

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Бессуднова Александра Романовна

**ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КАРИЕСА ЗУБОВ
У КАРИЕСВОСПРИИМЧИВЫХ ПАЦИЕНТОВ
МЕТОДАМИ ОБТУРАЦИИ ДЕНТИННЫХ КАНАЛЬЦЕВ**

3.1.7. Стоматология

Диссертация
на соискание степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Виталий Анатольевич Румянцев

Тверь — 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КАРИЕСА ЗУБОВ У КАРИЕСВОСПРИИМЧИВЫХ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1 Патоморфологические и патогенетические особенности кариеса зубов.....	16
1.2 Факторы, влияющие на развитие рецидивирующего кариеса у кариесвосприимчивых пациентов	19
1.3 Современные достижения в профилактике рецидивирующего кариеса зубов	24
1.4 Возможности и перспективы современных нанотехнологий в стоматологии	29
Резюме к главе 1	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	36
2.1 Дизайн и планирование исследований	36
2.2 Материал исследований	39
2.3 Методы исследований	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	64
3.1 Результаты лабораторного этапа исследований	64
3.1.1 Обоснование, разработка, проверка в лабораторных условиях нового комплекса нанопрепаратов и оценка возможности его применения при лечении кариеса зубов.....	64
3.1.2 Просвечивающая электронная микроскопия коммерческих препаратов гидроксидулата кальция.....	67
3.1.3 Сканирующая электронная микроскопия препаратов гидроксидулата кальция в виде суспензий с дистиллированной водой. «Купродент»	68

3.1.4 Сканирующая электронная микроскопия препаратов гидроксокупрата кальция в виде суспензий с дистиллированной водой. «Купрал»	70
3.1.5 Сканирующая электронная микроскопия препаратов гидроксокупрата кальция в виде суспензий с добавлением гидрозолей наночастиц серебра — «Купродент», «Купрал»	73
3.1.6 Сканирующая электронная микроскопия препаратов гидроксокупрата кальция в виде суспензий с добавлением гидрозолей наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II) — «Купродент».....	74
3.1.7 Сканирующая электронная микроскопия препаратов гидроксокупрата кальция в виде суспензий с добавлением гидрозолей наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II) — «Купрал».....	77
Резюме к подглаве 3.1	79
3.2 Результаты клинико-лабораторного этапа исследований.....	80
3.2.1 Оценка наноимпрегнации дентинных канальцев в экспериментальной лабораторной модели на удаленных зубах. Общие показатели	80
3.2.2 Оценка наноимпрегнации дентинных канальцев в экспериментальной лабораторной модели на удаленных зубах с применением метода гальванофореза и препарата «Купродент»	82
3.2.3 Оценка наноимпрегнации дентинных канальцев в экспериментальной лабораторной модели на удаленных зубах с применением метода гальванофореза и препарата «Купрал»	88
3.2.4 Оценка наноимпрегнации дентинных канальцев в экспериментальной лабораторной модели на удаленных зубах с применением метода пассивной импрегнации дентина препаратами «Купродент» и «Купрал»	91
Резюме к подглаве 3.2	94
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЙ.....	96
4.1 Анамнестические данные и данные объективного исследования при первичном обращении кариесвосприимчивых пациентов	96

4.2 Результаты лечения и профилактики рецидивирующего кариеса зубов	98
4.3 Результаты микробиологического исследования материала кариозных полостей	103
Клинические примеры	107
Резюме к главе 4	113
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	123
ВЫВОДЫ	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	127
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Протокол исследования электронной микрофотографии	146
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Добровольное информированное согласие пациента	149
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Анкета здоровья стоматологического пациента	151
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Протокол обследования стоматологического пациента	152
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Дневник лечения стоматологического пациента	154
ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Патент на изобретение № 2788728 «Композиция с пролонгированным биоцидным эффектом и ополаскиватель полости рта на ее основе»	155
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. Патент № 2839223 «Способ профилактики рецидива кариеса зубов, пульпита»	156
ПРИЛОЖЕНИЕ З. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025620172 «Микробиологический анализ результатов профилактики рецидивирующего кариеса зубов».....	157
ПРИЛОЖЕНИЕ И. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025620361 «Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с кариесом зубов»	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Распространенность кариеса зубов у взрослого населения России составляет 98–99 % [27, 50]. Почти в половине случаев вылеченных кариозных поражений зубов с течением времени наблюдается рецидив кариозного процесса, обусловленный персистенцией кариесогенных микроорганизмов в дентинных канальцах.

Рецидивирующий кариес — это патологический процесс деминерализации твердых тканей зуба, развивающийся в ранее леченых зубах под пломбой [6]. Причиной этому могут быть факторы экзогенные — попадание микроорганизмов в кариозную полость из полости рта через микрощель, в результате усадки пломбировочного материала, дебондинге пломбы, при функциональной перегрузке ранее леченого зуба или наличии зубных отложений в зоне прилегания реставрации. А также эндогенные факторы — микроорганизмы, персистирующие в дентинных канальцах (ДК) дна и стенок кариозной полости на глубине до 800–1500 мкм [29, 34, 80, 132], выделяющие токсины, способствующие деминерализации неорганических и деструкции органических субстанций [25] и поддающиеся известными методами антисептической обработке максимально на глубине до 100 мкм.

Применительно к лечению и профилактике рецидивирующего кариеса зубов в клинике применяются методы антисептической обработки кариозной полости с использованием антисептиков [37], адгезивных систем, лазерного излучения [12], пескоструйной обработки [53]. Также используются лечебные подкладки [13]. Однако эти методы не позволяют добиться эффективной деконтаминации и obturation ДК, в которых продолжает персистировать патогенная микробная биопленка даже после качественного пломбирования.

В последние годы в мировой медицине и в стоматологии, в частности, ведутся серьезные научные исследования, связанные с внедрением нанотехнологий, позволяющих существенно повысить эффективность лечения и профилактики различной патологии [11]. Отношение к дентину зуба как микро- и нанострукту-

ре, пронизанной ДК, которые в бóльшей массе остаются неочищенными от микроорганизмов и являются резервуаром для продуктов их жизнедеятельности, — пока не актуализировано в современной стоматологии.

Патогенная микробиота полости рта может являться одной из скрытых причин атерогенеза, заболеваний сердца и сосудов, суставов, органов желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, лор-органов, кожных заболеваний, нервно-психических расстройств и другой патологии, способной привести даже к летальному исходу [20].

Особенно актуальной является разработка новых методов, в том числе, на основе нанотехнологий, профилактики рецидивирующего кариеса зубов у кариесвосприимчивых пациентов. Они относятся к группе риска, поскольку имеют сочетание факторов, способствующих кариозной деминерализации твердых тканей зубов: агрессивную кариесогенную микробную биопленку, низкую кислотоустойчивость эмали зубов, пониженное слюноотделение. Планируемое сравнительное изучение известных и новых методов деконтаминации и obturation ДК позволит снизить риск возникновения хронической инфекции в полости рта и уменьшить число рецидивов кариеса.

Новая технология лечения кариеса зубов методом наноимпрегнации ДК, дополняющая традиционное лечение, сможет быть использована на приеме врачей-стоматологов общей практики, врачей стоматологов-терапевтов, врачей стоматологов детских.

Рабочая гипотеза диссертационного исследования базируется на предположении о том, что метод наноимпрегнации ДК комплексом нанопрепаратов позволит снизить риск или полностью исключить развитие рецидивирующего кариеса дентина зубов в отдаленные сроки путем пролонгированного контролируемого противомикробного воздействия и obturation ДК с деконтаминацией микробной биопленки в них.

