

С помощью лазерной доплеровской флоуметрии оценивали влияние повторного ЭЛ на параметры микроциркуляции десны в области ПАП.

В связи с высокой вариабельностью показателя микроциркуляции (ПМ) рассчитывали градиент различия ПМ (ГР), который определяли как соотношение между разностью ПМ в зоне дефекта и в интактной области к их сумме (Доменюк Д.А. и др., 2012).

При оценке межгрупповых различий по ПМ и ГР с помощью критерия Краскелла-Уоллиса статистически значимых результатов не получено как до, так и через 2 недели после проведения повторного ЭЛ пациентов с деструктивными формами ХАП (критерий Краскелла-Уоллиса,  $p > 0,05$ ) (таблица 3.6.1).

В ходе анализа ГР внутри групп 1–3 до и через 2 недели после проведения повторного ЭЛ пациентов с деструктивными формами ХАП

наблюдается тенденция к снижению показателя: по группе 1 на 26,01 % (W-test,  $p = 0,622$ ), по группе 2 на 23,90 % (W-test,  $p = 0,031$ ) и по группе 3 на 32,13 % (W-test,  $p = 0,007$ ) (таблица 3.6.1).

**Таблица 3.6.1** – Результаты лазерной доплеровской флоуметрии капиллярного кровотока до и через 2 недели после повторного эндодонтического лечения, представлены в виде Me (Q1-Q3)

п.е.	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Критерий Краскелла-Уоллиса, p-value	
	До	после	до	после	до	после	до	после
ПМ	6,0 (5,2–7,3)	6,15 (5,5–7,2)	6,01 (5,1–7,1)	6,25 (5,6–7,3)	6,15 (5,1–7,2)	6,85 (5,5–7,4)	0,89	1,0
W-test	0,125		0,005		0,015			
ГР, %	17,3 (10–37,1)	12,8 (5,8–33,3)	15,9 (8,7–49,9)	12,1 (5,2–40,3)	24,9 (11,1–42,2)	16,9 (5,6–33,1)	1,0	1,0
W-test	0,622		0,031		0,007			

*Примечание:* Критерий Вилкоксона (W-test) использовали для оценки внутригрупповых различий при попарном сравнении групп в динамике; Критерий Краскелла-Уоллиса для оценки межгрупповых различий; при  $p < 0,05$  принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при  $p > 0,05$ , нулевая гипотеза об их отсутствии.

Выявленные изменения подтверждаются при анализе ПМ, показано его повышение: по группе 1 на 2,5 % (W-test,  $p = 0,125$ ), по группе 2 на 4,0 % (W-test,  $p = 0,005$ ) и по группе 3 на 11,38 % (W-test,  $p = 0,015$ ) (таблица 3.6.1).

Согласно полученным данным можно сделать заключение о том, что повторное ЭЛ деструктивных форм ХАП с применением комбинированной дезинфекции КК препаратом «Гипохлоран-3» и ФДТ с использованием низкоинтенсивного диодного лазера с длиной волны 662 нм и фотосенсибилизатора «ЭЛОФИТ®», без и в сочетании с препаратом «Revident» оказывает статистически значимое ( $p < 0,05$ ) нормализующее влияние на параметры микроциркуляции десны в области проекции очага ПАП, в сравнении со стандартной терапией.

### 3.7. Анализ качества жизни пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита в динамике после проведения повторного эндодонтического лечения

С использованием опросника MOS SF-36 выполнен анализ качества жизни 90 пациентов с деструктивными формами ХАП в динамике после повторного ЭЛ (таблица 3.7.1 и 3.7.2; рисунок 3.7.1).

**Таблица 3.7.1** – Физический компонент здоровья в динамике после повторного эндодонтического лечения пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита

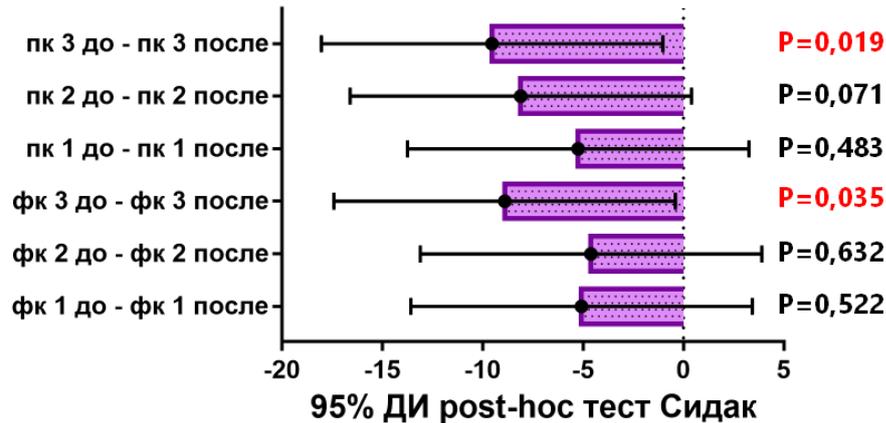
балл	Физический компонент здоровья		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3
до	40,10 ± 10,64	42,33 ± 12,74	41,53 ± 11,01
2 недели	40,42 ± 10,11 <sup>#</sup>	43,32 ± 11,30 <sup>#</sup>	43,12 ± 9,22 <sup>#</sup>
6 месяцев	44,79 ± 13,72 <sup>#</sup>	46,02 ± 13,24 <sup>#</sup>	46,53 ± 11,01 <sup>#</sup>
12 месяцев	45,17 ± 15,23 <sup>#</sup>	46,93 ± 14,37 <sup>#</sup>	50,43 ± 12,40*

*Примечание:* one-way ANOVA, post-hoc тест Сидак; \* – при  $p < 0,05$  принималась альтернативная гипотеза о наличии внутригрупповых различий в динамике до, через 2 недели, 6 и 12 месяцев от начала эндодонтического лечения; # – при  $p > 0,05$ , нулевая гипотеза об их отсутствии.

**Таблица 3.7.2** – Психологический компонент здоровья в динамике после повторного эндодонтического лечения пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита

балл	Психологический компонент здоровья		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3
до	47,56 ± 12,72	46,90 ± 12,54	47,36 ± 11,32
2 недели	39,80 ± 11,20 <sup>#</sup>	45,29 ± 13,27 <sup>#</sup>	46,79 ± 10,24 <sup>#</sup>
6 месяцев	47,33 ± 15,60 <sup>#</sup>	50,10 ± 14,20 <sup>#</sup>	51,26 ± 11,32 <sup>#</sup>
12 месяцев	52,80 ± 13,90 <sup>#</sup>	55,00 ± 11,43 <sup>#</sup>	56,89 ± 10,04*

*Примечание:* one-way ANOVA, post-hoc тест Сидак; \* – при  $p < 0,05$  принималась альтернативная гипотеза о наличии внутригрупповых различий в динамике до, через 2 недели, 6 и 12 месяцев от начала эндодонтического лечения; # – при  $p > 0,05$ , нулевая гипотеза об их отсутствии.



**Рисунок 3.7.1** – Внутригрупповые различия в оценке физического и психологического компонентов здоровья до и через 12 месяцев после повторного эндодонтического лечения, балл (разница средних,  $\pm$  95 % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Сидак)

В ходе «горизонтального» анализа по группам 1–3 в динамике до, через 2 недели, 6 и 12 месяцев после проведения повторного ЭЛ пациентов с деструктивными формами ХАП статистически значимых различий по физическому и психологическому компонентам здоровья не выявлено (one-way ANOVA, post-hoc тест Сидак,  $p > 0,05$ ) (таблица 3.7.1; 3.72).

При проведении «вертикального» анализа в группах 1–3, в динамике до, через 2 недели, 6 и 12 месяцев после проведения повторного ЭЛ пациентов с деструктивными формами ХАП выявлена тенденция к росту балльной оценки физического компонента здоровья: в группе 1 на 12,64 %, в группе 2 на 10,87 % и в группе 3 на 21,43 % (one-way ANOVA, post-hoc тест Сидак:  $p = 0,522$ ;  $p = 0,632$ ;  $p = 0,035$ ; соответственно) (таблица 3.7.1; рисунок 3.7.1).

Сходная тенденция наблюдается в отношении психологического компонента здоровья, показан его рост: в группе 1 на 11,02 %, в группе 2 на 17,27 % и в группе 3 на 20,12 % (one-way ANOVA, post-hoc тест Сидак:  $p = 0,483$ ;  $p = 0,071$ ;  $p = 0,019$ ; соответственно) (таблица 3.7.2; рисунок 3.7.1).

Таким образом, повторное ЭЛ деструктивных форм ХАП с применением комбинированной дезинфекции КК зубов сначала препаратом

«Гипохлоран-3» и затем ФДТ с использованием низкоинтенсивного диодного лазера с длиной волны 662 нм «КРИСТАЛЛ» и фотосенсибилизатора «ЭЛОФИТ®» в сочетании с препаратом «Revident» сопровождается статистически значимым приростом физического – на 21,43 % ( $p = 0,035$ ) и психологического – на 20,12 % ( $p = 0,019$ ) компонентов здоровья на 12 месяцев наблюдения.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ФДТ является перспективным методом дезинфекции КК в случае наличия резистентных к традиционным ирригантам МО. Данный эффект опосредован мощным бактерицидным воздействием АФК продуцируемых под воздействием лазерного излучения определенной длины волны на фотосенсибилизатор (Siqueira J.F.Jr., Rôças I.N., Ricucci D., Hülsmann M., 2014; Наумович С.А., Кувшинов А.В., 2017; Мишутина О.Л. и др., 2019).

В качестве фактора ограничивающего использование ФДТ при ЭЛ выступает опасность теплового повреждения тканей. Возникающие при перегреве морфологические изменения в дентинных канальцах и повышение проницаемости дентина могут индуцировать реинфекцию системы КК (Plotino G., Grande N.M., Mercade M., 2019).

Однако, как показало проведенное исследование, применение диодного лазера с длиной волны 662 нм как в постоянном, так и в импульсном режиме при ЭЛ зубов на биологической модели нижней челюсти при мощности излучения 0,2–0,4 W является безопасным, так как не приводит к подъему температуры корневого дентина выше 40 °С.

При времени экспозиции 1 мин., статистически значимых различий между постоянным и импульсным режимами работы аппарата «КРИСТАЛЛ» не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В то же время, использование мощности лазерного излучения аппарата «КРИСТАЛЛ» выше 0,4 W не является безопасным, так как вызывает перегрев корневого дентина вплоть до 57 °С (Манукян И.А., Рисованный С.И., Рисованная О.С., 2020).

Дополнительным преимуществом использования 662 нм лазера является высокая проникающая способность длинноволнового излучения (красный свет) (Luke A.M., Mathew S., Altawash M.M., Madan B.M., 2019).

Таким образом, использование ФДТ с низко-интенсивным диодным лазером 662 нм «КРИСТАЛЛ» и фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» в дополнение к стандартным методам обработки КК потенциально открывает новые возможности повышения качества повторного ЭЛ деструктивных форм ХАП.

Традиционно считается, что наличие МО в КК зубов является основной причиной рецидива ХАП после первичного ЭЛ (Łysakowska M.E. et al., 2016).

Несмотря на наличие многочисленных исследований описывающих стратегии борьбы с появлением вторичной эндодонтической инфекции, появление у МО устойчивости к антибиотикам и снижение эффективности стандартного ЭЛ диктует необходимость в разработке новых подходов к дезинфекции системы КК (Hegde M.N., Shetty A., Sagar R., 2009; Siqueira J.F.Jr., Rôças I.N., Ricucci D., Hülsmann M. et al., 2014; Самохина В.И., Мацкиева О.В., Ландинова В.Д., 2015).

Одним из перспективных подходов для решения указанной проблемы, является ФДТ; данный метод активно используется для дезинфекции КК в ходе ЭЛ, так как показал свою эффективность в уничтожении патогенных МО (Pourhajibagher M. et al., 2016).

В проведенном исследовании для оценки эффективности дезинфекции КК в ходе повторного ЭЛ использовано культуральное бактериологическое исследование, так как оно является «золотым стандартом» микробиологической диагностики и при этом одной из самых надежных процедур для обнаружения жизнеспособной микробиоты КК (Anderson A.C. et al., 2012).

Идентификация колоний МО проводилась методом времяпролетной масс-спектрометрии с помощью системы MALDI Biotyper 3 BRUKER (BRUKER, США) (Karygianni L. et al., 2015). Идентификация в системе MALDI Biotyper основана на анализе экспрессии константных белков МО с помощью масс-спектрометрии. Полученные масс-спектры анализируемых

образцов сравнивали по базе данных с масс-спектрами референсных МО (Karygianni L. et al., 2015).

По данным литературы, видовое разнообразие биоценоза выделенного из эндодонтических образцов включает более 600 различных таксонов МО (Vengerfeldt V. et al., 2014). Тем не менее, идентификация ряда МО выполнена методом ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов «ПарадонтоСкрин» и «Септоскрин», что позволяет оценить наличие ГЭ наиболее важных периодонтопатогенов.

Данный подход обеспечивает более надежное определение МО, которые трудно или даже невозможно идентифицировать в ходе стандартного культурального исследования (Nóbrega L.M. et al., 2016).

В частности, медленно растущие и/или требовательные к условиям культивирования МО, на которые приходится более 50 % микрофлоры КК, нуждаются в специализированных питательных средах, особых условиях культивирования и увеличенном времени инкубации, так как их рост не обнаруживается на стандартных средах (Nóbrega L.M. et al., 2016).

По результатам культурального исследования, у пациентов с деструктивными формами ХАП как до, так и после проведения дезинфекции КК первое ранговое место по частоте выявления в биопробах принадлежало *Enterococcus faecalis*, второе – *Candida albicans* и третье – *Veillonella parvula*. При этом до обработки КК показано значительное преобладание (более 80 %) полимикробных ассоциаций с их участием.

Перечисленные МО являются типичными представителями микрофлоры КК с ХАП, их наличие ассоциируется с неблагоприятным исходом первичного ЭЛ (Henriques L.C.F. et al., 2016; Pourhajibagher M. et al., 2017; Царев В.Н. и др., 2016).

При анализе пейзажа МО выделенных из биопроб групп 1-3 взятых до повторного ЭЛ показано, что доля строгих анаэробов и микроаэрофилов по отношению к факультативным анаэробам выше на 50,75 %, 53,62 % и 52,94 %.