Известно, что соединение ГКК с высокоэнергетическими наночастицами металлов размером 1–10 нм (меди, серебра, тантала и др.) позволяет получить комплексный препарат, в котором частицы ГКК адгезируют наночастицы металла

и такие коагрегатные комплексы приобретают способность активно перемещаться по градиенту концентрации вглубь ДК. Это позволяет осуществлять противомикробное воздействие за счет выраженной антибактериальной активности ионов ГК и наночастиц металлов в глубине дентина.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время для удаления «смазанного слоя» и деконтаминации дентина дна и стенок сформированной кариозной полости используют антисептики согласно Клиническим рекомендациям (протоколам лечения) при диагнозе «Кариес зубов» (Утверждены Постановлением № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» 30.09.2014, актуализированы 02.08.2018 г.) [23]. Кроме того, для этой цели может использоваться фотодинамическая инаktivация микробиоты, низкоинтенсивное лазерное излучение, воздействие на нее озоном или использование для пломбирования материалов (адгезивы, стеклоиономерные цементы, композитные пластмассы), содержащих в своем составе антисептики и наночастицы металлов [19, 65, 126, 152]. Перед пломбированием стенки и дно кариозной полости подвергают глубокому фторированию с помощью дентин-герметизирующего ликвида, обрабатывают хитозаном, так же применяются протравочные гели и кальций содержащие подкладки [25, 44, 51, 59].

Цель исследования

Повышение эффективности лечения и профилактики рецидивирующего кариеса зубов у кариесвосприимчивых пациентов путем управляемой импрегнации и obturации дентинных канальцев комплексом противомикробных нанопрепаратов.

Задачи исследования

1. В лабораторном исследовании с помощью электронной микроскопии сравнить свойства суспензий препаратов гидроксокупрата кальция отечественного и зарубежного производителей.

2. С помощью электронной микроскопии изучить влияние на физико-химические свойства препаратов гидроксокупрата кальция добавления к ним гидрозолей наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II) и серебра.

3. В сравнительном клинико-лабораторном исследовании оценить эффективность разных способов импрегнации дентина зубов комплексным препаратом гидроксокупрата кальция и наночастиц металлов.

4. В клинико-микробиологическом исследовании оценить противомикробное действие комплекса нанопрепаратов на дентин кариозных полостей.

5. В течение 4 лет после оперативного лечения кариеса дентина оценить клиническую эффективность новых предложенных способов профилактики рецидива у кариесвосприимчивых пациентов и сформулировать практические рекомендации по их реализации.

Научная новизна

Впервые в сравнительном лабораторном экспериментальном исследовании изучен состав, физико-химические свойства и проведен рентгенофлуоресцентный элементный анализ как оригинальных препаратов и суспензий гидроксокупрата кальция различных производителей, так и их модификаций добавлением гидрозолей наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II) и серебра.

Впервые при контролируемой пассивной наноимпрегнации дентина зуба комплексом нанопрепаратов гидроксокупрата кальция с наночастицами металлов с помощью просвечивающей электронной микроскопии проведена оценка степени импрегнации дентина стенок кариозных полостей и рентгенофлуоресцентный элементный анализ спилов зубов в толще околопульпарного дентина.

Впервые проведена сравнительная оценка противомикробной активности нового комплекса нанопрепаратов путем микробиологического анализа материала со стенок кариозных полостей до и после лечения.

Впервые реализована профилактика рецидивирующего кариеса у кариесвосприимчивых пациентов новым методом контролируемой пассивной наноимпрегнации дентина. Оценена ее клиническая эффективность в отдаленные (до 4 лет) сроки наблюдения. Доказана высокая эффективность использования метода управляемой наноимпрегнации в сравнении с известными методами антисептической обработки дентина.

Предлагаемый метод лечения представляет собой принципиально новый подход, основанный на инновационной парадигме, рассматривающей зуб как микро- и наноструктурированный орган.

Теоретическая и практическая значимость

В процессе разработки нового метода контролируемой пассивной импрегнации ДК коронкового дентина выявлены новые факты о пространственной организации коммерческих препаратов ГКК отечественного и зарубежного производителей, суспензий ГКК с добавлением гидрозолей наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II) и серебра. Обоснована необходимость выбора и комбинирования вышеперечисленных препаратов с целью влияния на их физико-химические свойства и терапевтическую эффективность.

Предложенный новый метод профилактики позволяет пролонгировать противомикробный эффект комплексного препарата и предупреждать рецидивирование кариеса у кариесвосприимчивых пациентов.

Полученные в ходе исследования данные дают основу для дальнейшего изучения новых методов obturation ДК зуба при лечении кариеса зубов и применения наноматериалов в стоматологии для профилактики рецидивов.

Новый метод контролируемой пассивной импрегнации ДК околопульпарного дентина может стать методом выбора при лечении кариеса дентина зубов практикующими врачами-стоматологами.

Методология и методы исследования

Настоящее диссертационное исследование включало лабораторное, клинико-лабораторное и клиническое исследования. Лабораторное и часть клинико-лабораторного исследования проводились с 2020 по 2022 гг. на базе кафедры физической химии НИТУ «МИСиС» (г. Москва). Клинико-лабораторное и клиническое исследования проводились с 2020 по 2024 гг. на базе стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, на кафедрах пародонтологии и на кафедре микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии.

В исследовании участвовало 75 добровольцев, которым требовалось удаление зубов по ортодонтическим, ортопедическим, хирургическим или пародонтологическим показаниям (для клинико-лабораторного этапа исследования) или лечение зубов (для клинического исследования) с диагнозом «Кариес дентина зуба» (МКБ K02.1), средний или глубокий, передней или боковой группы зубов. Все добровольцы подписывали информированное добровольное письменное согласие на проведение исследования, информировались в устной и письменной форме о содержании исследования, заполняли анкету о состоянии здоровья. У каждого пациента был проведен опрос, осмотр, проведена рентгенологическая диагностика зуба до лечения и в срок контрольного наблюдения через 48 месяцев. Единицей исследования считался каждый зуб у отдельно взятого пациента, у одного пациента могло быть исследовано несколько зубов. Суммарно было обследовано 512 зубов.

В лабораторном исследовании проводили оценку физико-химических свойств препаратов и суспензий ГКК в комбинации с наночастицами металлов и их оксидов.

В клинико-лабораторном исследовании оценивали 75 удаленных зубов, кариозные полости которых механически обрабатывали, далее проводили антисептическую обработку дентина комплексом препаратов ГКК с наночастицами в лабораторной модели. Делали спилы обработанных зубов, после чего исследовали околопульпарный дентин, оценивали глубину импрегнации наночастицами с помощью просвечивающей электронной микроскопии и проводили рентгенофлюоресцентный анализ исследуемых зон.

На клиническом этапе исследований проводили клиническое и рентгенологическое обследование, оценивали общесоматическое состояние пациентов, признаки кариесвосприимчивости. Проводили обследование 437 зубов, в то числе микробиологическое исследование биологического материала кариозной полости до лечения и после антисептической обработки дентина группами антимикробных препаратов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Метод контролируемой пассивной наноимпрегнации коронкового дентина зуба новым комплексом препаратов ГКК в комбинации с гидрозолями наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II) и серебра позволяет доставлять противомикробные и obtурирующие компоненты препарата в толщу дентина без дополнительного физиотерапевтического оборудования.

2. Сочетание нового метода наноимпрегнации дентина новым комплексом нанопрепаратов в сочетании с современными методами адгезивного пломбирования кариозных полостей, позволяет значительно снизить риск рецидивирования кариозного процесса у кариесвосприимчивых пациентов.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебный процесс стоматологической поликлиники на кафедрах терапевтической стоматологии и пародонтологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, в лечебный процесс терапевтического отделения ООО «Стоматологическая практика «Дента-Люкс», г.Тверь. Полученные результаты применяются в рамках учебного процесса кафедр стоматологического профиля ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследований представлены:

- на этапах и в финале конкурса «Умник» Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере, октябрь 2020;
- «Open Innovations Startup Tour 2021», г. Тверь, февраль 2021;
- научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Инновации в медицине и фармации — 2021» г. Минск, Республика Беларусь, 27 октября 2021;
- VII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста», г. Рязань, 7 октября 2021;
- I Всероссийской научно-практической конференции «Ярославская зима» г. Ярославль, 27 января 2023;
- ежегодной Всероссийской научно-технической конференции студентов и молодых ученых «XXXI Каргинские чтения. Физика, химия и новые технологии», Тверь, ТвГУ, 27 марта 2025;
- ежегодной областной научно-практической конференции ««Стоматология тверского региона. Взгляд в будущее», Тверь, ТвГМУ, 15 мая 2025 .

Получены патенты РФ:

- № 2788728 от 24 января 2023 «Композиция с пролонгированным биоцидным эффектом и ополаскиватель полости рта на ее основе», (приложение Е);
- № 2839223 от 28 апреля 2025 «Способ профилактики рецидива кариеса зубов, пульпита», (приложение Ж).

Получены свидетельства о государственной регистрации баз данных:

- № 2025620361 от 21.01.2025 «Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с кариесом зубов», (приложение З);
- № 2025620172 от 13.01.2025 «Микробиологический анализ результатов профилактики рецидивирующего кариеса», (приложение И).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 научных работ, 5 из них в центральной, рекомендованной ВАК и цитируемой в Scopus печати, 4 за рубежом. В опубликованных научных работах отражены все этапы проведенной работы, недостоверные сведения или заимствования отсутствуют.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), 3 глав собственных исследований, их обсуждения и заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 152 источника, из них — 60 отечественных и 92 зарубежных авторов.

Диссертация изложена на 158 страницах, содержит 49 рисунков и 10 таблиц.

Выражаю благодарность за помощь и поддержку в работе над диссертационным исследованием:

- *Румянцеву Виталию Анатольевичу*, научному руководителю, д-ру мед. наук, профессору, заведующему кафедры пародонтологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России;

- *Фролову Георгию Александровичу*, канд. мед. наук, доценту кафедры физической химии НИТУ МИСИС;

- *Блиновой Алисе Владимировне*, канд. мед. наук, ассистенту кафедры пародонтологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России;

- *Родионову Андрею Александровичу*, канд. мед. наук, доценту кафедры общественного здоровья, организации, управления и экономики здравоохранения, руководителю лаборатории доказательной медицины и биостатистики ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России;

- *Леонтьевой Аурелии Валерьевне*, ассистенту кафедры микробиологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России;

- *Румянцевой Наталье Васильевне*, специалисту по учебно-методической работе кафедры пародонтологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

ГЛАВА 1. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КАРИЕСА ЗУБОВ У КАРИЕСВОСПРИИМЧИВЫХ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения стоматологических заболеваний, кариес зубов остается одной из основных патологий зубочелюстной системы, достигая 100 % распространенности в России и мире [40]. Это заболевание, нередко приводит к возникновению более глобальных осложнений, в том числе, дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (в результате потери зубов), развитию и прогрессированию соматических заболеваний, к которым относится патология желудочно-кишечного тракта, заболевания сердечно-сосудистой системы (в результате миграции элементов микробной биопленки и бактериальных токсинов по кровеносному руслу) [121, 139]. Серьезность кариозной болезни не вызывает сомнений, в связи с чем поиск новых подходов и методов усовершенствования лечебных технологий для исключения рецидива кариеса зубов является актуальной задачей современной стоматологии [27].

Рецидивирующий и вторичный кариозные процессы являются основными осложнениями консервативного лечения при наблюдении отдаленных результатов. В отечественной литературе рецидивирующий и вторичный кариес выделяют как две разные по смыслу нозологии, в то время как зарубежными авторами чаще употребляется общий термин — secondary caries. Следует определиться с терминологией.

Кариес зубов (МКБ-10: K02, caries dental) — это местный инфекционный патологический процесс, протекающий в твердых тканях зубов после их прорезывания, сопровождающийся деминерализацией и протеолизом вследствие воздействия ряда общих и местных факторов с образованием дефекта в виде полости [50].

Вторичный кариес зубов (secondary caries) — кариозный процесс, возникающий *на границе реставрации* из-за нарушения краевого прилегания и деградации пломбировочного материала (рисунок 1.1) [3, 131].

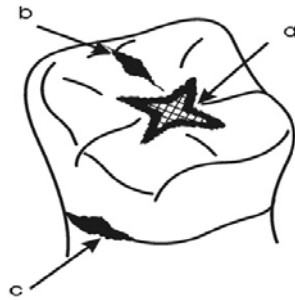


Рисунок 1.1 — Вторичный кариес (а),
первичный кариес (b, c),
(Боровский Е.В. с соавт., 2001)

Рецидивирующий кариес зубов (recurrent caries) — кариозный процесс, возникающий *под реставрацией* при недостаточной механической и/или медикаментозной обработке кариозной полости при первичном обращении, [90] или при персистенции микробной флоры под реставрацией (рисунок 1.2) [3].

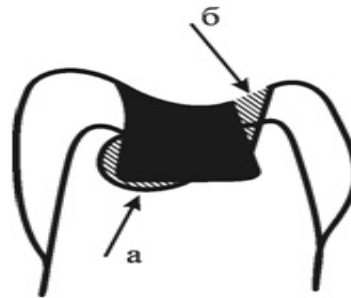


Рисунок 1.2 — Рецидивный кариес (а)
и вторичный кариес (б),
(Боровский Е.В. с соавт., 2001)

В настоящем диссертационном исследовании мы будем говорить о рецидивирующем кариесе, особенностях его течения, профилактике и лечении.

1.1 Патоморфологические и патогенетические особенности кариеса зубов

Рассматривая профилактические мероприятия относительно рецидивирующего кариеса, стоит учитывать патоморфологические особенности течения такого многофакторного заболевания. Специфическая инфекционная природа происхож-

дения, микрофлора, которая ферментирует зубной налет в течение длительного периода с образованием кислот, приводит к деминерализации эмали и дентина. В ДК микробные сообщества способны персистировать длительное время даже учитывая качественную, на первый взгляд, некротомию, мощную антисептическую обработку и герметичное пломбирование или не прямое восстановление ортопедическими конструкциями [117]. Диаметр ДК — от 1 до 4 мкм позволяет таким бактериям, как *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus spp.*, *Actinomyces spp.* и другим, колонизировать их, образуя биопленку, устойчивую к механическому и химическому воздействию, и продуцировать кислоты в толще дентина, провоцируя деминерализацию, рецидив кариеса и последующие осложнения [119]. Глубина проникновения микробных колоний в ДК может достигать 500 мкм [112], что в свою очередь создает трудности в полной деконтаминации ДК и адгезии пломбировочных материалов [123].

В состав дентина входит органический матрикс (около 20 %), неорганические вещества (около 70 %) и вода (около 10 %). Органический матрикс обеспечивает целостность дентина, он представлен в основном коллагеном I типа, разрушение которого сопровождается протеолизом [136]. Основным механизмом протеолиза дентина является действие ферментов матриксных металлопротеинз (MMPs) и катепсинов. MMPs — эндогенные ферменты, которые присутствуют в дентине и активируются при снижении pH, разрушают коллагеновые волокна, что приводит к деминерализации дентина и проникновению микроорганизмов в околопульпарную зону [143].

Streptococcus mutans продуцирует ферменты, такие как протеаза IgA1 и гликозилтрансферазы, которые не только разрушают белки, но и способствуют адгезии бактерий к поверхности зуба. Эти ферменты могут опосредованно влиять на деградацию коллагена дентина, так как их основная роль связана с метаболизмом углеводов и образованием биопленки на поверхности зуба [70]. *Lactobacillus spp.*, особенно *Lactobacillus casei* и *Lactobacillus acidophilus* выделяют коллагеназы и пептидазы, которые напрямую разрушают коллагеновые волокна дентина и гидролизуют пептидные связи в коллагене [96]. Такие ферменты как экзополисахари-

дазы, хоть и не являются протеазами, но играют важную роль в разрушении органического матрикса, так как способствуют образованию биопленки и создают условия для активности протеаз [103].

Отсутствие профилактических мероприятий и своевременного лечения кариозного процесса приводит к воспалительным процессам в пульпе зуба. Макрофаги и Т-лимфоциты распознают бактериальные продукты метаболизма и запускают воспалительную реакцию. В ответ на раздражение клетки пульпы выделяют провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8 и другие медиаторы воспаления. В свою очередь цитокины стимулируют одонтобласты и фибробласты к выработке MMPs, такие как MMP-2, 3, 9, которые разрушают коллаген и другие компоненты дентинного матрикса с целью удалить поврежденные ткани. Длительное течение процессов воспаления способствует дальнейшему протеолизу и деминерализации, что в последствии может привести к болевому синдрому и полной потере зуба [94, 99, 135].