Полученное распределение МО является характерным для пациентов с бессимптомным течением ХАП и в ряде случаев связано с дефектами первичного ЭЛ (Адамчик А.А., Сирак А.Г., Вафиади М.Ю., 2016; Ørstavik D., 2020).

При анализе по группе строгих анаэробов и микроаэрофилов: первое ранговое место во всех случаях принадлежало *Veillonella parvula*; второе – *Porphyromonas gingivalis*; третье, как правило, делили остальные выделенные МО: *Propionibacterium acnes*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Lactobacillus acidophilus*.

По данным литературы *Veillonella parvula* продуцирует высокомолекулярные полисахариды и витамин К, таким образом, стимулируя рост *Porphyromonas gingivalis* и развитие биопленок (Mashima I. et al., 2015).

Патогенез ПАП тесно связан с *Porphyromonas gingivalis*, данный МО подавляет местный иммунитет ротовой полости, стимулирует биопленкообразование и поддерживает течение хронической воспалительной реакции (Xu W., Zhou W., Wang H., Liang S., 2020).

При этом среди факультативных анаэробов: первое ранговое место во всех случаях принадлежало *Enterococcus faecalis*; второе – *Candida albicans*; третье – делили *Actinomyces naeslundii*, *Lacticaseibacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus mitis*.

По данным литературы, при вторичных эндодонтических инфекциях преобладают факультативные и облигатные анаэробы (Siqueira J.F.Jr., Rôças I.N. et al., 2005). Так А.С. Anderson и соавт, показали большое разнообразие микрофлоры в зубах с пломбированными корнями – *Enterococcus faecalis*, *Parvimonas micra*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus salivarius*, *Limosilactobacillus fermentum*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus parasanguinis*, *Propionibacterium acnes* и *Corynebacterium minutissimum*, при этом *Enterococcus faecalis* был наиболее частым выделенным МО (Anderson A.C. et al., 2012).

По данным С. Tennert и соавт., *Enterococcus faecalis* является наиболее распространенным МО при вторичных эндодонтических инфекциях (33 %) (Tennert С. et al., 2014).

Ряд других исследований также показали высокую долю выявления *Enterococcus faecalis* (от 29 % до 77 %) в случае вторичных эндодонтических инфекций (Tennert С. et al., 2014; Endo M.S. et al., 2015; Łysakowska M.E. et al., 2016).

Следует отметить, что *Enterococcus faecalis*, особенно в сочетании с *Candida albicans* часто выявляют в случае резистентных инфекций ЖК (Ahangari Z. et al., 2017), трудности с их элиминацией преимущественно обусловлены образованием устойчивых к дезинфектантам биопленок (Trindade A.C. et al., 2015).

Сочетание микробной ассоциации *Enterococcus faecalis* и *Candida albicans*, с анатомическими особенностями системы ЖК и дефектами ЭЛ, приводит к тому, что стандартные подходы к повторному ортоградному ЭЛ становятся малоэффективными (Ferreira N.S. et al., 2015; Zhang С., Du J., Peng Z., 2015; Mergoni G. et al., 2018; Medina-Palacios S.E. et al., 2021).

В ходе исследования показано, что после обработки ЖК количество выделенных изолятов МО в группах 1-3 статистически значимо сократилось: на 60,0 %, 74,3 % и 76,0 %. На этом фоне доля строгих анаэробов и микроаэрофилов в группах 1–3 снизилась: на 60,6 %, 81,3 % и 78,1 %.

Доля *Veillonella parvula* снизилась: в группе 1 на 23,1 %, в группе 2 на 54,5 % и в группе 3 на 61,5 %.

Данные изменения вызывают особый интерес в связи с важной ролью *Veillonella parvula* в биопленкообразовании и создании оптимальных условий для развития других периодонтопатогенов (Mashima I. et al., 2015).

Доля факультативных анаэробов также статистически значимо снизилась на 59,7 %, 79,7 % и 83,8 %. Особый интерес представляет то, что доля *Enterococcus faecalis* снизилась на 23,8 %, 63,2 % и 70,0 %. Доля *Candida albicans* также снизилась на 31,3 %, 57,1 % и 66,7 %.

Сложность уничтожения грамотрицательных бактерий с помощью ФДТ заключается в том, чтобы обеспечить проникновение фотосенсибилизатора внутрь стенки бактериальной клетки, при этом внешняя мембрана грамотрицательных бактерий играет главную роль в их устойчивости к противомикробным агентам. Кроме того, грамположительные бактерии имеют толстый и пористый слой пептидогликана в клеточной стенке, который также снижает проникновение антимикробных соединений (Sperandio F.F., Huang Y.Y., Hamblin M.R. et al., 2013). Клеточная стенка грибов имеет промежуточную проницаемость по отношению к антимикробным веществам, находящуюся между грамположительными и грамотрицательными МО (Sperandio F.F., Huang Y.Y., Hamblin M.R. et al., 2013).

Таким образом, проведение обработки КК сопровождается выраженным снижением количества видов МО в расчете на биопробу: по группе 1 на 60,1 %; по группе 2 на 74,37 % и по группе 3 на 76,04 %.

После обработки КК выявлены межгрупповые различия в числе проб без высевов МО: группа 2 vs группа 1 больше на 50,0 %, группа 3 vs группа 1 больше на 57,1 % и группа 3 vs группа 2 больше на 14,3 %.

При сопоставлении доли полимикробных проб взятых после обработки КК показано, что группа 1 vs группа 2 и группа 1 vs группа 3 больше на 116,7 % ( $\chi^2 = 5,281$ ;  $p = 0,022$ ), группа 2 vs группа 3 – статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В ходе «вертикального» анализа внутри групп до и после обработки КК выявлена статистически значимая тенденция к сокращению их доли: по группе 1 на 55,2 %, по группе 2 на 79,31 % и по группе 3 на 80 %.

На основе полученных данных можно сделать заключение о том, что последовательная обработка КК 3 % раствором гипохлорита натрия и ФДТ 662 нм диодным лазером с фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» значительно повышает эффективность дезинфекции системы КК при повторном ЭЛ

пациентов с деструктивными формами ХАП. Тем самым показывая эффективность применяемого алгоритма тактики ведения пациентов с деструктивными формами ХАП нуждающихся в ортопедическом лечении.

Также отмечается тенденция к превалированию эффективности дезинфекции КК в группе 3, по отношению к группе 2, несмотря на использование одинакового протокола дезинфекции КК. Данные изменения могут указывать на наличие не до конца изученных особенностей влияния препарата ГК «Revident» на иммунный статус периодонтальной области.

Проведенное ПЦР исследование биопроб взятых до дезинфекции КК, у пациентов с деструктивными формами ХАП нуждающихся в повторном ЭЛ, показало значительное содержание ГЭ следующих МО в различных сочетаниях (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*), что дополняет и подтверждает результаты культурального исследования.

Как в группе 1, после дезинфекции КК препаратом «Гипохлоран-3», так и в группах 2 и 3 после комбинированной дезинфекции КК выявлено статистически значимое ( $p < 0,0001$ ) снижение содержания ГЭ МО на 31,4 %, 79,7 % и 79,9 %, соответственно.

Таким образом, показана большая эффективность применения комбинированного способа дезинфекции в отношении элиминации МО, в сравнении с изолированным применением препарата «Гипохлоран-3».

Выявлена тенденция к снижению доли частоты выявления *Enterococcus faecalis* после обработки КК: по группе 1 на 38,9 % ( $\chi^2 = 3,413$ ;  $p = 0,065$ ), по группе 2 на 63,2 % ( $\chi^2 = 11,508$ ;  $p = 0,001$ ) и по группе 3 на 76,5 % ( $\chi^2 = 17,324$ ;  $p = 0,001$ ).

Таким образом, наибольшая эффективность элиминации *Enterococcus faecalis* достигнута в группах 2 и 3 после проведения комбинированной дезинфекции КК препаратом «Гипохлоран-3» и затем ФДТ с использованием 662 нм лазера «КРИСТАЛЛ» и препарата «ЭЛОФИТ®».

В ходе «вертикального» анализа по группе 3 выявлена тенденция к снижению доли частоты выявления *Candida albicans* после обработки КК на 57,15 % ( $\chi^2 = 4,754$ ;  $p = 0,030$ ), в группах 2 и 3 статистически значимых изменений не выявлено ( $\chi^2 = 0,028$ ,  $p = 0,867$ ;  $\chi^2 = 1,867$ ,  $p = 0,172$ ). При этом по среднему содержанию ГЭ *Candida albicans* статистически значимых различий не выявлено ( $p_{1-1} = 0,403$ ,  $p_{2-2} = 0,942$ ,  $p_{3-3} = 0,803$ ).

Таким образом, отмечена умеренная тенденция к элиминации *Candida albicans* в группе 3 после проведения комбинированной дезинфекции КК препаратом «Гипохлоран-3» и затем ФДТ с использованием 662 нм лазера «КРИСТАЛЛ» и препарата «ЭЛОФИТ®» в сочетании с введением препарата «Revident».

Проведение обработки КК сопровождается выраженным снижением количества видов МО в расчете на пробу: по группе 1 на 73,35 %; по группе 2 на 80,23 % и по группе 3 на 85,55 % (Критерий Фридмана,  $p_{1-1} = 0,0001$ ,  $p_{2-2} = 0,0001$ ,  $p_{3-3} = 0,0001$ , соответственно), что в целом хорошо согласуется с результатами культурального исследования.

При ранжировании ассоциаций ГЭ МО в биопробах групп 1–3 полученных до обработки КК: первое ранговое место принадлежит ассоциациям *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Enterococcus faecalis* – 45,8 %, 47,3 %, 47,8 %; второе ранговое место занимают ассоциации *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola* – 35,0 %, 31,8 % и 33,6 %; третье ранговое место заняли ассоциации *Prevotella intermedia* и *Candida albicans* – 19,2 %, 20,9 %, 18,6 %.

По данным литературы *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* за счет запуска иммунных реакций, нарушения метаболизма коллагена и индукции RANKL, стимулирует повреждение периапикальных тканей (Åberg С.Н., Kelk P., Johansson A., 2015; Ridwan R.D., Sidarningsih T.K., Salim S., 2018).

Показано, что важнейшие ассоциации периодонтопатогенов (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella*

*forsythia* и *Treponema denticola*) тесно связаны с клиническим состоянием тканей пародонта и участвуют в развитии ПАП (Sender-Janeczek A., Zietek M., 2016).

В отношении *Prevotella intermedia* отмечается важность ее ассоциаций с *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Treponema denticola* в отношении развития деструктивных форм ХАП сопровождающихся массивной резорбцией костной ткани периапикальной области (Torrungruang K., Jitpakdeebordin S., Charatkulangkun O., Gleebua Y., 2015).

При ранжировании ассоциаций ГЭ МО в биопробах групп 1–3 полученных после обработки КК показано, что первое ранговое место принадлежит ассоциациям *Candida albicans*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Enterococcus faecalis* – 54,5 %, 63,0 %, 63,2 %; второе ранговое место занимают ассоциации *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola* – 25,5 %, 26,1 % и 21,1 %; третье ранговое место заняли ассоциации *Prevotella intermedia* и *Porphyromonas gingivalis* – 20,0 %, 10,9 %, 15,8 %.

В ходе «вертикального» анализа внутри групп до и после обработки КК выявлена статистически значимая тенденция к сокращению доли полимикробных проб: по группе 1 на 65,6 % ( $\chi^2 = 21,416$ ;  $p = 0,001$ ), по группе 2 на 77,4 % ( $\chi^2 = 32,745$ ;  $p = 0,001$ ) и по группе 3 на 93,3 % ( $\chi^2 = 58,798$ ;  $p = 0,001$ ).

На основе данных ПЦР можно сделать заключение о том, что при повторном ЭЛ пациентов с деструктивными формами ХАП последовательная обработка корневых каналов 3 % раствором гипохлорита натрия и ФДТ диодным лазером 662 нм с фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» в комплексе с препаратом ГК «Revident» способствует сохранению статуса дезинфекции КК.

При анализе клинического материала видно, что использование ФДТ диодным лазером длиной волны 662 нм «КРИСТАЛЛ» и фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» в комплексе с препаратом «Revident» в

дополнение к стандартным методам обработки КК, в сравнении с группами 1 и 2, сопровождается тенденцией к наименьшему числу удалений зубов после проведения повторного ЭЛ.

По результатам доплеровской лазерной флоуметрии капиллярного кровотока проведен анализ параметров функционирования микроциркуляторного русла в слизистой оболочке десны, в зоне проекции очага ПАП. В группах 1–3 в динамике до и через 2 недели после проведения повторного ЭЛ пациентов с деструктивными формами ХАП показано снижение показателя ГР: по группе 1 на 26,01 % (W-test,  $p = 0,622$ ), по группе 2 на 23,90 % (W-test,  $p = 0,031$ ) и по группе 3 на 32,13 % (W-test,  $p = 0,007$ ). Выявленные изменения подтверждаются при анализе ПМ, показано его повышение: по группе 1 на 2,5 % (W-test,  $p = 0,125$ ), по группе 2 на 4,0 % (W-test,  $p = 0,005$ ) и по группе 3 на 11,38 % (W-test,  $p = 0,015$ ).

На основе полученных результатов четко прослеживается, что повторное ЭЛ деструктивных форм ХАП с применением комбинированной дезинфекции КК препаратом «Гипохлоран-3» и затем ФДТ 662 нм диодным лазером и фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®», без и в сочетании с препаратом «Revident» оказывает статистически значимое ( $p < 0,05$ ) нормализующее влияние на параметры микроциркуляции десны в области ПАП, в сравнении со стандартной терапией.

Полученные данные отражают нормализацию капиллярного кровотока и уменьшение выраженности явлений капиллярного стаза крови (Кузнецова Н.С. и др., 2018), что косвенно указывает на снижение выраженности воспалительной реакции в области проекции очага ПАП (Коровкин В.В., Ипполитов Ю.А., Коровкина А.Н., 2016).

Достигнутый результат предположительно обусловлен эффективным поддержанием статуса дезинфекции КК, что подтверждается результатами культурального исследования и ПЦР-диагностики, отражающими снижение количества видов и микробных ассоциаций периодонтопатогенов после проведения повторного ЭЛ.