Еще одним важным механизмом защиты пульпы зуба является образование заместительного, третичного дентина в ответ на повреждение околопульпарных тканей. Третичный дентин отличается от первичного и вторичного дентина своей структурой и скоростью образования. В зависимости от интенсивности раздражителя, он может быть двух типов: реакционный и репаративный. Реакционный дентин формируется медленно в ответ на слабые раздражители, тогда как репаративный дентин, имея менее организованную структуру, образуется быстро при сильном повреждении или остром течении кариеса. Ключевую роль в процессе образования заместительного дентина играют факторы роста: TGF- β (трансформирующий фактор роста бета) и BMP (костные морфогенетические белки). Эти молекулы стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников в новые одонтобласты, которые начинают синтезировать дентин [148]. Кроме того, воспалительные цитокины, выделяемые в ответ на кариозное поражение, также могут влиять на процесс образования третичного дентина, эффективность этого процесса зависит от степени кариозного поражения и состояния пульпы [112].

1.2 Факторы, влияющие на развитие рецидивирующего кариеса у кариесвосприимчивых пациентов

Распространенность рецидивирующего кариеса зубов и замена несостоятельных реставраций после ранее проведенного лечения может достигать 40–60 % [10, 17, 82]. Это является серьезной проблемой как для пациента, так и для стоматологической деятельности любого вида собственности, так как замена пломбы требует временных, а, в некоторых ситуациях, и финансовых затрат пациента или клиники, при гарантийных случаях [21, 35, 49, 54]. Средний срок службы композитной реставрации 6 лет [77]. В результате множественных замен реставраций, разрушение твердых тканей зуба прогрессирует. Нередко кариес и его осложнения приводят к разрушению зубов, необходимости эндодонтического лечения и их потере [83, 130]. Несвоевременное лечение кариеса на фоне дентофобии, связанной с негативным лечением или страхом боли, приводит к негативному психологическому отношению пациента к стоматологам, позднему обращению за помощью и, в результате, ухудшению общего соматического здоровья, вплоть до летального исхода [120]. Недостаточная мотивация пациента для своевременного обращения в стоматологическую клинику [122], несоблюдение рекомендаций — также отражается на профилактике рецидива [105].

В последние годы появляется все больше научных доказательств увеличения частоты общесоматических заболеваний, влияющих на стоматологическое здоровье пациентов, и, в частности, на увеличение частоты встречаемости рецидивирующего кариеса зубов. В исследованиях [18, 42, 48, 75] показано, что неблагоприятные изменения, возникающие в состоянии стоматологического статуса пациентов, являются отражением происходящих в организме соматических нарушений. Такая точка зрения отвечает представлениям о единстве структуры и функции систем организма человека.

Общесоматические заболевания имеют значительное влияние на стоматологическое здоровье взрослых и пожилых пациентов. Пациенты с такими заболеваниями, как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и ревматоидный

артрит, могут иметь повышенный риск развития кариеса и его осложнений. Исследования показывают, что сопутствующие общесоматические заболевания могут влиять на состояние слизистой оболочки полости рта, уровень секреции слюны и иммунную систему, что может способствовать беспрепятственному развитию патогенной микрофлоры в полости рта и стимуляции воспалительных и деструктивных процессов [56, 57].

В исследовании, проведенном L. Акоруан и коллегами [88], было обнаружено, что пациенты с сахарным диабетом имеют более высокую частоту встречаемости кариеса и пародонтита, а также пониженную регенеративную способность тканей. Исследование S. Granados-Principal с соавт. [72] также подтверждает, что на фоне сердечно-сосудистых заболеваний развитие пародонтита усиливается вместе с воспалительными процессами в ротовой полости, увеличивая риск развития стоматологических проблем.

Эндокринная патология является лидирующей в большинстве регионов России, что обусловлено дефицитом йода, ухудшением экологической ситуации, полным отсутствием или недостаточностью профилактики дефицита йода, загрязнением окружающей среды радиоактивными отходами, в т.ч. следового радиационного фона после аварии на Чернобыльской АЭС. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к тяжелым метаболическим нарушениям, в частности, к прогрессированию кариозного поражения. Реактивные изменения при глубоком кариесе хорошо выражены и проявляются отложениями солей в ДК, образованием заместительного дентина [5]. Неблагополучное состояние зубочелюстной системы у детей раннего возраста определяется изначальным уровнем здоровья беременной женщины — уровнем ее общего и стоматологического здоровья. Не все беременные женщины проходят своевременную санацию полости рта. Состояние их стоматологического здоровья, напрямую связанное с общим здоровьем, определенно сказывается на здоровье будущего ребенка [46].

Распространенность рецидивирующего кариеса и его осложнений связана с недостаточным применением профилактических программ по предупреждению

данных заболеваний и у пациентов с не санированной полостью рта риск рецидива кариеса в 2 раза выше (61 % против 29 %) [10].

Кариесвосприимчивые пациенты находятся в группе риска развития рецидивирующего кариеса зубов. Признаками кариесвосприимчивости являются: кариес контактных поверхностей фронтальных зубов, начальный кариес вестибулярных и язычных поверхностей, наличие двух и более кариозных полостей на одном зубе, выпадение пломб в ближайшее время после постановки, появление новых кариозных полостей ежегодно в здоровом зубе, в зубе с кариесом, в зубе с пломбой, переход простого кариеса в осложненный (пульпит) в течение 3–6 месяцев, наличие зубов, удаленных по поводу кариеса, высокий индекс КПУ, низкая скорость слюноотделения, гипосаливация, частое употребление сладостей, кариесогенных продуктов, перекусы, низкий уровень содержания фторидов в питьевой воде в данной местности и плохая гигиена полости рта — все это может привести к развитию повторного кариеса уже через 8 недель. Учитывая эти факторы, мотивация в данной группе пациентов в отношении профилактики рецидива кариеса должна быть высокой [3]. Поэтому разработка новых методов профилактики рецидивирующего кариеса должна базироваться именно на анализе этой группы пациентов, полагая, что у кариесустойчивых лиц такие мероприятия явно будут не менее эффективны.

Роль микробиома полости рта в развитии кариеса зубов играет ключевую роль, учитывая взаимодействие специфической микробной флоры с питательным субстратом на поверхности зуба и в толще ДК [137]. Стоит обратить внимание на исследования, описывающие механизмы адаптации *Streptococcus mutans* к стрессовым факторам, в том числе к антимикробным агентам [138]. Также важно оценить роль глюкозотрансфераз в формировании экстрацеллюлярных матриц биопленки с целью понимания этих механизмов и разработки эффективных стратегий профилактики [100].

Одним из факторов возникновения и развития рецидивирующего кариеса является адгезивная активность кариесогенных микроорганизмов полости рта к поверхности пломбировочных материалов и твердых тканей зубов. Некоторые авторы объясняют способность к адгезии микроорганизмов образованием лектин-

связывающих веществ, другие предполагают возникновение электростатического взаимодействия [6]. Физико-химическое взаимодействие между микроорганизмами, пломбировочным материалом и адсорбированными протеинами слюны играют также важную роль в формировании биопленки. Значительное количество препаратов влияет на формирование биопленки путем ингибирования адгезии бактерий и ограничения их роста. Включение соответствующего количества антибактериальных добавок может наделить пломбировочные материалы антимикробными свойствами с целью снижения адгезивной активности кариесогенной микрофлоры и снижения риска возникновения рецидивирующего кариеса зубов [55].