При проведении КЛКТ через 6 месяцев в группах 1–3 площадь очагов деструкции и ПД соответственно уменьшились на 63,95 % и 33,3 %, на 81,90 % и 41,5 %, на 90,84 % и 46,2 % (one-way ANOVA:  $p < 0,05$ ). Через 12 месяцев, по сравнению с исходными данными, выявленная тенденция сохранялась: на 79,74 % и 62,1 %, на 92,62 % и 77,9 %, на 98,87 % и 86,1 % (one-way ANOVA:  $p < 0,05$ ).

При проведении межгрупповых сравнений результатов КЛКТ через 6 месяцев после повторного ЭЛ показано снижение размеров площади очага деструкции и ПД в группе 3, по отношению к группам 1 и 2 на 74,53 % и 25,6 % ( $p_{1-3} = 0,0001$ ;  $p_{2-3} = 0,0001$ ), на 47,78 % и 6,23 % ( $p_{1-3} = 0,0006$ ;  $p_{2-3} = 0,496$ ). Также показан рост ОПР в группе 3, по отношению к группам 1 и 2 на 27,92 % и на 10,17 % ( $p_{1-3} = 0,0001$ ;  $p_{2-3} = 0,1376$ ).

При проведении межгрупповых сравнений результатов КЛКТ через 12 месяцев после повторного ЭЛ показано снижение размеров площади очага деструкции и ПД в группе 3, по отношению к группам 1 и 2 на 88,90 % и 63,13 % ( $p_{1-3} = 0,0001$ ;  $p_{2-3} = 0,0005$ ), на 69,21 % и 35,92 % ( $p_{1-3} = 0,0001$ ;  $p_{2-3} = 0,0001$ ).

Также показан рост ОПР в группе 3, по отношению к группам 1 и 2 на 27,87 % и на 9,52 % ( $p_{1-3} = 0,0001$ ;  $p_{2-3} = 0,018$ ).

Результаты КЛКТ в группах 2 и 3, на фоне повторного ЭЛ с использованием комбинированной дезинфекции на основе ФДТ 662 нм диодным лазером «КРИСТАЛЛ» и фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» в дополнение к стандартным методам обработки КК показывают лучшее состояние периапикальной области по отношению к группе 1 (стандартное ЭЛ).

Выявленная тенденция находит отражение в снижении ПД и площади очага деструкции, а также росте ОПР.

Полученные данные являются свидетельством репарации и реминерализации очага ПАП и предположительно обусловлены

эффективным поддержанием статуса дезинфекции КК (Santos S.C.L.T. et al., 2017), что подтверждается результатами культурального исследования и ПЦР-диагностики, отражающими снижение количества видов и микробных ассоциаций периодонтопатогенов после проведения комбинированной дезинфекции.

При этом в группе 3, на фоне использования препарата ГК «Revident», отмечены лучшие результаты повторного ЭЛ.

Согласно директивам Европейского общества эндодонтии (European Society of Endodontology, 2006) результаты, полученные через 12 месяцев в группе 3 (комбинированная дезинфекция и использование препарата ГК «Revident»), в целом могут свидетельствовать о «полном успехе» повторного ЭЛ ХАП.

При сопоставлении свойств ГК по ряду литературных источников с полученными в работе данными найдены схожие эффекты. В частности, ГК показала бактериостатический (Eliezer M. et al., 2019; Chen M. et al., 2019) и противовоспалительный (Ларкина С.А., Селецкая А.В., Макаренко О.А., 2019; Chen M. et al., 2019) эффекты. Известны работы, в которых ГК продемонстрировала проангиогенные и остеоиндуктивные свойства (Pilloni A. et al., 2019; Asparuhova M.B. et al., 2020). ГК оказывает положительное влияние на пролиферативные и миграционные способности фибробластов периодонтальной связки и фибробластов десен человека, а также запускает экспрессию важных для заживления и регенерации ПАП молекул (коллаген тип III $\alpha$ 1, TGF-3 $\beta$ , PDGF- $\beta$ , FGF-2, EGF) (Fujioka-Kobayashi M. et al., 2017; Asparuhova M.B. et al., 2019).

При анализе результатов анкетирования качества жизни по опроснику MOS SF-36 в группе 3 выявлен статистически значимый прирост физического – на 21,43 % ( $p = 0,035$ ) и психологического – на 20,12 % ( $p = 0,019$ ) компонентов здоровья через 12 месяцев после повторного ЭЛ.

Полученные результаты, отражающие улучшение качества жизни после проведения повторного ортоградного ЭЛ, в целом соответствуют

приведенным в обзоре D.J.X. Leong & A.U.J. Yap данным через 6 месяцев после первичного ЭЛ (Leong D.J.X., Yap A.U.J., 2020).

По данным литературы, у пациентов с ПАП существует связь эндодонтических инфекций вызванных *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans* с прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний и других видов соматической патологии (Konig M.F. et al., 2016; Zhang J. et al., 2016; Holland R. et al., 2017; Bourgeois D., Inquimbert C., Ottolenghi L., Carrouel F., 2019; Мудров В.П., Родкина Г.Н., Казаков С.П., 2021).

Таким образом, продемонстрировано субъективное улучшение состояния здоровья пациентов с деструктивными формами ХАП на фоне применения комбинированной дезинфекции КК сначала препаратом «Гипохлоран-3» и затем ФДТ с использованием низкоинтенсивного 662 нм диодного лазера «КРИСТАЛЛ» и фотосенсибилизатора «ЭЛОФИТ®» в сочетании с препаратом ГК «Revident». Полученные результаты предположительно обусловлены эффективным поддержанием статуса дезинфекции КК, что подтверждается результатами культурального исследования и ПЦР-диагностики, отражающими снижение количества видов и микробных ассоциаций периодонтопатогенов. Таким образом, показана эффективность применяемого алгоритма тактики ведения пациентов с деструктивными формами ХАП нуждающихся в ортопедическом лечении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные экспериментальные, клинические, инструментальные и лабораторные данные обосновывают использование нового, нивелирующего недостатки и сохраняющего преимущества традиционной ФДТ, комплексного алгоритма повторного эндодонтического и восстановительного лечения пациентов с деструктивными формами ХАП, основанного на использовании низко-интенсивного лазерного излучения с длиной волны 662 нм и фотосенсибилизатора «ЭЛОФИТ®», в сочетании с препаратом ГК «Revident».

Результаты исследования дополняют современные представления о саногенетическом и антибактериальном влиянии ФДТ низкоэнергетическим лазерным излучением с длиной волны 662 нм и фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» в комплексе с использованием препаратов гипохлорита натрия для дезинфекции системы корневых каналов при повторном ЭЛ пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита.

Достигнутые результаты повторного ЭЛ свидетельствуют об улучшении репарации и реминерализации очага ПАП и предположительно обусловлены эффективным поддержанием статуса дезинфекции КК, что подтверждается результатами культурального исследования и ПЦР-диагностики, отражающими снижение количества видов и микробных ассоциаций периодонтопатогенов после проведения комбинированной дезинфекции.

Анализ полученных данных может быть использован для продолжения научно-обоснованного поиска новых подходов к совершенствованию эндодонтического лечения с комбинированным использованием ФДТ и методов, стимулирующих регенерацию периапикальных тканей у пациентов с хроническим периодонтитом и его осложнениями.

## ВЫВОДЫ

1. Применение диодного лазера с длиной волны 662 нм «КРИСТАЛЛ» как в постоянном, так и в импульсном режиме при эндодонтическом лечении зубов на биологической модели нижней челюсти при мощности излучения 0,2–0,4 W является безопасным, так как не приводит к подъему температуры корневого дентина выше 40°C. При времени экспозиции 1 минута, статистически значимых различий между режимами работы аппарата не выявлено ( $p > 0,05$ ).

2. Разработан алгоритм комплексной терапии деструктивных форм хронического периодонтита при повторном эндодонтическом лечении, включающий применение препарата на основе гиалуроновой кислоты «Revident» и фотодинамической терапии с использованием в импульсном режиме, в течение 40–60 секунд, низкоинтенсивного диодного лазера «КРИСТАЛЛ», с длиной волны 662 нм, при мощности излучения 0,3–0,4 Вт и фотосенсибилизатора «ЭЛОФИТ®».

3. Проведение повторного эндодонтического лечения пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита с применением метода фотодинамической терапии с использованием низкоинтенсивного 662 нм диодного лазера «КРИСТАЛЛ» и фотосенсибилизатора «ЭЛОФИТ®» без и в сочетании с препаратом гиалуроновой кислоты «Revident» по результатам культурального исследования и ПЦР-диагностики сопровождается статистически значимым сокращением видового разнообразия, ассоциаций и содержания периодонтопатогенной микрофлоры корневых каналов ( $p < 0,05$ ), в сравнении с традиционным эндодонтическим лечением.

4. Повторное эндодонтическое лечение деструктивных форм хронического периодонтита с применением комбинированной дезинфекции каналов зубов без и в сочетании с препаратом «Revident» в динамике

оказывает статистически значимое ( $p < 0,05$ ) нормализующее влияние на параметры микроциркуляции десны в проекции очага периапикального поражения, в сравнении со стандартным эндодонтическим лечением.

5. Комплексное лечение деструктивных форм хронического апикального периодонтита с использованием метода фотодинамической терапии с использованием низкоинтенсивного 662 нм диодного лазера «КРИСТАЛЛ» и фотосенсибилизатора «ЭЛОФИТ®» в сочетании с препаратом гиалуроновой кислоты «Revident» по данным конусно-лучевой компьютерной томографии оказывает статистически значимое ( $p < 0,05$ ) репаративное воздействие на периапикальные ткани.

6. Показана эффективность применяемого алгоритма тактики ведения пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита нуждающихся в ортопедическом лечении.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использовать биологическую модель нижней челюсти домашней овцы для разработки новых подходов к оптимизации параметров фотодинамической терапии при эндодонтическом лечении.

2. Применять при проведении повторного эндодонтического лечения алгоритм комплексной терапии деструктивных форм хронического периодонтита в случае необходимости последующего ортопедического лечения.

3. Применять при проведении повторного эндодонтического лечения пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита дезинфекцию системы корневых каналов на основе последовательной обработки 3 % водным раствором гипохлорита натрия и ФДТ с использованием диодного лазера с длиной волны 662 нм, при мощности излучения 0,2–0,4 W и времени экспозиции 1 минута совместно с фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®».

4. Использовать в лечении пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита комплекс, включающий применение разработанного режима ФДТ с фотосенсибилизатором «ЭЛОФИТ®» и препарата на основе гиалуроновой кислоты «Revident».

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

<b>АФК</b>	–	активные формы кислорода
<b>БАВ</b>	–	биологически активные вещества
<b>ГК</b>	–	гиалуроновая кислота
<b>ГР</b>	–	градиент различия показателей микроциркуляции
<b>ИЛ</b>	–	интерлейкин
<b>КК</b>	–	корневой канал
<b>КЛКТ</b>	–	конусно-лучевая компьютерная томография
<b>КОЕ</b>	–	колониобразующая единица
<b>ЛДФ</b>	–	лазерная доплеровская флоуметрия
<b>МО</b>	–	микроорганизмы
<b>ОПР</b>	–	относительный показатель редукции
<b>п.е.</b>	–	перфузионная единица
<b>ПАП</b>	–	периапикальные поражения
<b>ПД</b>	–	показатель деструкции
<b>ПМ</b>	–	показатель микроциркуляции
<b>ПМЯЛ</b>	–	полиморфно-ядерные лейкоциты
<b>ПЦР</b>	–	полимеразная цепная реакция
<b>у.е.</b>	–	условная единица
<b>ФДТ</b>	–	фотодинамическая терапия
<b>ХАП</b>	–	хронический апикальный периодонтит
<b>ЭДТА</b>	–	этилендиаминтетрауксусная кислота
<b>ЭЛ</b>	–	эндодонтическое лечение
<b>ВІ</b>	–	индекс кровоточивости
<b>ВОР</b>	–	индекс кровоточивости при зондировании
<b>CAL</b>	–	уровень клинического прикрепления
<b>CCR</b>	–	C-C chemokine receptor
<b>CSF-1</b>	–	Colony stimulating factor-1

- CXCL12** – C-X-C motif chemokine ligand-12
- CXCR** – C-X-C motif chemokine receptor
- EGF** – Epidermal growth factor
- FGF-2** – Fibroblast growth factor-2
- GCF** – Gingival crevicular fluid
- GI** – Gingival index
- IFN- $\gamma$**  – Interferon- $\gamma$
- NF- $\kappa$ B** – Nuclear factor kappa-B
- OPG** – Osteoprotegerin
- PAMP** – Pathogen-associated molecular pattern
- PBI** – Papillary Bleeding Index
- PDGF- $\beta$**  – Platelet-derived growth factor- $\beta$
- PPD** – Probing pocket depth
- RANK** – Receptor activator of nuclear factor kappa-B
- RANKL** – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
- SBI** – Sulcus bleeding index
- SFFR** – The sulcus fluid flow rate
- SRP** – Scaling and root planing
- TGF-1 $\beta$**  – Transforming growth factor-1 $\beta$
- TGF-3 $\beta$**  – Transforming growth factor-3 $\beta$
- TNF- $\alpha$**  – Tumor necrosis factor- $\alpha$

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдуллаева, А.И. Применение гиалуроновой кислоты в стоматологии / А.И. Абдуллаева, А.Ю.Божедомов, В.М. Слонова [и др.] // Школа Науки. – 2020. – Т. 33. – № 8-1. – С. 5–7.

2. Адамчик, А.А. Возможности консервативного метода лечения хронического апикального периодонтита на основании микробиологического исследования / А.А. Адамчик, В.В. Таиров, В.В. Таиров, В.А. Иващенко // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18. – № 2. – С. 234–237.

3. Адамчик, А.А. Оценка структуры микроорганизмов, выделяемых из корневых каналов зубов при хронических периодонтитах / А.А. Адамчик, А.Г. Сирак, М.Ю. Вафиади // Научный альманах. – 2016. – Т. 16. – № 2–3. – С. 18–24.