Существует дилемма относительно того, являются ли рецидивирующие поражения результатом нарушения герметичности реставраций или новыми первичными поражениями. Однако, исследования показывают, что вокруг композитных реставраций действительно образуются вторичные кариозные поражения, которые могут быть связаны с недостаточной герметичностью реставрации, нарушением плотности связи между композитом и тканями зуба, а также с наличием бактерий и продуктов их обмена [113]. Учитывая отдаленные наблюдения, можно прийти к выводу, что адгезия между зубом и композитом со временем ухудшается [144]. По-видимому, это происходит из-за гидролитического и механического разрушения или ферментативной деградации полимерной матрицы композита или адгезива [78, 79, 102, 145].

Локализация реставрации обуславливает разную вероятность возникновения рецидива, в случае с кариесвосприимчивыми пациентами, этот фактор играет одну из ключевых ролей. От 80 до 90 % рецидива обнаруживаются в придесневой области (реставрации II, III, IV, V класса по Блеку), независимо от типа реставрационного материала [85, 106, 113]. Предположительно такая высокая частота неудач при работе на этих участках связана с недостаточной гигиеной полости рта в труднодоступном межзубном промежутке.

Другим важным фактором риска является недостаточная полимеризация композита, особенно в придесневой области дистальных поверхностей зубов при использовании матричной системы, где прямой доступ света полимеризационной

лампы к порции композита труднодоступен, особенно при ограничении отрывания рта пациента при лечении премоляров и моляров [87].

Диагностика кариеса на начальных сроках является важным этапом профилактики, так, в некоторых исследованиях [142] отмечено, что состав микробного сообщества смешанной слюны может иметь значение для прогнозирования возникновения рецидива кариеса на ранней стадии. Количество микроорганизмов в смешанной слюне, таких видов как *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Leptotrichia* и *Capnocytophaga*, при регистрации рецидива кариеса у пациентов существенно изменялось, в отличие от контрольной группы, в которой кариес не был зарегистрирован. Также, на основе данных инфракрасной спектроскопии с синхротронным излучением была изучена вторичная структура белков дентинной и десневой жидкостей при развитии глубокого кариеса. Обнаруженные особенности биологических жидкостей ротовой полости вместе со спектральными маркерами развития кариеса дентина указывают на признаки патологии и могут быть обнаружены биохимическими методами [47].

При повышении числа бактерий в полости рта гипоксия-индуцированный фактор-1 α (HIF-1 α) является одним из активаторов секреции и местного накопления в тканях антимикробных пептидов [14]. Появление нового кариозного процесса через 12 месяцев после лечения сопровождается активацией HIF-1 α механизма, который контролирует колонизацию бактерий в биотопах полости рта. При повышении в десневой жидкости концентрации HIF-1 α выше 98 пг/мл риск возникновения рецидива кариозного поражения после проведенного лечения повышается, что требует увеличения кратности осмотров и применения профилактических гигиенических мероприятий. Также, важное значение имеет взаимосвязь возрастающей интенсивности не вылеченного кариеса с последующими осложнениями — частичной или полной потерей зубов [28].

В настоящее время востребованы новые технологии, которые будут способствовать реминерализации ранних кариозных поражений и обращать вспять кариозный процесс на самой ранней стадии. Одним из вариантов профилактики кариеса стал метод изменения pH зубного налета путем использования аргинин-дезаминазного ферментного пути у непатогенных, аргинолитических микроорга-

низмов, таких как *S. sanguis*. Эти аргининолитические бактерии способны расщеплять аргинин до аммиака, который может нейтрализовать кислоты зубного налета непосредственно в биопленке [71].

При выборе метода лечения стоит учитывать принципиальное отличие между течением кариозного процесса на поверхности зуба и под реставрационными материалами. На поверхности зуба основную роль играют процессы деминерализации гидроксиапатита кальция при увеличении в слюне содержания кислот. Под реставрационным материалом слюна практически отсутствует, и кариозные изменения являются следствием действия токсинов микроорганизмов, которые способствуют деминерализации неорганических и деструкции органических субстанций [25]. Микробный митрикс персистирует в ДК дна и стенок кариозной полости на глубине до 500 мкм [34]. Известными методами антисептической обработки они поддаются максимально на глубине до 100 мкм от поверхности стенки кариозной полости.

Реминерализующие свойства фторид-ионов, столь важные в профилактике первичного кариеса, в ситуации с рецидивом кариеса оказываются не так высоко эффективны. Для профилактики рецидивирующего кариеса должны использоваться, в первую очередь, средства, оказывающие сильное и пролонгированное бактерицидное действие под пломбой [25]. Высокая распространенность кариеса зубов обуславливает необходимость разработки и усовершенствования имеющихся лечебных технологий с учетом детального изучения физико-механических и химических свойств пломбировочных материалов [24].

1.3 Современные достижения в профилактике рецидивирующего кариеса зубов

Достижениями в предупреждении прогрессирования кариеса зубов является диагностика и выявление поражений на ранних стадиях с помощью рентгенологических методов обследования (ИРЗ, ОПТГ, КЛКТ), метода люминесценции и интраоральной фоторегистрации. С помощью данных методов стало возможным

визуализировать скрытые кариозные полости от невооруженного глаза стоматолога, определить объем поражения и его прогноз [110].

Применение малоинвазивных методов лечения кариеса также является достижением современной стоматологии. Работа с многократным увеличением, дентальным микроскопом, бинокулярами в разы повышает качество лечения за счет визуализации пораженного дентина и выполнения качественной некротомии. Также важна щадящая механическая обработка твердых тканей зубов, которые нуждаются в сохранении, тем более при лечении глубоких поражений у пациентов с высокой восприимчивостью к кариесу [89].

Другими причинами сохранения высокой частоты рецидивирующего кариеса являются невозможность долгосрочного нахождения на поверхности или в полости зубов простых фторидов и низкой концентрации выделяемого фтора. Антимикробные препараты обеспечивают кратковременную антисептическую обработку поверхности или полости зуба, но не обладают реминерализующим действием. Реставрационные материалы для пломбирования полости не гарантируют отсутствие рецидива в отдаленные сроки из-за отсутствия антимикробных компонентов. Частичная некротомия дентина или персистенция патогенных микроорганизмов в ДК ухудшает краевые характеристики установленной реставрации впоследствии [25, 109].

Неуклонный рост стоимости реставрационного лечения, а также большой ассортимент расходных стоматологических материалов создает сложности у врачей-стоматологов, связанные с их выбором, а дефекты, возникающие на границе с пломбировочным материалом и адгезивной системой, часто приводят к развитию вторичного кариеса зубов. В связи с вышеизложенным, особого внимания заслуживают исследования, направленные на повышение качества стоматологических материалов и усовершенствования их физико-механических свойств [4, 91, 118]. На качество реставрации влияет множество параметров, включая мастерство специалиста и функциональные параметры пломбировочных материалов. Физико-механические параметры пломбировочных материалов должны быть идентичными твердым тканям зуба по прочностным и эстетическим свойствам, так как это необходимо для долгосрочного и качественного функционирования пломб [32].

Использование современных биологически активных материалов (например, МТА или гидроксиапатита), направлено на стимуляцию образования заместительного дентина, регенерацию тканей и улучшение прогноза лечения и профилактики осложнений кариеса [111].

На сегодняшний день известны различные методы усовершенствования расходных стоматологических материалов, повышающие их механические и физические характеристики, включающие использование лечебных подкладочных материалов, введение различных минеральных компонентов в состав пломбировочных материалов, изменение их химической структуры [24]. Чтобы лучше понять причину этих поражений, важно изучить устойчивость зуба и реставрационных материалов, а также их взаимодействие с химическими и бактериальными компонентами среды полости рта [101].

Многочисленные исследования направлены на изучение свойств пломбировочных материалов *in vitro* [63, 93, 107, 114, 152] и *in vivo* [64], содержащих антисептические компоненты, такие как хлоргексидин и четвертичные аммониевые соединения. Проведенные исследования материалов с добавлением соединений хлоргексидина в качестве антимикробной добавки показали, что добавление небольших количеств (0,001 и 0,01 %) не влияет на глубину отверждения композита. Введение больших концентраций антимикробной добавки в состав композитного материала может отрицательно воздействовать на глубину отверждения материала и изменять его эстетические свойства [19].

Одним из препаратов выбора для антисептической обработки дентина при лечении кариеса зубов является хлоргексидин (ХГ) — широко известный антисептик, который уже более 60 лет активно используется в стоматологии и признан одним из наиболее эффективных противомикробных средств. По химической структуре ХГ — это дихлорсодержащий производный бигуанида, является антисептическим препаратом с широким спектром активности против грамположительных, грамотрицательных, аэробных и факультативных анаэробных бактерий и грибов. В работах зарубежных авторов с соавторами M.G. Botelho [69], A.R. de Castilho [97] показана зависимость диаметра зоны ингибирования роста микроор-

ганизмов от концентрации данного антисептика. Согласно исследованию A.U. Yар с соавт. [152], добавление 0,5 % хлоргексидина ацетата улучшает антимикробные свойства пломбировочных материалов.

Несмотря на длительное применение хлоргексидина в медицине, до сих пор нет убедительных данных о возможности формирования микроорганизмов, устойчивых к его действию. ХГ характеризуется высокой субстантивностью, то есть способностью прочно связываться со слизистой оболочкой, гидроксиапатитом эмали, пелликулой, белками слюны и особенно — с полисахаридной матрицей бактерий. Это позволяет ему удерживаться на поверхностях и постепенно высвобождаться, сохраняя при этом свой антимикробный потенциал. В зависимости от концентрации, эффект может длиться до 12 часов. Благодаря этим свойствам, хлоргексидин продолжает оставаться «золотым стандартом» в стоматологии и доказывает свою эффективность даже при небольших концентрациях (от 0,05 до 2 %) [74, 68, 92, 141].

Используя материалы с разнонаправленным действием, реминерализующим и антисептическим, можно добиться успеха и пролонгировать лечение кариеса без рецидива в отдаленные сроки [81]. С этой целью все больше материалов разрабатывают для качественного лечения стоматологических пациентов. В одном из исследований изучили новый многофункциональный композит с антибактериальной функцией и высвобождением ионов кальция и фосфата, деминерализацию эмали и ее твердость. Эти компоненты существенно снизили деминерализацию эмали рядом с реставрациями под воздействием кислот биопленки, в результате чего твердость эмали была в 2 раза выше, чем у контрольных композитов, что перспективно для снижения развития рецидива [98].

Изучена возможность предотвращения рецидивирующего кариеса при добавлении диаминофторида серебра и включения фосфопептида казеина-аморфного фосфата кальция в стеклоиономерный цемент [127]. Результатом послужило распространение препаратов в дентин на глубину от 68 до 123 мкм и увеличения содержания кальция и фосфора в дентине, прилегающем к реставрации.

Одним из эффективных методов антисептической обработки кариозной полости является применение дентин-герметизирующего ликвида. В результате этой исключительно простой процедуры в ДК образуется пробка из геля кремниевой кислоты с включениями микрокристаллов фтористой меди, магния и кальция. Субстанция, из которой состоит пробка, является тиксотропной, то есть способной восстанавливать свою структуру после механического воздействия. Основное отличие дентин-герметизирующего ликвида от тифенфлюорида состоит в большем содержании ионов меди. Именно благодаря ионам меди, обладающим мощным бактерицидным свойством, обеспечивается стерильность эмали и дентина, а значит, и пульпы под реставрациями. Дополнительный бактерицидный эффект оказывает содержащиеся в препарате высокие концентрации ионов фтора — около 100 мг/л [25].

Также выяснено, что при кондиционировании дна кариозной полости диаминофторидом серебра в отдаленные сроки можно повысить устойчивость реставраций к вторичному кариесу [126].

Полноценная инфильтрация адгезива в деминерализованный слой как интратубулярной, так и перитубулярной областей дентина, считается важным этапом для получения эффективной адгезии. При пропитывании ДК адгезивной системой, образуются, так называемые, тяжи. Эти тяжи могут проникать в ДК на глубину до 100 мкм, связываться с обнаженной сетью коллагеновых волокон и поверхностью деминерализованного межтубулярного дентина [149]. Только в области первых 2–3 мкм тяжи прилегают достаточно плотно к стенкам ДК и могут способствовать адгезии. Остаточная длина ДК заполняется тяжами не полностью, что объясняется полимеризационной усадкой самого адгезива, а также недостаточным контактом со стенками канальцев в глубине.

Одним из перспективных направлений профилактики и лечения стоматологических заболеваний является изучение физических методов, таких как озонотерапия, лазерная обработка и фотоактивация для применения их в отношении патогенной микрофлоры [8, 9, 39, 49, 60]. Для их применения необходимы химические агенты и дорогостоящее оборудование.

Пескоструйная обработка поверхности дентина с помощью воздушно-абразивного наконечника и порошка карбоната кальция [36] приводит к уменьшению силы адгезии композитов к поверхности дентина, фиксированных с помощью современных самопротравливающих адгезивных систем, а с другой стороны, увеличивает шероховатость как твердых тканей зуба, так и поверхности реставрационных материалов. Ухудшение адгезии может объясняться нарушением деминерализации и инфильтрации адгезивного посредника в поверхность межтубулярного дентина. Возможным механизмом ухудшения адгезии после обработки является ощелачивание поверхности дентина, так как абразивные частицы, входящие в состав порошков многих пескоструйных систем, при смешивании с водой сдвигают pH в щелочную сторону. Впоследствии это приводит к частичной нейтрализации кислотных компонентов адгезивов, что также отрицательно влияет на качество подготовки дентина к пломбированию и последующей адгезии [36].

Комбинирование адгезивов с материалами, обладающими антисептическим эффектом, становится все более популярным в стоматологической практике. Однако, несмотря на значительные преимущества таких материалов, они все еще требуют дальнейших исследований для определения их эффективности и долговечности. Более тщательные исследования могут помочь определить оптимальные условия применения данных материалов и расширить их использование в клинической практике [86].

Стоит индивидуализировать подход в лечении к каждому пациенту, учитывать особенности его анамнеза и клинико-лабораторных данных, в таком случае, профилактика любого заболевания будет результативна на длительный срок [125].

1.4 Возможности и перспективы современных нанотехнологий в стоматологии

В настоящее время во всем мире большое внимание уделяется перспективам развития технологий, направленных на получение и использование материалов в размерном диапазоне до 100 нм [30, 41]. Уникальные свойства наноматериалов

и их биологическая активность могут быть использованы в медицине, микроэлектронике, энергетике, строительстве, химической, фармацевтической, парфюмерно-косметической и пищевой промышленности и др.

В то же время до сих пор еще не проведена полноценная оценка биологических рисков применения наночастиц. За рубежом проблема безопасности наноматериалов в настоящее время выдвигается на первый план. Такие исследования проводятся в США, Евросоюзе, а также в ряде международных организаций [73, 104, 146]. Необходимо учитывать, что при переводе исходного вещества в наносостояние происходит кардинальное изменение его свойств. В литературе неоднократно отмечалось, что неблагоприятное воздействие наночастиц нельзя с надежностью предсказать или установить, исходя из известных токсических свойств более крупных частиц того же самого химического вещества [95, 150]. Следует, однако, учитывать, что зубы благодаря своему строению и положению в теле человека, являются органами, имеющим существенные отличия от других органов и тканей. Твердые ткани зубов являются существенным препятствием на пути наночастиц в тканевую жидкость и кровь.

Бактерии различных систематических групп по-разному реагируют на присутствие в среде наночастиц [7]. Происходит как преимущественное угнетение, так и стимуляция роста тест-культур. При этом четкой зависимости от концентрации наночастиц не было выявлено [30]. Влияние нанопорошков на рост бактерий изучено недостаточно [65].

Оксиды цинка и серебра обладают высокой антибактериальной активностью. При превращении в наночастицы, их отношение поверхности к объему увеличивается, улучшая их антибактериальную активность [66, 124, 151]. Исследования показали, что оксид цинка может подавлять выработку кислот микроорганизмами вида *Lactobacillus* и *Streptococcus mutans* [133]. Кроме того, было продемонстрировано его антибактериальное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии [65].