4. Адамчик, А.А. Сравнительная оценка денситометрических показателей конусно-лучевой компьютерной томографии и эксцизионной биопсии в дифференциальной диагностике деструктивных форм хронического периодонтита / А.А. Адамчик, А.В. Арутюнов // Эндодонтия Today. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 4–10.

5. Ассоциация общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе болезни периапикальных тканей от 30 сентября 2014 года, актуализированы 02 августа 2018 года [Электронный ресурс]. – URL : <https://e-stomatology.ru/director/protokols/> (дата обращения: 01.07.2021).

6. Беленова, И.А. Сравнение качества различных методов ирригации корневых каналов в процессе эндодонтического лечения / И.А. Беленова, Д.Ю. Харитонов, А.В. Сущенко [и др.] // Эндодонтия Today. – 2016. – Т. 14. – № 2. – С. 3–7.

7. Белова, Н.М. Неудачи эндодонтического лечения и их профилактика / Н.М. Белова, Н.П. Полевая, Н.Б. Елисеева // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1. – № 5. – С. 12–22.

8. Бердиева, Р.Р. Анализ ошибок первичного эндодонтического лечения зубов с хроническим периодонтитом / Р.Р. Бердиева, А.Б. Мамытова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – Т. 91. – № 1-1. – С. 79–82.

9. Берхман, М.В. Апикальная микрохирургия vs повторное ортоградное лечение корневых каналов: критерии выбора метода лечения. Часть I. / М.В. Берхман, С.С. Козлова, А.И. Просин, О.В. Черненко // Эндодонтия Today. – 2020. – Т. 7. – № 2. – С. 59–64.

10. Блашкова, С.Л. Сравнительные характеристики поверхности дентина корневого канала при деконтаминации диодным лазером в зависимости от ирригационного раствора / С.Л. Блашкова, Е.В. Крикун, М.М. Гараев // Эндодонтия Today. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 11–14.

11. Будзинский, Н.Э. Исследование состава микрофлоры периапикальных тканей при обострении хронического периодонтита / Н.Э. Будзинский, О.Н. Игнатиади, А.В. Арутюнов, Э.А. Дыгов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – Т. 150. – № 1. – С. 28–31.

12. Бусарова, Н. Гиалуроновая кислота и ее применение в стоматологии / Н. Бусарова // Цифровая стоматология. – 2017. – Т. 6. – № 1. – С. 31–33.

13. Вавина, Е.П. Современный взгляд на основные аспекты успешного эндодонтического лечения / Е.П. Вавина, И.В. Корецкая, Н.В. Чиркова [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2015. – № 62. – С. 3–8.

14. Вейсгейм, Л.Д. Эффективность комплексного лечения хронического деструктивного апикального периодонтита / Л.Д. Вейсгейм, С.М. Дубачева, Л.М. Гаврикова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – Т. 150. – № 1. – С. 31–34.

15. Галиева, Д.Т. Эндодонто-пародонтальные поражения: актуальные вопросы / Д.Т. Галиева, В.Г. Атрушкевич, В.Н. Царев, А.В. Митронин // Лечение и профилактика. – 2015. – Т. 16. – № 4. – С. 84–91.

16. Гилязева, В.В. Клинико-морфологический профиль пульпы при эндодонтологических поражениях с признаками воспалительной деструкции / В.В. Гилязева, И.А. Ханова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – Т. 21. – № 4. – С. 17–20.

17. Глинкин, В.В. Морфологические изменения в тканях гранулем зубов с хроническим периодонтитом в стадии обострения / В.В. Глинкин, И.В. Василенко, А.А. Ибрахимов // Stomatologiya. – 2017. – № 4. – С. 28–31.

18. Глухова, Е.А. Клинико-лабораторное обоснование эффективности эндодонтического лечения / Е.А. Глухова, Г.С. Межевикина // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2019. – Т. 7. – № 2. – С. 294–300.

19. Горбунова, И.Л. Обоснование выбора препарата для антисептической обработки канала при лечении хронического гранулирующего периодонтита / И.Л. Горбунова, О.К. Федотова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 303.

20. Горкунова, А.Р. Сравнительная оценка эффективности ирригации при эндодонтическом лечении / А.Р. Горкунова, А.А. Адамчик, М.С. Апажихова, А.А. Пшунова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 45–49.

21. Гриценко, П.И. Рентгенологическая оценка эффективности лечения деструктивных форм первичного и вторичного периодонтита / П.И. Гриценко // Современная стоматология. – 2016. – Т. 65. – № 4. – С. 63–65.

22. Доменюк, Д.А. Оценка микроциркуляции в тканях протезного ложа при использовании съемной ортодонтической аппаратуры у детей и подростков / Д.А. Доменюк, Л.Э. Порфириадис, И.В. Зеленский [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – Т. 132. – № 3. – С. 52–56.

23. Еловикова, Т.М. Применение антибактериальных препаратов при агрессивных формах пародонтита / Т.М. Еловикова, Е.Ф. Гайсина, А.С. Приходкин // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15. – № 1. – С. 10–15.

24. Ефимович, О.И. Использование препаратов гиалуроновой кислоты в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Обзор литературы / О.И. Ефимович // Клиническая стоматология. – 2018. – Т. 85. – № 1. – С. 28–33.

25. Задорина, И.И. Клинико-экспериментальное обоснование применения магнито-лазерного излучения при лечении деструктивных форм апикального периодонтита : дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Задорина Ирина Ивановна. – Пермь, 2015. – 117 с.

26. Зорян, А.В. Обзор методик повышения эффективности ирригации системы корневых каналов / А.В. Зорян // Клиническая стоматология. – 2016. – Т. 78. – № 2. – С. 20–25.

27. Зорян, А.В. Эндодонтическое лечение зубов с заболеваниями периодонта: одно или несколько посещений? / А.В. Зорян, В.Н. Чиликин // Эндодонтия Today. – 2016. – Т. 14. – № 2. – С. 19–23.

28. Иващенко, В.А. Клинико-лабораторная оценка временных паст при лечении хронического апикального периодонтита / В.А. Иващенко, А.А. Адамчик // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – Т. 159. – № 4. – С. 49–52.

29. Казеко, Л.А. Быстро прогрессирующий периодонтит: подходы к лечению. Часть 1 / Л.А. Казеко // Современная стоматология. – 2016. – Т. 65. – № 4. – С. 10–13.

30. Караков, К.Г. Современный взгляд на антибактериальную обработку корневого канала с помощью лазерной фотодинамической терапии / К.Г. Караков, Э.Э. Хачатурян, М.Б. Узденов [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15. – № 1. – С. 23–27.

31. Караков, К.Г. Сравнительная характеристика методов лечения хронических периодонтитов с применением антибактериальной

фотодинамической терапии (в одно посещение) и препарата Calasept / К.Г. Караков, Э.Э. Хачатурян, Е.Г. Бабаян [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10. – № 3. – С. 242–245.

32. Карнаухов, И.С. Лазеры в стоматологии / И.С.Карнаухов, Е.В. Честных // Тверской медицинский журнал. – 2021. – № 3. – С. 27–32.

33. Когина, Э.Н. Применение метода оптической денситометрии в диагностике хронического апикального периодонтита / Э.Н. Когина, Л.П. Герасимова, М.Ф. Кабирова, Л.М. Саптарова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18. – № 11. – С. 36–40.

34. Колчанова, Н.Э. Роль микрофлоры и ее способность формировать биопленку в патогенезе хронического периодонтита / Н.Э. Колчанова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 16. – № 5. – С. 127–135.

35. Колчанова, Н.Э. Устойчивость матрикса моно-и многокомпонентной биопленок, образованных микрофлорой периодонтального кармана в статических и динамических условиях среды *in vitro* и их антибиотикорезистентность / Н.Э. Колчанова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 16. – № 5. – С. 136–144.

36. Коровкин, В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия в диагностике воспалительных заболеваний пародонта / В.В. Коровкин, Ю.А. Ипполитов, А.Н. Коровкина // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20. – № 2. – С. 44–49.

37. Крикун, Е.В. Диодный лазер в стоматологической практике / Е.В. Крикун, С.Л. Блашкова // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98. – № 6. – С. 1023–1028.

38. Кузнецова, В.С. Перспективы использования гидрогелей в качестве основы для отверждаемых костно-пластических материалов / В.С. Кузнецова, А.В. Васильев, Т.Е. Григорьев [и др.] // Стоматология. – 2017. – Т. 98. – № 6. – С. 68–74.

39. Кузнецова, Н.С. Зависимость объема перфузии крови в тканях пародонта от степени стрессоустойчивости и уровня тревожности / Н.С. Кузнецова, О.О. Григорьева, А.Р. Юмагулова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. – Т. 161. – № 6. – С. 20–23.

40. Куратов, И.А. Анализ причин неудач эндодонтического лечения и удаления зубов с диагнозом "хронический апикальный периодонтит" / И.А. Куратов, М.О. Нагаева, М.В. Корнеева, М.А. Сурков // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15. – № 1. – С. 28–32.

41. Лапина, Н.В. Динамика показателей качества жизни больных с сопутствующими заболеваниями в процессе стоматологической ортопедической реабилитации / Н.В. Лапина, Ю.В. Скориков, А.С. Аринкина, В.А. Аكوпова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – Т. 141. – № 6. – С. 114–117.

42. Ларинская, А.В. Современные аспекты внутриканальной дезинфекции при лечении осложненных форм кариеса / А.В. Ларинская, А.В. Юркевич, В.Ф. Михальченко, А.В. Михальченко // Клиническая стоматология. – 2017. – Т. 83. – № 3. – С. 13–16.

43. Ларкина, С.А. Исследование противовоспалительной эффективности препаратов гиалуроновой кислоты различной концентрации у крыс с экспериментальным пародонтитом / С.А. Ларкина, А.В. Селецкая, О.А. Макаренко // Вестник стоматологии. – 2019. – Т. 31. – № 1. – С. 2–7.

44. Манукян, И.А. Влияние разных режимов фотодинамической терапии на изменение температуры корневого дентина зуба при эндодонтическом лечении / И.А. Манукян, С.И. Рисованный, О.С. Рисованная // Медицинская наука Армении. – 2020. – Т. 60. – № 2. – С. 45–53.

45. Микляев, С.В. Оценка герметизирующей способности силеров для obturации корневых каналов / С.В. Микляев, О.М. Леонова // Медицина и физическая культура: наука и практика. – 2019. – Т. 1. – № 1. – С. 22–27.

46. Микляев, С.В. Современные представления о качестве эндодонтического лечения / С.В. Микляев, О.М. Леонова, А.В. Сущенко [и др.] // Медицина и физическая культура: наука и практика. – 2019. – Т. 1. – № 3. – С. 16–21.

47. Миронова, В.В. Использование светотерапии при деструктивных формах периодонтита / В.В. Миронова, Г.Г. Физюкова, Н.Н. Соломатина // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4–2. – С. 318–324.

48. Митронин, А.В. Лазерные технологии в эндодонтическом лечении хронического апикального периодонтита: сравнительная оценка антибактериальной эффективности / А.В. Митронин, Т.С. Беляева, А.А. Жекова // Эндодонтия Today. – 2016. – Т. 14. – № 2. – С. 27–29.

49. Мишутина, О.Л. Фотодинамическая терапия в стоматологии (обзор литературы) / О.Л. Мишутина, Г.В. Волченкова, Н.С. Ковалева [и др.] // Смоленский медицинский альманах. – 2019. – № 3. – С. 102–111.

50. Морозова, Е.А. Клиническое применение излучения диодного лазера для хирургического лечения пациентов со стоматологическими заболеваниями / Е.А. Морозова, С.В. Тарасенко, А.Н. Журавлев [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2018. – Т. 26. – № 2. – С. 268–279.

51. Мудров, В.П. Местный иммунный ответ при хроническом пародонтите и системные заболевания / В.П. Мудров, Г.Н. Родкина, С.П. Казаков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66. – № S4. – С. 47.

52. Наумович, С.А. Лазерная фотодинамическая терапия: основные аспекты и собственное исследование / С.А. Наумович, А.В. Кувшинов // Современная стоматология. – 2017. – Т. 67. – № 2. – С. 44–48.

53. Окулич, В.К. Особенности течения хронического периодонтита, ассоциированного с биопленкообразующими микроорганизмами / В.К. Окулич, Н.Э. Колчанова, Ю.П. Чернявский // Пародонтология. – 2018. – Т. 23. – № 4. – С. 9–14.

54. Павлович, О.А. Оптимизация терапии деструктивных форм хронического апикального периодонтита / О.А. Павлович, Л.А. Скорикова, Н.П. Баженова, Н.В. Лапина // Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т. 21. – № 2. – С. 85–89.

55. Пиванкова, Н.Н. Причины, приводящие к неудаче первичного эндодонтического лечения (обзор литературы) / Н.Н. Пиванкова // Стоматологический журнал. – 2018. – Т. 19. – № 1. – С. 5–11.

56. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 марта 2015 г. № 87н «Об унифицированной форме медицинской документации и форме статистической отчетности, используемых при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения и профилактических медицинских осмотров, порядка по их заполнению». [Электронный ресурс]. – URL : <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9251-prikaz-marzdra-> (дата обращения: 01.07.2021).

57. Прилукова, Н.А. Оптимизация лечения хронического апикального периодонтита и факторы, влияющие на его развитие : дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Прилукова Наталия Александровна. Ижевск, 2013. – 131 с.

58. Пылайкина, В.В. Этиология и патогенез острых и хронических форм периодонтитов / В.В. Пылайкина, Е.С. Емелина, М.Н. Суворова // Новая наука: Проблемы и перспективы. – 2016. – Т. 61. – № 2–3. – С. 71–74.

59. Рабинович, И.М. Лечение хронического апикального периодонтита на основе современной эндодонтической концепции (клинический случай) / И.М. Рабинович, И.В. Корнетова // Эндодонтия Today. – 2015. – Т. 13. – № 2. – С. 55–60.

60. Рабинович, И.М. Отдаленные результаты эффективности лечения хронического апикального периодонтита с применением метода фотодинамической терапии / И.М. Рабинович, М.В. Снегирев, С.А. Голубева // Эндодонтия Today. – 2014. – Т. 12. – № 1. – С. 10–15.

61. Радышевская, Т.Н. Комплексное лечение деструктивных форм хронического периодонтита / Т.Н. Радышевская, И.В. Линченко // Научный альманах. – 2016. – Т. 15. – № 1–2. – С. 404–406.

62. Рисованная, О.Н. Антибактериальное воздействие фотодинамической терапии на патогенную микрофлору полости рта / О.Н. Рисованная, С.И. Рисованный, Д.А. Доменюк // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – Т. 141. – № 6. – С. 155–158.

63. Рисованный, С.И. Лечение периодонтита с применением бактериотоксической светотерапии / С.И. Рисованный, О.Н. Рисованная, Н.П. Бычкова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – Т. 6. – № 5. – С. 24–26.

64. Рисованный, С.И. Функциональная оценка микроциркуляции при высокоинтенсивной лазерной терапии хронического пародонтита / С.И. Рисованный // Российский стоматологический журнал. – 2001. – № 5. – С. 13–18.

65. Розенбаум, А.Ю. Оценка эффективности антибактериальной обработки корневого канала 3 % раствором гипохлорита натрия с последующей обработкой ультразвуком при хроническом апикальном периодонтите / А.Ю. Розенбаум, В.П. Глушенко, М.А. Постников // Эндодонтия Today. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 18–21.

66. Румянцев, В.А. Биопленка в эндодонтии. Часть II. Методы борьбы с биопленкой при эндодонтическом лечении зубов (обзор литературы) / В.А. Румянцев, А.В. Некрасов, Д.А. Моисеев [и др.] // Эндодонтия Today. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 38–42.

67. Саблина, Г.И. Систематика хронических периодонтитов и их место в МКБ-10 / Г.И. Саблина, П.А. Ковтонюк, Н.Н. Соболева [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105. – № 6. – С. 300–302.

68. Самохина, В.И. Сравнительная характеристика микробной колонизации апикальной части корня зуба, находящегося в состоянии

хронического воспаления / В.И. Самохина, О.В. Мацкиева, В.Д. Ландинова // Эндодонтия Today. – 2015. – Т. 13. – № 4. – С. 47–50.

69. Сергеева, И.Л. Совершенствование лечения деструктивных форм хронического периодонтита в лечебных учреждениях МО РФ : дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Сергеева Ирина Леонидовна. – Санкт-Петербург, 2015. – 115 с.

70. Сирак, С.В. Морфологические и гистохимические изменения в околокорневых гранулемах при хроническом гранулематозном периодонтите / С.В. Сирак, Т.Л. Кобылкина, А.А. Адамчик [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2. – № 11 (308). – С. 48–51.

71. Смагина, В.Р. Технологии будущего: использование лазера в стоматологии / В.Р. Смагина // Центральный научный вестник. – 2017. – Т. 2. – № 9 (26). – С. 41–42.

72. Соловьева, О.А. Метод эндодонтического лечения периодонтита зубов / О.А. Соловьева, Ю.А. Винниченко, К.Г. Караков, Д.Е. Суетенков // Вестник Медицинского стоматологического института. – 2015. – Т. 34. – № 3. – С. 9–12.

73. Тарасенко, С.В. Результаты клинко-рентгенологического исследования эффективности сочетанного применения препарата гиалуроновой кислоты и диодного лазера при хирургическом лечении пациентов с хроническим пародонтитом / С.В. Тарасенко, О.И. Тихонова, И.П. Ашурко // Российский стоматологический журнал. – 2019. – Т. 23. – № 2. – С. 64–68.

74. Токмакова, С.И. Клиническая эффективность применения препаратов гидроокиси кальция для лечения деструктивных форм хронического периодонтита / С.И. Токмакова, Е.С. Жукова // Институт стоматологии. – 2008. – Т. 41. – № 4. – С. 46–47.

75. Успенская, О.А. Роль общих и местных факторов в возникновении и развитии хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени /

О.А. Успенская, Е.С. Качесова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 188.

76. Ушаков, Р.В. Применение препаратов гиалуроновой кислоты Ревидент в хирургической стоматологии / Р.В. Ушаков, А.Р. Ушаков, М.С. Дьяконова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3. – № 24 (321). – С. 47–50.

77. Флейшер, Г.М. Анализ эффективности лечения хронического верхушечного периодонтита гидроксидом кальция / Г.М. Флейшер // Дентальная имплантология и хирургия. – 2016. – Т. 24. – № 3. – С. 88–95.

78. Хабадзе, З.С. Анализ бактерицидного действия гипохлорита натрия и хлоргексидина на резистентные микроорганизмы биопленки (*E. Faecalis*, *S. Albicans*) / З.С. Хабадзе, Ю.А. Генералова, В.С. Шубаева [и др.] // Эндодонтия Today. – 2021. – Т. 18. – № 4. – С. 36–43.

79. Хубиева, Б.Х. Модернизация контроля качества медицинских услуг / Б.Х. Хубиева, В.А. Зеленский // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – Т. 43. – № 4. – С. 573–581.

80. Царев, В.Н. Влияние современных эндодонтических технологий на обработку корневых каналов при лечении апикального периодонтита / В.Н. Царев, Л.А. Мамедова, Т.Н. Сиукаева // Эндодонтия Today. – 2016. – Т. 14. – № 4. – С. 39–45.

81. Царев, В.Н. Применение сканирующей электронной микроскопии и биореактора для оценки эрадикации микробной биопленки корневых каналов при эндодонтическом лечении / В.Н. Царев, М.С. Подпорин, Е.В. Ипполитов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62. – № 8. – С. 506–512.

82. Царев, В.Н. Проблема устойчивости возбудителей одонтогенной инфекции к антибиотикам и разработка экспресс-метода выявления резистентных штаммов / В.Н. Царев, А.А. Лабазанов, Е.В. Ипполитов [и др.] // Клиническая стоматология. – 2016. – Т. 80. – № 4. – С. 46–51.

83. Царев, В.Н. Экспериментальное обоснование эндодонтического лечения хронических форм пульпита и периодонтита с использованием фотоактивируемой дезинфекции и ультразвуковой обработки / В.Н. Царев, М.С. Подпорин, Е.В. Ипполитов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 6. – С. 66–73.

84. Цыганова, Г.И. Состояние научных исследований в области лазерной медицины в Российской Федерации в 2014 году / Г.И. Цыганова, Л.Я. Пименова, Л.Н. Картусова, Н.И. Вяльцева // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20. – № 1. – С. 55–66.

85. Шубитидзе, М.М. Сравнительная характеристика свойств различных паст на основе гидроокиси кальция / М.М. Шубитидзе, А.Б. Аджиева, Н.А. Дадашов [и др.] // Эндодонтия Today. – 2020. – Т. 18. – № 1. – С. 37–40.

86. Åberg, C.H. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: virulence of its leukotoxin and association with aggressive periodontitis / C.H. Åberg, P. Kelk, A. Johansson // *Virulence*. – 2015. – Vol. 6. – № 3. – P. 188–195.

87. Abusrewil, S. Detection, treatment and prevention of endodontic biofilm infections: what's new in 2020? / S. Abusrewil, O.A. Alshanta, K. Albashaireh [et al.] // *Critical reviews in microbiology*. – 2020. – Vol. 46. – № 2. – P. 194–212.

88. Alfirdous, R.A. Advancing Photodynamic Therapy for Endodontic Disinfection with Nanoparticles: Present Evidence and Upcoming Approaches / R.A. Alfirdous, I.M. Garcia, A.A. Balhaddad [et al.] // *Applied Sciences*. – 2021. – Vol. 11. – № 11. – P. 4759.

89. Ahangari, Z. Comparison of the antimicrobial efficacy of calcium hydroxide and photodynamic therapy against *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* in teeth with periapical lesions; an in vivo study / Z. Ahangari, M.M. Bidabadi, M. Asnaashari [et al.] // *Journal of lasers in medical sciences*. – 2017. – Vol. 8. – № 2. – P. 72–78.

90. Almohareb, R. The association between root canal filling and treatment outcome / R. Almohareb, M. Ahlquist, G.S. Englund // Swedish Dental Journal. – 2016. – Vol. 40. – № 2. – P. 132–142.

91. AlQranei, M.S. Osteoclastogenesis in periodontal diseases: possible mediators and mechanisms / M.S. AlQranei, M.A. Chellaiah // Journal of oral biosciences. – 2020. – Vol. 62. – № 2. – P. 123–130.

92. Anderson, A.C. Comprehensive analysis of secondary dental root canal infections: a combination of culture and culture-independent approaches reveals new insights / A.C. Anderson, E. Hellwig, R. Vespermann [et al.] // PLoS. One. – 2012. – Vol. 7. – № 11. – P. e49576.

93. de Andrade, A.L.D.L. Immunoexpression of interleukin 17, transforming growth factor  $\beta$ 1, and forkhead box P3 in periapical granulomas, radicular cysts, and residual radicular cysts / A.L.D.L. de Andrade, C.F.W. Nonaka, M.A. Gordón-Núñez [et al.] // Journal of endodontics. – 2013. – Vol. 39. – № 8. – P. 990–994.

94. Aranha, A.M.F. Evidence supporting a protective role for th9 and th22 cytokines in human and experimental periapical lesions / A.M.F. Aranha, C.E. Repeke, T.P. Garlet [et al.] // Journal of endodontics. – 2013. – Vol. 39. – № 1. – P. 83–87.

95. Armada, L. Expression and distribution of receptor activator of nuclear factor kappa B, receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, and osteoprotegerin in periradicular cysts / L. Armada, P. dos Santos Marotta, F.R. Pires, Jr.J.F. Siqueira // Journal of endodontics. – 2015. – Vol. 41. – № 8. – P. 1281–1287.

96. Arneiro, R.A. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy for root canals infected with *Enterococcus faecalis* / R.A. Arneiro, R.D. Nakano, L.A. Antunes [et al.] // Journal of oral science. – 2014. – Vol. 56. – № 4. – P. 277–285.

97. Asnaashari, M. A comparison between effect of photodynamic therapy by LED and calcium hydroxide therapy for root canal disinfection against

Enterococcus faecalis: a randomized controlled trial / M. Asnaashari, H. Ashraf, A. Rahmati, N. Amini // Photodiagnosis and photodynamic therapy. – 2017. – Vol. 17. – P. 226–232.

98. Asnaashari, M. A comparison of the antibacterial activity of the two methods of photodynamic therapy (using diode laser 810 nm and LED lamp 630 nm) against Enterococcus faecalis in extracted human anterior teeth / M. Asnaashari, S.M. Mojahedi, Z. Asadi [et al.] // Photodiagnosis and photodynamic therapy. – 2016. – Vol. 13. – P. 233–237.

99. Asnaashari, M. The antibacterial effect of additional photodynamic therapy in failed endodontically treated teeth: a pilot study / M. Asnaashari, H. Homayuni, P. Paymanpour // Journal of lasers in medical sciences. – 2016. – Vol. 7. – № 4. – P. 238–242.

100. Asparuhova, M.B. Role of hyaluronan in regulating self-renewal and osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells and pre-osteoblasts / M.B. Asparuhova, V. Chappuis, A. Stähli [et al.] // Clinical oral investigations. – 2020. – Vol. 24. – № 11. – P. 3923–3937.

101. Azim, A.A. The Tennessee study: factors affecting treatment outcome and healing time following nonsurgical root canal treatment / A.A. Azim, J.A. Griggs, G.J. Huang // International endodontic journal. – 2016. – Vol. 49. – № 1. – P. 6–16.

102. Azuma, M.M. The role of IL-6 on apical periodontitis: a systematic review / M.M. Azuma, R.O. Samuel, J.E. Gomes-Filho [et al.] // International endodontic journal. – 2014. – Vol. 47. – № 7. – P. 615–621.

103. Balakrishna, N. Effect of conventional irrigation and photoactivated disinfection on Enterococcus faecalis in root canals: An in vitro study / N. Balakrishna, P. Moogi, G.V. Kumar [et al.] // Journal of conservative dentistry: JCD. – 2017. – Vol. 20. – № 2. – P. 125–128.

104. Berar, A.M. Radiological, histological and immunohistochemical evaluation of periapical inflammatory lesions / A.M. Berar, C.I. Bondor,

L. Matroș, R.S. Câmpian // Romanian Journal of Morphology and Embryology. – 2016. – Vol. 57. – № 2. – P. 419–425.

105. Bergamini, M.L. Presence of langerhans cells, regulatory T cells (Treg) and mast cells in asymptomatic apical periodontitis / M.L. Bergamini, A.P. Mardegan, C.S. De Rosa [et al.] // Brazilian Oral Research. – 2020. – Vol. 34. – P. e108.

106. Bertl, K. Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: A systematic review / K. Bertl, C. Bruckmann, P.E. Isberg [et al.] // Journal of clinical periodontology. – 2015. – Vol. 42. – № 3. – P. 236–246.

107. Best, S. Outcome assessment of teeth with necrotic pulps and apical periodontitis treated with long-term calcium hydroxide / S. Best, C.L. Ammons, G.A. Karunanayake [et al.] // Journal of Endodontics. – 2021. – Vol. 47. – № 1. – P. 11–18.

108. Bloch, S. Immune response profiling of primary monocytes and oral keratinocytes to different *Tannerella forsythia* strains and their cell surface mutants / S. Bloch, S. Zwicker, N. Bostanci [et al.] // Molecular oral microbiology. – 2018. – Vol. 33. – № 2. – P. 155–167.

109. Bordea, I.R. Evaluation of the outcome of various laser therapy applications in root canal disinfection: A systematic review / I.R. Bordea, R. Hanna, N. Chiniforush [et al.] // Photodiagnosis and photodynamic therapy. – 2020. – Vol. 29. – P. 101611.

110. Borén, D.L. Long-term survival of endodontically treated teeth at a public dental specialist clinic / D.L. Borén, P. Jonasson, T. Kvist // Journal of endodontics. – 2015. – Vol. 41. – № 2. – P. 176–181.

111. Borsatto, M.C. One-session root canal treatment with antimicrobial photodynamic therapy (aPDT): An in vivo study / M.C. Borsatto, A.M. Correa-Afonso, M.P. Lucisano [et al.] // International endodontic journal. – 2016. – Vol. 49. – № 6. – P. 511–518.

112. Bourgeois, D. Periodontal pathogens as risk factors of cardiovascular diseases, diabetes, rheumatoid arthritis, cancer, and chronic obstructive pulmonary

disease – Is there cause for consideration? / D. Bourgeois, C. Inquimbert, L. Ottolenghi, F. Carrouel // *Microorganisms*. – 2019. – Vol. 7. – № 10. – P. 424.