Применение нанопрепаратов в стоматологии открывает широкие горизонты в лечении и профилактике заболеваний, совершенствовании уже имеющихся ма-

териалов и перспективы в разработке новых методов лечения. Наночастицы гидроксиапатита и фтора используются для восстановления минерального состава эмали и дентина. Они способны проникать в микропоры поврежденной эмали и эффективно реминерализовывать ее. Например, наночастицы гидроксиапатита имитируют естественную структуру эмали, что делает их идеальным материалом для лечения начальных форм кариеса [129]. Наночастицы серебра, оксида цинка и меди обладают выраженными антибактериальными свойствами. Они используются для борьбы с патогенными микроорганизмами, вызывающими кариес и заболевания пародонта. Наночастицы диоксида кремния и оксида алюминия добавляются в композитные материалы для улучшения их механических свойств, таких как прочность и износостойкость. Кроме того, наночастицы могут улучшать адгезию пломбировочных материалов к тканям зуба, что увеличивает долговечность реставраций [108]. Наночастицы золота и квантовые точки используются в диагностических целях для выявления ранних стадий кариеса и заболеваний пародонта. Они могут быть модифицированы антителами или другими молекулами, что позволяет точно определять патологические изменения в тканях зуба [116].

В других опубликованных ранее исследованиях при оценке антимикробной активности наночастиц серебра также отмечено подавление роста *Streptococcus mutans* и других кариесогенных бактерий [62]. С целью повышения эффективности лечения пародонтита в настоящее время применяются наночастицы — носители, антибиотиков или других противомикробных препаратов, которые могут доставлять и контролируемо высвобождать активные вещества. К ним, например, относится поли-молочная гликолевая кислота (PLGA) [84]. В эндодонтии наночастицы применяются для улучшения дезинфекции корневых каналов [22]. Наночастицы серебра и хлоргексидина используются для устранения бактерий и биопленок в труднодоступных участках корневых каналов. Также наночастицы могут быть включены в силеры для пломбирования каналов, что повышает их антимикробные свойства [134]. Наночастицы используются для модификации поверхности дентальных имплантатов, что улучшает их остеоинтеграцию. Например, на-

наночастицы гидроксиапатита или титана могут наноситься на поверхность имплантатов для ускорения заживления и повышения стабильности [61].

Реминерализующие средства способствуют лечению кариеса на ранних стадиях, но не могут предотвратить деминерализацию эмали. В исследовании [119] наночастицы гидроксиапатита добавили в смолу для пропитывания эмали с целью решения этой проблемы. Инфильтрация смолы с примесью наночастиц гидроксиапатита вызвала более высокую устойчивость эмали к деминерализации по сравнению с контрольной группой без пропитывания поверхностей зубов исследуемым препаратом.

Для экзогенной профилактики кариеса и реминерализации эмали группа ученых [51] проанализировала результаты использования поли-амидо-аминового дендримера и адгезива, содержащего наночастицы аморфного фосфата кальция в циклическом искусственном растворе слюны, инспирированном белком стафери-на и выяснила, что данный адгезив выделяет высокие уровни ионов Са и Р. Было отмечено, что твердость эмали в поперечном сечении исследуемой группы была на 90 % выше, чем в контрольной ($p < 0,05$).

Нанопорошки оксида алюминия широко применяются для производства антимикробных реагентов, материалов медицинского назначения, при разработке композитов на основе различных матриц [26, 45]. Адгезивы, имеющие в своем составе антибактериальный компонент, могут участвовать в борьбе с рецидивирующим кариесом, ингибируя бактерии в зоне кариозного процесса без ущерба для адгезии с дентином. Праймер, содержащий наночастицы серебра [67], увеличивает зону ингибирования бактерий в 9 раз по сравнению с контрольным праймером ($p < 0,05$). Добавление других наночастиц, например ZnO, в концентрации 2–5 % к композитным материалам может придать им антибактериальную активность, не подвергая нарушениям их физико-химические свойства [115].

Также ученые сравнили адгезив, содержащий диметакрилат четвертичного аммония, и адгезив, содержащий наночастицы серебра, по антибактериальной активности, контактному ингибированию и удаленному ингибированию, экспрессии генов глюкозилтрансферазы и цитотоксичности [76]. В результате пришли к выводу, что адгезив, содержащий диметакрилат четвертичного аммония, подавлял

бактерии только непосредственно в месте контакта адгезива с зубом, а адгезив, содержащий наночастицы серебра, обладал способностью ингибировать бактерии на большем расстоянии от места воздействия.

Одним из направлений поиска воздействия на микробную биопленку в дентинных канальцах является использование наноимпрегнационных методов [40]. В эндодонтии хорошо зарекомендовал себя метод депофореза гидроксо-купрат кальция (ГКК), имеющий химическую формулу: $\text{Ca}[\text{Cu}(\text{OH})_4]$ [22]. Широкий спектр его противомикробного действия обусловлен тем, что отдельные частицы препарата имеют малые размеры (50–200 нм) и потому легко проникают в просвет дентинных канальцев. Ионы меди обладают собственной антибактериальной активностью. Препарат является резко щелочным ($\text{pH} = 13$) и способен obturировать дентинные канальцы, в которых персистирует патогенная микрофлора [31]. Разумеется, при лечении неосложненного кариеса при витальной пульпе зуба использование депофореза из-за большой величины тока невозможно и требуется иной подход к решению проблемы доставки наночастиц препарата в глубину дентина.

Ранее V. Rumiantsev с соавт. [140] разработана и успешно апробирована в подавлении персистирующей микрофлоры корней зубов во время эндодонтического лечения методика гальванофоретической наноимпрегнации дентина препаратом ГМК (Cupral, Humanchemie GmbH, Германия). Адаптация и использование этой методики при лечении кариеса дентина теоретически позволило бы предупредить развитие его рецидива и осложнения в виде пульпита.

Электронно-микроскопическая оценка управляемой наноимпрегнации дентина зубов *in vitro* препаратом ГКК также продемонстрировала успехи в профилактике кариеса зубов [44]. В исследовании была изучена эффективность новой методики таргетной гальванофоретической наноимпрегнации дентина наночастицами комплексного препарата ГКК при экспериментальном лечении кариеса дентина. Гальванофорез проводили с применением алюминиевой фольги, которая контактировала с препаратом, содержащим медь. Было установлено, что после инструментальной обработки кариозной полости наноимпрегнацию дентина рекомендуется выполнять в течение 14 суток. За этот период происходит obturация

85–90 % дентинных канальцев на глубину в среднем 800 мкм, а также насыщение дентина кальцием, что способствует восстановлению его минерального состава, нарушенного вследствие микробной деминерализации.

Планируемое сравнительное изучение известных и новых методов деконтаминации и obturation ДК позволит снизить риск возникновения хронической инфекции в полости рта и уменьшить число рецидивов. Новая технология лечения кариеса зубов методом наноимпрегнации ДК, дополняющая традиционное лечение, может быть использована на приеме врачей-стоматологов общей практики, врачей стоматологов-терапевтов, врачей стоматологов детских.

Резюме к главе 1

Анализ литературных источников дает возможность сформулировать несколько выводов, имеющих значение для дальнейшего исследования.

1. Профилактика рецидивирующего кариеса требует учета его инфекционной природы и патоморфологических особенностей, включая способность микроорганизмов, таких как *Streptococcus mutans* и *Lactobacillus spp.*, образовывать устойчивую биопленку в ДК, что приводит к деминерализации и протеолизу тканей. Активность ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы (MMPs) и катепсины, а также провоспалительных цитокинов, способствует разрушению коллагена и прогрессированию кариеса. Важную роль в защите играет образование третичного дентина, стимулируемое факторами роста (TGF- β , BMP), что может быть усилено использованием биологически активных материалов (например, МТА или гидроксиапатита) для улучшения прогноза лечения и профилактики осложнений.