113. Bracks, I.V. Distribution of mast cells and macrophages and expression of interleukin-6 in periapical cysts / I.V. Bracks, L. Armada, L.S. Gonçalves, F.R. Pires // *Journal of endodontics*. – 2014. – Vol. 40. – № 1. – P. 63–68.

114. Braz-Silva, P.H. Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review / P.H. Braz-Silva, M.L. Bergamini, A.P. Mardegan [et al.] // *Acta Odontologica Scandinavica*. – 2019. – Vol. 77. – № 3. – P. 173–180.

115. Bürklein, S. Quality of root canal fillings and prevalence of apical radiolucencies in a German population: a CBCT analysis / S. Bürklein, E. Schäfer, H.P. Jöhren, D. Donnermeyer // *Clinical oral investigations*. – 2020. – Vol. 24. – № 3. – P. 1217–1227.

116. Burry, J.C. Outcomes of primary endodontic therapy provided by endodontic specialists compared with other providers / J.C. Burry, S. Stover, F. Eichmiller, P. Bhagavatula // *Journal of endodontics*. – 2016. – Vol. 42. – № 5. – P. 702–705.

117. Camacho-Alonso, F. Bactericidal efficacy of photodynamic therapy and chitosan in root canals experimentally infected with *Enterococcus faecalis*: an in vitro study / F. Camacho-Alonso, E. Julián-Belmonte, F. Chiva-García, Y. Martínez-Beneyto // *Photomedicine and laser surgery*. – 2017. – Vol. 35. – № 4. – P. 184–189.

118. Carneiro, E. Expression levels of the receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin and the number of gram-negative bacteria in symptomatic and asymptomatic periapical lesions / E. Carneiro, A.B. Parolin, C. Wichnieski [et al.] // *Archives of oral biology*. – 2017. – Vol. 73. – P. 166–171.

119. Casale, M. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review / M. Casale, A. Moffa, P. Vella [et al.] // *International journal of immunopathology and pharmacology*. – 2016. – Vol. 29. – № 4. – P. 572–582.

120. Castillo, F. Levels of low-molecular-weight hyaluronan in periodontitis-treated patients and its immunostimulatory effects on CD4+ T

lymphocytes / F. Castillo, G. Monasterio, J.P. Ibarra [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2021. – Vol. 25. – P. 4987–5000.

121. Cavalla, F. Inflammatory pathways of bone resorption in periodontitis / F. Cavalla, C.C. Bigueti, T.P. Garlet [et al.] // *Pathogenesis of periodontal diseases* / ed. by N. Bostanci, G.N. Belibasakis. – Springer, Cham., 2018. – P. 59–85.

122. Cavalla, F. High Levels of CXC Ligand 12/Stromal Cell-derived Factor 1 in Apical Lesions of Endodontic Origin Associated with Mast Cell Infiltration / F. Cavalla, M. Reyes, R. Vernal [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2013. – Vol. 39. – № 10. – P. 1234–1239.

123. Chen, B. RANKL expression in periodontal disease: where does RANKL come from? / B. Chen, W. Wu, W. Sun [et al.] // *BioMed research international*. – 2014. – Vol. 2014. – Article ID: 731039. DOI: 10.1155/2014/731039

124. Chen, M. High molecular weight hyaluronic acid regulates P. Gingivalis-induced inflammation and migration in human gingival fibroblasts via MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathway / M. Chen, L. Li, Z. Wang [et al.] // *Archives of oral biology*. – 2019. – Vol. 98. – P. 75–80.

125. Chiniforush, N. The in vitro effect of antimicrobial photodynamic therapy with indocyanine green on *Enterococcus faecalis*: Influence of a washing vs non-washing procedure / N. Chiniforush, M. Pourhajibagher, S. Parker, S. Shahabi [et al.] // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2016. – Vol. 16. – P. 119–123.

126. Chiniforush, N. Can antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) enhance the endodontic treatment? / N. Chiniforush, M. Pourhajibagher, S. Shahabi [et al.] // *Journal of lasers in medical sciences*. – 2016. – Vol. 7. – № 2. – P. 76–85.

127. Cintra, L.T.A. Multiple apical periodontitis influences serum levels of cytokines and nitric oxide / L.T.A. Cintra, R.O. Samuel, M.M. Azuma [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2016. – Vol. 42. – № 6. – P. 747–751.

128. Dahiya, P. Hyaluronic acid: a boon in periodontal therapy / P. Dahiya, R. Kamal // North American journal of medical sciences. – 2013. – Vol. 5. – № 5. – P. 309–315.

129. de Arruda, J.A.A. Investigation of different sodium hypochlorite volumes, concentrations and times of irrigation in endodontic therapy: a systematic review / J.A.A. de Arruda, L.F. Schuch, A. Pereira [et al.] // Archives of Health Investigation. – 2019. – Vol. 185. – № 8. – P. 185–191.

130. de Carvalho Fraga, C.A. Th1 and Th2-like protein balance in human inflammatory radicular cysts and periapical granulomas / C.A. de Carvalho Fraga, L.R. Alves, A.A. de Sousa [et al.] // Journal of endodontics. – 2013. – Vol. 39. – № 4. – P. 453–455.

131. de Oliveira, B.P. The efficacy of photodynamic therapy and sodium hypochlorite in root canal disinfection by a single-file instrumentation technique / B.P. de Oliveira, C.M. Aguiar, A.C. Câmara [et al.] // Photodiagnosis and photodynamic therapy. – 2015. – Vol. 12. – № 3. – P. 436–443.

132. Döbelin, Q. Detectability of Osseous Lesions with a Pre-Programmed Low-Dose Protocol for Cone-Beam Computed Tomography / Q. Döbelin, B. Stadlinger, D.B. Wiedemeier [et al.] // Applied Sciences. – 2020. – Vol. 10. – № 14. – P. 4961.

133. Dula, K. SADMFR guidelines for the use of cone-beam computed tomography/digital volume tomography / K. Dula, G.I. Benic, M. Bornstein [et al.] // Swiss dental journal. – 2015. – Vol. 125. – № 9. – P. 945–953.

134. Duque, T.M. Periodontal and endodontic infectious/inflammatory profile in primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement after a calcium hydroxide-based intracanal medication / T.M. Duque, M. Prado, D.R. Herrera, B.P. Gomes // Clinical oral investigations. – 2019. – Vol. 23. – № 1. – P. 53–63.

135. Eldeniz, A.U. Comparative antifungal efficacy of light-activated disinfection and octenidine hydrochloride with contemporary endodontic irrigants /

A.U. Eldeniz, M.B. Guneser, M.B. Akbulut // *Lasers in medical science*. – 2015. – Vol. 30. – № 2. – P. 669–675.

136. Eliezer, M. Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis / M. Eliezer, J.C. Imber, A. Sculean [et al.] // *Clinical oral investigations*. – 2019. – Vol. 23. – № 9. – P. 3423–3435.

137. Eliyas, S. Restoration of the root canal treated tooth / S. Eliyas, J. Jalili, N. Martin // *British dental journal*. – 2015. – Vol. 218. – № 2. – P. 53–62.

138. Endo, M.S. Investigation in vivo of *Enterococcus faecalis* in endodontic retreatment by phenotypic and genotypic methods. *Acta Scientiarum* / M.S. Endo, F.G.C. Signoretti, V.S. Kitayama [et al.] // *Health Sciences*. – 2015. – Vol. 37. – № 1. – P. 95–103.

139. Estrela, C. Immune-inflammatory cell profile and receptor activator of nuclear factor kappa b ligand/osteoprotegerin expression in persistent apical periodontitis after root canal retreatment failure / C. Estrela, D. de Almeida Decurcio, J.A. Silva [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2016. – Vol. 42. – № 3. – P. 439–446.

140. European Society of Endodontology. Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the European Society of Endodontology / European Society of Endodontology // *International endodontic journal*. – 2006. – Vol. 39. – № 12. – P. 921–930.

141. Ferreira, N.S. Microbiological profile resistant to different intracanal medications in primary endodontic infections / N.S. Ferreira, F.C. Martinho, F.G. Cardoso [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2015. – Vol. 41. – № 6. – P. 824–830.

142. Fezai, H. The relationship between endodontic case complexity and treatment outcomes / H. Fezai, S. Al-Salehi // *Journal of dentistry*. – 2019. – Vol. 85. – P. 88–92.

143. Firmino, R.T. Endodontic treatment associated with photodynamic therapy: Case report / R.T. Firmino, L.M.T. Brandt, G.L. Ribeiro [et al.] // Photodiagnosis and photodynamic therapy. – 2016. – Vol. 16. – P. 105–108.

144. Francisconi, C.F. RANKL triggers Treg-mediated immunoregulation in inflammatory osteolysis / C.F. Francisconi, A.E. Vieira, M.C.S. Azevedo [et al.] // Journal of dental research. – 2018. – Vol. 97. – № 8. – P. 917–927.

145. Francisconi, C.F. Characterization of the protective role of regulatory T cells in experimental periapical lesion development and their chemoattraction manipulation as a therapeutic tool / C.F. Francisconi, A.E. Vieira, C.C. Bigueti [et al.] // Journal of endodontics. – 2016. – Vol. 42. – № 1. – P. 120–126.

146. Fujioka-Kobayashi, M. In vitro effects of hyaluronic acid on human periodontal ligament cells / M. Fujioka-Kobayashi, H.D. Müller, A. Mueller [et al.] // BMC Oral Health. – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 1–12.

147. Gergova, R.T. Antimicrobial activity of different disinfection methods against biofilms in root canals / R.T. Gergova, T. Gueorgieva, M.S. Dencheva-Garova [et al.] // Journal of investigative and clinical dentistry. – 2016. – Vol. 7. – № 3. – P. 254–262.

148. Gernhardt, C.R. Toxicity of concentrated sodium hypochlorite used as an endodontic irrigant / C.R. Gernhardt, K. Eppendorf, A. Kozlowski, M. Brandt // International endodontic journal. – 2004. – Vol. 37. – № 4. – P. 272–280.

149. Goldberg, M. Wound Healing and Dental Therapies: Repair and Regeneration / M. Goldberg // Journal of Oral and Dental Health Research. – 2020. – Vol. 1. – № 2. – P. 1–43.

150. Gomes, A.C. Influence of endodontic treatment and coronal restoration on status of periapical tissues: a cone-beam computed tomographic study / A.C. Gomes, Y. Nejaim, A.I. Silva [et al.] // Journal of endodontics. – 2015. – Vol. 41. – № 10. – P. 1614–1618.

151. Gomes, B.P.F.D.A. Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship with clinical symptomatology / B.P.F.D.A.

Gomes, D.R. Herrera // Brazilian oral research. – 2018. – Vol. 32. – Supl. 1. – P. e69. DOI: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0069

152. Gontiya, G. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study / G. Gontiya, S.R. Galgali // Journal of Indian Society of Periodontology. – 2012. – Vol. 16. – № 2. – P. 184–192.

153. Gordon, T.M. Solvent effect of various dilutions of sodium hypochlorite on vital and necrotic tissue / T.M. Gordon, D. Damato, P. Christner // Journal of endodontics – 1981. – Vol. 7. – № 10. – P. 466–469.

154. Haapasalo, M. Tissue dissolution by a novel multisonic ultracleaning system and sodium hypochlorite / M. Haapasalo, Z. Wang, Y. Shen [et al.] // Journal of endodontics. – 2014. – Vol. 40. – № 8. – P. 1178–1181.

155. Hagenfeld, D. Hyaluronan-mediated mononuclear leukocyte binding to gingival fibroblasts / D. Hagenfeld, N.T. Mutters, I. Harks [et al.] // Clinical oral investigations. – 2018. – Vol. 22. – № 2. – P. 1063–1070.

156. Hegde, M.N. Management of a Type III dens invaginatus using a combination surgical and non-surgical endodontic therapy: a case report / M.N. Hegde, A. Shetty, R. Sagar // The journal of contemporary dental practice. – 2009. – Vol. 10. – № 5. – P. 82–87.

157. Henriques, L.C.F. Microbial ecosystem analysis in root canal infections refractory to endodontic treatment / L.C.F. Henriques, L.C.N. de Brito, W.L.F. Tavares [et al.] // Journal of endodontics. – 2016. – Vol. 42. – № 8. – P. 1239–1245.

158. Hernández-Ríos, P. Oxidative stress in the local and systemic events of apical periodontitis / P. Hernández-Ríos, P.J. Pussinen, R. Vernal, M. Hernández // Frontiers in physiology. – 2017. – Vol. 8. – P. 869.

159. Holland, R. Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth / R. Holland, J.E. Gomes, L.T.A. Cintra [et al.] // Journal of Applied Oral Science. – 2017. – Vol. 25. – P. 465–476.

160. Horlenko, I.M. Clinical and microbiological assessment of root canal decontamination in chronic apical periodontitis using the ultrasound /

I.M. Horlenko, N.G. Gadzhula, O.L. Cherepakha [et al.] // *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960). – 2020. – Vol. 73. – № 6. – P. 1119–1123.

161. Hurjui, L.L. Hyaluronic acid-potential effects in dental pathology / L.L. Hurjui, I.L. Șerban, I. Hurjui [et al.] // *Romanian Journal of Medical and Dental Education*. – 2019. – Vol. 8. – № 6. – P. 45–52.

162. Iandolo, A. Evaluation of the actual chlorine concentration and the required time for pulp dissolution using different sodium hypochlorite irrigating solutions / A. Iandolo, A. Dagna, C. Poggio [et al.] // *Journal of conservative dentistry: JCD*. – 2019. – Vol. 22. – № 2. – P. 108–113.

163. Inchingolo, F. Influence of endodontic treatment on systemic oxidative stress / F. Inchingolo, M. Marrelli, S. Annibali [et al.] // *International journal of medical sciences*. – 2014. – Vol. 11. – № 1. – P. 1–6.

164. Jakovljevic, A. Levels of oxidative stress biomarkers and bone resorption regulators in apical periodontitis lesions infected by Epstein-Barr virus / A. Jakovljevic, M. Andric, N. Nikolic [et al.] // *International endodontic journal*. – 2018. – Vol. 51. – № 6. – P. 593–604.

165. Jakovljevic, A. Pro-inflammatory cytokine levels in human apical periodontitis: Correlation with clinical and histological findings / A. Jakovljevic, A. Knezevic, D. Karalic [et al.] // *Australian Endodontic Journal*. – 2015. – Vol. 41. – № 2. – P. 72–77.

166. Casale, M. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review / M. Casale, A. Moffa, P. Vella [et al.] // *International journal of immunopathology and pharmacology*. – 2016. – Vol. 29. – № 4. – P. 572–582.

167. Johannsen, A. Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis / A. Johannsen, M. Tellefsen, U. Wikesjö, G. Johannsen // *Journal of periodontology*. – 2009. – Vol. 80. – № 9. – P. 1493–1497.

168. Jurič, I.B. The antimicrobial effectiveness of photodynamic therapy used as an addition to the conventional endodontic re-treatment: a clinical study /

I.B. Jurič, V. Plečko, D.G. Pandurić, I. Anić // Photodiagnosis and photodynamic therapy. – 2014. – Vol. 11. – № 4. – P. 549–555.

169. Kang, M. Outcome of nonsurgical retreatment and endodontic microsurgery: a meta-analysis / M. Kang, H.I. Jung, M. Song [et al.] // Clinical oral investigations. – 2015. – Vol. 19. – № 3. – P. 569–582.

170. Karygianni, L. Supplementary sampling of obturation materials enhances microbial analysis of endodontic treatment failures: a proof of principle study / L. Karygianni, A.C. Anderson, C. Tennert [et al.] // Clinical oral investigations. – 2015. – Vol. 19. – № 2. – P. 319–327.

171. Mashima, I. The distribution and frequency of oral *Veillonella* spp. associated with chronic periodontitis / I. Mashima, M. Fujita, Y. Nakatsuka [et al.] // International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences. – 2015. – Vol. 4. – № 3. – P. 150–160.

172. Kirst, M.E. Dysbiosis and alterations in predicted functions of the subgingival microbiome in chronic periodontitis / M.E. Kirst, E.C. Li, B. Alfant [et al.] // Applied and environmental microbiology. – 2015. – Vol. 81. – № 2. – P. 783–793.

173. Koivisto, T. Frequency and distribution of radiolucent jaw lesions: a retrospective analysis of 9,723 cases / T. Koivisto, W.R. Bowles, M. Rohrer // Journal of endodontics. – 2012. – Vol. 38. – № 6. – P. 729–732.

174. Komiyama, E.Y. Enterococcus species in the oral cavity: prevalence, virulence factors and antimicrobial susceptibility / E.Y. Komiyama, L.S.S. Lapesqueur, C.G. Yassuda [et al.] // PloS one. – 2016. – Vol. 11. – № 9. – P. e0163001.

175. Konig, M.F. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis / M.F. Konig, L. Abusleme, J. Reinholdt [et al.] // Science translational medicine. – 2016. – Vol. 8. – № 369. – P. 369ra176.

176. Kumar, J. Presence of *Candida albicans* in root canals of teeth with apical periodontitis and evaluation of their possible role in failure of endodontic

treatment / J. Kumar, R. Sharma, M. Sharma [et al.] // Journal of international oral health: JIOH. – 2015. – Vol. 7. – № 2. – P. 42–45.

177. Lacerda, M.F.L.S. Avaliação das alterações morfológicas de dentes submetidos ao tratamento endodôntico e a terapia fotodinâmica / M.F.L.S. Lacerda, G.P. Lacerda, C.N. Campos // Revista de Odontologia da UNESP. – 2016. – Vol. 45. – № 6. – P. 339–343.

178. Lamont, R.J. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease / R.J. Lamont, G. Hajishengallis // Trends in molecular medicine. – 2015. – Vol. 21. – № 3. – P. 172–183.

179. Leong, D.J.X. Quality of life of patients with endodontically treated teeth: a systematic review / D.J.X. Leong, A.U.J. Yap // Australian Endodontic Journal. – 2020. – Vol. 46. – № 1. – P. 130–139.

180. Lindström, M.G. The antibacterial effect of Nd:YAG laser treatment of teeth with apical periodontitis: a randomized controlled trial / M.G. Lindström, E. Wolf, H. Fransson // Journal of endodontics. – 2017. – Vol. 43. – № 6. – P. 857–863.

181. Luke, A.M. Lasers: A review with their applications in oral medicine / A.M. Luke, S. Mathew, M.M. Altawash, B.M. Madan // Journal of lasers in medical sciences. – 2019. – Vol. 10. – № 4. – P. 324–329.

182. Łysakowska, M.E. The cultivable microbiota of primary and secondary infected root canals, their susceptibility to antibiotics and association with the signs and symptoms of infection / M.E. Łysakowska, A. Ciebiada-Adamiec, M. Sienkiewicz [et al.] // International endodontic journal. – 2016. – Vol. 49. – № 5. – P. 422–430.

183. Martins, M.R. Outcome of Er, Cr:YSGG laser-assisted treatment of teeth with apical periodontitis: a blind randomized clinical trial / M.R. Martins, M.F. Carvalho, I. Pina-Vaz [et al.] // Photomedicine and laser surgery. – 2014. – Vol. 32. – № 1. – P. 3–9.

184. Márton, I.J. Overlapping protective and destructive regulatory pathways in apical periodontitis / I.J. Márton, C. Kiss // *Journal of endodontics*. – 2014. – Vol. 40. – № 2. – P. 155–163.

185. Maslamani, M. Association of quality of coronal filling with the outcome of endodontic treatment: A follow-up study / M. Maslamani, M. Khalaf, A.K. Mitra // *Dentistry journal*. – 2017. – Vol. 5. – № 1. – P. 5.

186. Medina-Palacios, S.E. Root canal microorganisms and their antibiotic susceptibility in patients with persistent endodontic infections, with and without clinical symptoms / S.E. Medina-Palacios, M. Vitales-Noyola, E. López-González [et al.] // *Odontology*. – 2021. – Vol. 109. – № 3. – P. 596–604.

187. Mergoni, G. Prevalence of *Candida* species in endodontic infections: Systematic review and meta-analysis / G. Mergoni, D. Percudani, G. Lodi [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2018. – Vol. 44. – № 11. – P. 1616–1625.

188. Mohammadi, Z. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology / Z. Mohammadi, P.M.H. Dummer // *International endodontic journal*. – 2011. – Vol. 44. – № 8. – P. 697–730.

189. Monasterio, G. Immunostimulatory activity of low-molecular-weight hyaluronan on dendritic cells stimulated with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* or *Porphyromonas gingivalis* / G. Monasterio, J. Guevara, J.P. Ibarra [et al.] // *Clinical oral investigations*. – 2019. – Vol. 23. – № 4. – P. 1887–1894.

190. Neelakantan, P. Biofilms in endodontics – current status and future directions / P. Neelakantan, M. Romero, J. Vera [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – Vol. 18. – № 8. – P. 1748.

191. Nóbrega, L.M. Molecular identification of cultivable bacteria from infected root canals associated with acute apical abscess / L.M. Nóbrega, F. Montagner, A.C. Ribeiro [et al.] // *Brazilian dental journal*. – 2016. – Vol. 27. – P. 318–324.

192. Oliveira, B.P.D. In Vitro antimicrobial photoinactivation with methylene blue in different microorganisms / B.P.D. Oliveira, C.C.D.S.A. Lins,

F.A. Diniz [et al.] // *Brazilian Journal of Oral Sciences*. – 2014. – Vol. 13. – P. 53–57.

193. Oliveira, R.R. Cytokine expression in response to root repair agents / R.R. Oliveira, W.L.F. Tavares, A.L. Reis [et al.] // *International endodontic journal*. – 2018. – Vol. 51. – № 11. – P. 1253–1260.

194. Olivi, G. Disinfection efficacy of photon-induced photoacoustic streaming on root canals infected with *Enterococcus faecalis*: an ex vivo study / G. Olivi, E. DiVito, O. Peters [et al.] // *The Journal of the American Dental Association*. – 2014. – Vol. 145. – № 8. – P. 843–848.

195. Ono, T. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond / T. Ono, M. Hayashi, F. Sasaki, T. Nakashima // *Inflammation and regeneration*. – 2020. – Vol. 40. – № 1. – P. 1–16.

196. Ørstavik, D. *Essential Endodontology: Prevention and Treatment of Apical Periodontitis, Third Edition* / D. Ørstavik. – John Wiley & Sons Ltd, 2020. – 408 p.

197. Pan, W. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis / W. Pan, Q. Wang, Q. Chen // *International journal of oral science*. – 2019. – Vol. 11. – № 3. – P. 1–13.

198. Panpradit, N. Plasma cell gingivitis associated with dry flower buds of clove: a case report / N. Panpradit, P. Lapthanasupkul // *Mahidol Dental Journal*. – 2017. – Vol. 37. – № 2. – P. 155–162.

199. Piloni, A. Effectiveness of adjunctive hyaluronic acid application in coronally advanced flap in Miller class I single gingival recession sites: a randomized controlled clinical trial / A. Piloni, P.R. Schmidlin, P. Sahrman [et al.] // *Clinical oral investigations*. – 2019. – Vol. 23. – № 3. – P. 1133–1141.

200. Piloni, A. Healing of intrabony defects following regenerative surgery by means of single-flap approach in conjunction with either hyaluronic acid or an enamel matrix derivative: a 24-month randomized controlled clinical trial / A. Piloni, M.A. Rojas, L. Marini [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2021. – Vol. 25. – P. 5095–5107.

201. Pinheiro, S.L. Antimicrobial activity of photodynamic therapy against *Enterococcus faecalis* before and after reciprocating instrumentation in permanent molars / S.L. Pinheiro, G.R. Azenha, Y.M. Democh [et al.] // *Photomedicine and laser surgery*. – 2016. – Vol. 34. – № 12. – P. 646–651.

202. Plotino, G. Photodynamic therapy in endodontics / G. Plotino, N.M. Grande, M. Mercade // *International endodontic journal*. – 2019. – Vol. 52. – № 6. – P. 760–774.

203. Polak, D. Are anti-inflammatory agents effective in treating gingivitis as solo or adjunct therapies? A systematic review / D. Polak, C. Martin, I. Sanz-Sánchez [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2015. – Vol. 42. – P. S139–S151.

204. Polepalle, T. Local delivery of hyaluronan 0.8 % as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and microbiological study / T. Polepalle, M. Srinivas, N. Swamy [et al.] // *Journal of Indian Society of Periodontology*. – 2015. – Vol. 19. – № 1. – P. 37–42.

205. Pourhajibagher, M. Evaluation of photo-activated disinfection effectiveness with methylene blue against *Porphyromonas gingivalis* involved in endodontic infection: An in vitro study / M. Pourhajibagher, N. Chiniforush, R. Raoofian [et al.] // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2016. – Vol. 16. – P. 132–135.

206. Pourhajibagher, M. The evaluation of cultivable microbiota profile in patients with secondary endodontic infection before and after photo-activated disinfection / M. Pourhajibagher, R. Ghorbanzadeh, S. Parker [et al.] // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2017. – Vol. 18. – P. 198–203.

207. Pourhajibagher, M. Effects of sub-lethal doses of photo-activated disinfection against *Porphyromonas gingivalis* for pharmaceutical treatment of periodontal-endodontic lesions / M. Pourhajibagher, N. Chiniforush, R. Raoofian [et al.] // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2016. – Vol. 16. – P. 50–53.

208. Pourhajibagher, M. Sub-lethal doses of photodynamic therapy affect biofilm formation ability and metabolic activity of *Enterococcus faecalis* /

M. Pourhajibagher, N. Chiniforush, S. Shahabi [et al.] // Photodiagnosis and photodynamic therapy. – 2016. – Vol. 15. – P. 159–166.

209. Prati, C. A 20-year historical prospective cohort study of root canal treatments. A multilevel analysis / C. Prati, C. Pirani, F. Zamparini [et al.] // International Endodontic Journal. – 2018. – Vol. 51. – № 9. – P. 955–968.

210. Pražmo, E.J. Effectiveness of repeated photodynamic therapy in the elimination of intracanal *Enterococcus faecalis* biofilm: an in vitro study / E.J. Pražmo, R.A. Godlewska, A.B. Mielczarek // Lasers in medical science. – 2017. – Vol. 32. – № 3. – P. 655–661.

211. Rabello, D.G. Does supplemental photodynamic therapy optimize the disinfection of bacteria and endotoxins in one-visit and two-visit root canal therapy? A randomized clinical trial / D.G. Rabello, B.J. Corazza, L.L. Ferreira [et al.] // Photodiagnosis and photodynamic therapy. – 2017. – Vol. 19. – P. 205–211.

212. Raedel, M. Three-year outcomes of root canal treatment: mining an insurance database / M. Raedel, A. Hartmann, S. Bohm, M.H. Walter // Journal of dentistry. – 2015. – Vol. 43. – № 4. – P. 412–417.

213. Rajan, P. Hyaluronic acid as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis. A randomized clinical trial / P. Rajan, R. Baramappa, N.M. Rao, A.K. Pavaluri // Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. – 2014. – Vol. 8. – № 12. – P. ZC11–ZC14.

214. Ramadan, D.E. Cytokines and chemokines in periodontitis / D.E. Ramadan, N. Hariyani, R. Indrawati [et al.] // European journal of dentistry. – 2020. – Vol. 14. – № 03. – P. 483–495.

215. Reddy, S.P. Efficacy of low-level laser therapy, hyaluronic acid gel, and herbal gel as adjunctive tools in gingivectomy wound healing: a randomized comparative clinical and histological study / S.P. Reddy, R.R. Koduganti, V.R. Panthula [et al.] // Cureus. – 2019. – Vol. 11. – № 12. – P. e6438.

216. Ridwan, R.D. Effect of lipopolysaccharide derived from surabaya isolates of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* on alveolar bone destruction /

R.D. Ridwan, T.K. Sidarningsih, S. Salim // *Veterinary world*. – 2018. – Vol. 11. – № 2. – P. 161–166.

217. Ruiz, X.F. Development of periapical lesions in endodontically treated teeth with and without periodontal involvement: a retrospective cohort study / X.F. Ruiz, F. Duran-Sindreu, H. Shemesh [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2017. – Vol. 43. – № 8. – P. 1246–1249.

218. Sabino, C.P. Real-time evaluation of two light delivery systems for photodynamic disinfection of *Candida albicans* biofilm in curved root canals / C.P. Sabino, A.S. Garcez, S.C. Núñez [et al.] // *Lasers in medical science*. – 2015. – Vol. 30. – № 6. – P. 1657–1665.

219. Salinas-Muñoz, M. Bone resorptive activity in symptomatic and asymptomatic apical lesions of endodontic origin / M. Salinas-Muñoz, M. Garrido-Flores, M. Baeza [et al.] // *Clinical oral investigations*. – 2017. – Vol. 21. – № 8. – P. 2613–2618.

220. Sánchez-Fernández, E. Hyaluronic acid reduces inflammation and crevicular fluid IL-1 $\beta$  concentrations in peri-implantitis: a randomized controlled clinical trial / E. Sánchez-Fernández, A. Magán-Fernández, F. O'Valle [et al.] // *Journal of Periodontal & Implant Science*. – 2021. – Vol. 51. – № 1. – P. 63–74.

221. Santos, S.C.L.T. Participation of osteoclastogenic factors in immunopathogenesis of human chronic periapical lesions / S.C.L.T. Santos, L.A. Couto, J.M. Fonseca [et al.] // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. – 2017. – Vol. 46. – № 9. – P. 846–852.

222. Sarp, A.S.K. Determining the optimal dose of 1940-nm thulium fiber laser for assisting the endodontic treatment / A.S.K. Sarp, M. Gulsoy // *Lasers in medical science*. – 2017. – Vol. 32. – № 7. – P. 1507–1516.

223. Schropp, L. Accuracy and reliability of intraoral radiographs in determining the cleanliness of root canals after endodontic retreatment / L. Schropp, L.L. Kirkevang // *European endodontic journal*. – 2017. – Vol. 2. – № 1. – P. 1–5.

224. Sender-Janeczek, A. The distribution of *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in patients with alcoholic disease: a pilot study / A. Sender-Janeczek, M. Zietek // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. – 2016. – Vol. 5. – P. 243–248.

225. Sin, J.H.M. Evaluation of effectiveness of photosensitizers used in laser endodontics disinfection: A systematic review / J.H.M. Sin, L.J. Walsh, C.M. Figueredo, R. George // *Translational Biophotonics*. – 2021. – Vol. 3. – № 1. – P. e202000007.

226. Singh, S. Photodynamic therapy: An adjunct to conventional root canal disinfection strategies / S. Singh, R. Nagpal, N. Manuja, S.P. Tyagi // *Australian Endodontic Journal*. – 2015. – Vol. 41. – № 2. – P. 54–71.

227. Siqueira, J.F. Causes and management of post-treatment apical periodontitis / J.F.Jr. Siqueira, I.N. Rôças, D. Ricucci, M. Hülsmann // *British dental journal*. – 2014. – Vol. 216. – № 6. – P. 305–312.

228. Soares, J.A. Monitoring the effectiveness of photodynamic therapy with periodic renewal of the photosensitizer on intracanal *Enterococcus faecalis* biofilms / J.A. Soares, S.M.C.S. Soares, C.A.S. César [et al.] // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2016. – Vol. 13. – P. 123–127.

229. Soriano-Lerma, A. Short-term effects of hyaluronic acid on the subgingival microbiome in peri-implantitis: A randomized controlled clinical trial / A. Soriano-Lerma, A. Magán-Fernández, J. Gijón [et al.] // *Journal of periodontology*. – 2020. – Vol. 91. – № 6. – P. 734–745.

230. Sun, L. IL-10 Dampens an IL-17-Mediated Periodontitis-Associated Inflammatory Network / L. Sun, M. Girnary, L. Wang [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2020. – Vol. 204. – № 8. – P. 2177–2191.

231. Susila, A.V. Combined effects of photodynamic therapy and irrigants in disinfection of root canals / A.V. Susila, R. Sugumar, C.S. Chandana, C.V. Subbarao // *Journal of biophotonics*. – 2016. – Vol. 9. – № 6. – P. 603–609.

232. Tabassum, S. Failure of endodontic treatment: the usual suspects / S. Tabassum, F.R. Khan // *European journal of dentistry*. – 2016. – Vol. 10. – № 1. – P. 144–147.

233. Takahama, Jr.A. Association between bacteria occurring in the apical canal system and expression of bone-resorbing mediators and matrix metalloproteinases in apical periodontitis / Jr.A. Takahama, I.N. Rôças, I.S.P. Faustino [et al.] // *International endodontic journal*. – 2018. – Vol. 51. – № 7. – P. 738–746.

234. Tan, S.Y. Long-term pulpal and restorative outcomes of pulpotomy in mature permanent teeth / S.Y. Tan, V.S.H. Yu, K.C. Lim [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2020. – Vol. 46. – № 3. – P. 383–390.

235. Tennert, C. Ultrasonic activation and chemical modification of photosensitizers enhances the effects of photodynamic therapy against *Enterococcus faecalis* root-canal isolates / C. Tennert, A.M. Drews, V. Walther [et al.] // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2015. – Vol. 12. – № 2. – P. 244–251.

236. Tennert, C. Effect of photodynamic therapy (PDT) on *Enterococcus faecalis* biofilm in experimental primary and secondary endodontic infections / C. Tennert, K. Feldmann, E. Haamann [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2014. – Vol. 14. – № 1. – P. 1–8.

237. Thummuri, D. Thymoquinone prevents RANKL-induced osteoclastogenesis activation and osteolysis in an in vivo model of inflammation by suppressing NF-KB and MAPK Signalling / D. Thummuri, M.K. Jeengar, S. Shrivastava [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2015. – Vol. 99. – P. 63–73.

238. Torabinejad, M. Outcomes of nonsurgical retreatment and endodontic surgery: a systematic review / M. Torabinejad, R. Corr, R. Handysides, S. Shabahang // *Journal of endodontics*. – 2009. – Vol. 35. – № 7. – P. 930–937.

239. Torrungruang, K. *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and *Treponema denticola/Prevotella intermedia* co-

infection are associated with severe periodontitis in a Thai population / K. Torrungruang, S. Jitpakdeebordin, O. Charatkulangkun, Y. Gleebbua // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10. – № 8. – P. e0136646.

240. Trindade, A.C. Photodynamic therapy in endodontics: a literature review / A.C. Trindade, J.A.P. De Figueiredo, L. Steier // *Photomedicine and laser surgery*. – 2015. – Vol. 33. – № 3. – P. 175–182.

241. Tziafas, D. Preparation prerequisites for effective irrigation of apical root canal: a critical review / D. Tziafas, D. Alraeesi, R. Al Hormoodi [et al.] // *Journal of clinical and experimental dentistry*. – 2017. – Vol. 9. – № 10. – P. e1256.

242. Van Dyke, T.E. The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis / T.E. Van Dyke, P.M. Bartold, E.C. Reynolds // *Frontiers in immunology*. – 2020. – Vol. 57. – P. 511.

243. Vengerfeldt, V. Highly diverse microbiota in dental root canals in cases of apical periodontitis (data of illumina sequencing) / V. Vengerfeldt, K. Špilka, M. Saag [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2014. – Vol. 40. – № 11. – P. 1778–1783.

244. Vengerfeldt, V. Oxidative stress in patients with endodontic pathologies / V. Vengerfeldt, R. Mändar, M. Saag [et al.] // *Journal of pain research*. – 2017. – Vol. 10. – P. 2031–2040.

245. Verma, N. Effect of different concentrations of sodium hypochlorite on outcome of primary root canal treatment: a randomized controlled trial / N. Verma, P. Sangwan, S. Tewari, J. Duhan // *Journal of endodontics*. – 2019. – Vol. 45. – № 4. – P. 357–363.

246. Wong, D.T. Extension of bactericidal effect of sodium hypochlorite into dentinal tubules / D.T. Wong, G.S. Cheung // *Journal of endodontics*. – 2014. – Vol. 40. – № 6. – P. 825–829.

247. Xhevdet, A. The disinfecting efficacy of root canals with laser photodynamic therapy / A. Xhevdet, D. Stubljari, I. Kriznar [et al.] // *Journal of Lasers in Medical Sciences*. – 2014. – Vol. 5. – № 1. – P. 19–26.

248. Xu, Y. Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis / Y. Xu, K. Höfling, R. Fimmers [et al.] // *Journal of periodontology*. – 2004. – Vol. 75. – № 8. – P. 1114–1118.

249. Xu, W. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis / W. Xu, W. Zhou, H. Wang, S. Liang // *Advances in protein chemistry and structural biology*. – 2020. – Vol. 120. – P. 45–84.

250. Yee, K. Survival rates of teeth with primary endodontic treatment after core/ post and crown placement / K. Yee, P. Bhagavatula, S. Stover [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2018. – Vol. 44. – № 2. – P. 220–225.

251. Yildirim, C. Antimicrobial efficiency of photodynamic therapy with different irradiation durations / C. Yildirim, E.S. Karaarslan, S. Ozsevik [et al.] // *European Journal of Dentistry*. – 2013. – Vol. 7. – № 4. – P. 469–473.

252. Yıldırım, S. Effect of topically applied hyaluronic acid on pain and palatal epithelial wound healing: An examiner-masked, randomized, controlled clinical trial / S. Yıldırım, H.Ö. Özener, B. Doğan, B. Kuru // *Journal of periodontology*. – 2018. – Vol. 89. – № 1. – P. 36–45.

253. Yoo, Y.J. Endodontic biofilms: contemporary and future treatment options / Y.J. Yoo, H. Perinpanayagam, S. Oh [et al.] // *Restorative dentistry & endodontics*. – 2019. – Vol. 44. – № 1. – P. e7.

254. Zehnder, M. Tissue dissolving capacity and antibacterial effect of buffered and unbuffered hypochlorite solutions / M. Zehnder, D. Kosicki, H. Luder [et al.] // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. – 2002. – Vol. 94. – № 6. – P. 756–762.

255. Zhang, C. Correlation between *Enterococcus faecalis* and persistent intraradicular infection compared with primary intraradicular infection: a systematic review / C. Zhang, J. Du, Z. Peng // *Journal of Endodontics*. – 2015. – Vol. 41. – № 8. – P. 1207–1213.

256. Zhang, J. Efficacy of combined orthodontic-periodontic treatment for patients with periodontitis and its effect on inflammatory cytokines: A comparative

study / J. Zhang, A.M. Zhang, Z.M. Zhang [et al.] // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. – 2017. – Vol. 152. – № 4. – P. 494–500.

257. Zhang, J. Can apical periodontitis affect serum levels of CRP, IL-2, and IL-6 as well as induce pathological changes in remote organs? / J. Zhang, X. Huang, B. Lu [et al.] // Clinical oral investigations. – 2016. – Vol. 20. – № 7. – P. 1617–1624.

258. Zhao, N. Effect of molecular weight and concentration of hyaluronan on cell proliferation and osteogenic differentiation in vitro / N. Zhao, X. Wang, L. Qin [et al.] // Biochemical and biophysical research communications. – 2015. – Vol. 465. – № 3. – P. 569–574.

259. Zhao, N. Effect of hyaluronic acid in bone formation and its applications in dentistry / N. Zhao, X. Wang, L. Qin [et al.] // Journal of biomedical materials research Part A. – 2016. – Vol. 104. – № 6. – P. 1560–1569.

260. Zhu, W. Surface interactions between two of the main periodontal pathogens: Porphyromonas gingivalis and Tannerella forsythia / W. Zhu, S.W. Lee // Journal of periodontal & implant science. – 2016. – Vol. 46. – № 1. – P. 2–9.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2730925

**Способ устранения вторичных деструктивных форм  
хронического периодонтита при подготовке к  
ортопедическому лечению**

Патентообладатели: *Манукян Ирма Арамовна (RU), Рисованный Сергей Исаакович (RU), Митропанова Марина Николаевна (RU), Адамчик Анатолий Анатольевич (RU), Гуцин Александр Александрович (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2019145222

Приоритет изобретения 25 декабря 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 26 августа 2020 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 25 декабря 2039 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

*Г.П. Ивлиев* Г.П. Ивлиев





УТВЕРЖДАЮ  
Ректор ФГБОУ ВО КубГМУ  
Минздрава России

  
С.Н. Алексеенко

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г.

### АКТ

#### об использовании предложения в учебном процессе

**Наименование предложения:** «Алгоритм комплексной терапии деструктивных форм хронического периодонтита при повторном эндодонтическом лечении».

**Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение:** кандидатская диссертация «Оптимизация комплексного эндодонтического лечения при проведении предпротетической подготовки полости рта».

**Исполнитель:** аспирант ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России Ирма Арамовна Манукян.

**Научный руководитель:** стоматология – профессор кафедры стоматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Сергей Исаакович Рисованный.

**Дата использования предложения:** с май 2021 года.

**Основные результаты использования и их практическая значимость:** Использование материалов работы для проведения занятий и лекций на кафедре терапевтической стоматологии со студентами в рамках дисциплины «Эндодонтия».

Заведующий кафедрой  
терапевтической стоматологии  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

д.м.н., доцент

Автор предложения




А.А. Адамчик

И.А. Манукян

УТВЕРЖДАЮ  
Ректор ФГБОУ ВО КубГМУ  
Минздрава России

  
С.Н. Алексеенко

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г.

### АКТ

#### об использовании предложения в учебном процессе

**Наименование предложения:** «Алгоритм тактики ведения пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита, нуждающихся в ортопедическом лечении».

**Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение:** кандидатская диссертация «Оптимизация комплексного эндодонтического лечения при проведении предпротетической подготовки полости рта».

**Исполнитель:** аспирант ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России Ирма Арамовна Манукян.

**Научный руководитель:** стоматология – профессор кафедры стоматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Сергей Исаакович Рисованный.

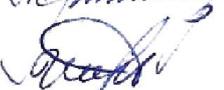
**Дата использования предложения:** с апреля 2021 года.

**Основные результаты использования и их практическая значимость:** Использование материалов работы для проведения занятий и лекций на кафедре ортопедической стоматологии со студентами в рамках дисциплин «Клиническая стоматология» и «Челюстно-лицевое протезирование».

Зав. кафедрой  
ортопедической стоматологии  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России  
д.м.н., профессор

Автор предложения

 Н.В. Лапина

 И.А. Манукян



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ:  
Специалист по кадрам  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России  
 О.Г. Кривенко  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.