2. Рецидивирующий кариес остается серьезной проблемой в стоматологии, приводя к замене реставраций в 10–60 % случаев и сокращению срока их службы. Основными причинами являются экзогенные (функциональная перегрузка, нарушение прилегания пломбы, плохая гигиена) и эндогенные факторы (персистенция микроорганизмов в ДК, разрушение органического матрикса дентина). Особую роль играют общесоматические заболевания, такие как сахарный диабет и сер-

дечно-сосудистая патология, которые увеличивают риск развития кариеса. В особой группе риска по возникновению рецидива находятся кариесвосприимчивые пациенты, уязвимые для эндо- и экзогенных факторов возникновения кариеса. Для профилактики рецидивов необходимо учитывать индивидуальные особенности пациентов, включая состояние микробиома полости рта, и применять современные нанотехнологии, направленные на деконтаминацию дентина и улучшение адгезии реставраций. Важным аспектом остается просветительская работа с пациентами и повышение качества стоматологической помощи.

3. Использование нанотехнологий в стоматологии открывает новые перспективы для лечения и профилактики рецидива кариеса, благодаря уникальным свойствам наноматериалов, включая их антибактериальную активность и способность к реминерализации тканей зуба. Наночастицы оксида цинка, серебра, гидроксиапатита и других соединений демонстрируют высокую эффективность в борьбе с патогенной микробиотой и восстановлении минерального состава эмали и дентина. Новые методы, такие как наноимпрегнация ДК, могут значительно снизить риск рецидивов кариеса и улучшить результаты лечения, но их клиническое применение требует дополнительных исследований и стандартизации. Внедрение нанотехнологий в стоматологическую практику способно повысить качество лечения и профилактики, снизив распространенность стоматологических заболеваний и их осложнений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Дизайн и планирование исследований

Настоящее диссертационное исследование включает лабораторную, клинико-лабораторную и клиническую части (рисунок 2.1).

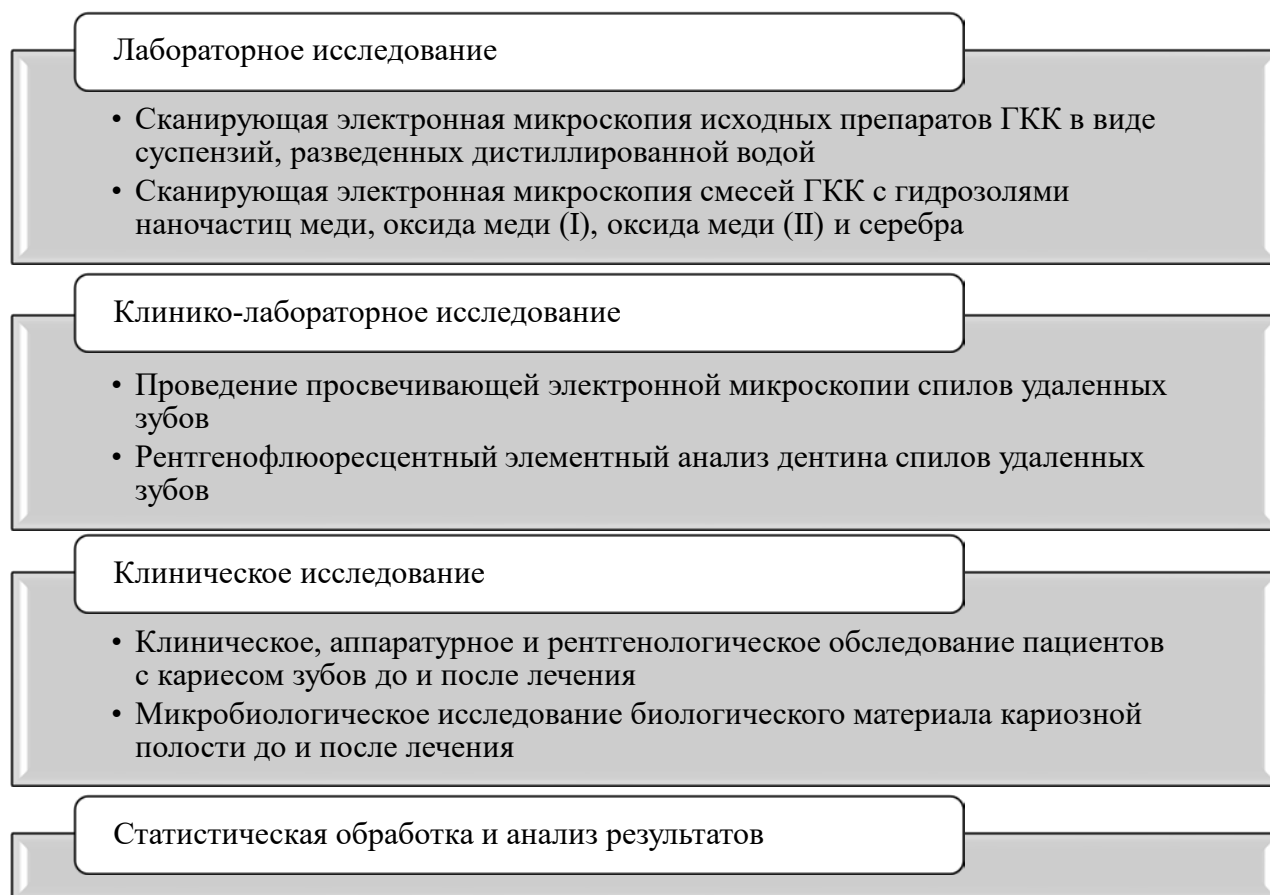


Рисунок 2.1 — Блок-схема дизайна исследований

Лабораторное исследование представляло собой изучение суспензий ГКК, разведенных либо дистиллированной водой, либо гидрозолями наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II) и серебра. Проводили изучение их физико-химических свойств и особенностей как по отдельности, так и в комплексе с наночастицами металлов. Регистрировали размеры и конфигурацию частиц, их про-

странственное взаимодействие. Исследование проводили на базе кафедры физической химии НИТУ «МИСиС» (Москва).

Клинико-лабораторное и клиническое исследования представляли собой комплексные открытые проспективные рандомизированные контролируемые исследования. Выборки пациентов были сформированы методом типичного представителя: исследования проводились на пациентах хирургического (на клинико-лабораторном этапе) и терапевтического (на клиническом этапе) отделений стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Данное лечебное учреждение по структуре обращаемости может быть отнесено к типичным, т.к. оказывает стоматологическую помощь как по системам ОМС, ДМС, так и на платной основе пациентам всех возрастных групп, проживающим на территории г. Твери и Тверской области, вне зависимости от пола, национальности, служебного положения и других факторов, которые могли бы повлиять на репрезентативность выборки.

На основании требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и Приказа от 19.06.2013 № 266 Министерства здравоохранения Российской Федерации «Правила клинической практики в Российской Федерации» все исследования были проведены с согласия Этического Комитета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 27.02.2021).

Распределение единиц исследования по группам, как на клинико-лабораторном этапе, так и в клиническом исследовании проводилось случайным образом. В клинико-лабораторном исследовании единицей наблюдения являлись спилы удаленных зубов, причем специалист по обработке данных не знал о том, к какой группе принадлежит образец — за счет проведения предварительной условной кодировки образцов. При изучении спилов регистрировали концентрацию меди (%), глубину импрегнации (мкм), экспозицию (часы, сутки), скорость диффузии (мкм/сутки), коэффициент диффузии ($\text{мкм}^2/\text{час/сутки}$), так же оценивали химический элементный анализ препаратов, продиффундировавших в дентин кариозной полости.

В клиническом исследовании единицей наблюдения выступал отдельно взятый зуб пациента (таким образом, при лечении нескольких зубов у одного пациента количество единиц наблюдения было больше одной), для них регистрировали конкретные показатели до и после лечения через 48 месяцев. (наличие или отсутствие рецидива кариеса, рентгенологические изменения, показатели ЭОД, холодовой пробы, перкуссии). На данном этапе ослепления пациентов и исследователя не проводилось.

Расчет необходимого объема каждой выборки для формирования групп в клинико-лабораторном исследовании был проведен в соответствии с принципами медицинской статистики. Для этапа клинико-лабораторного исследования объем необходимой выборки для изучения качественных показателей был рассчитан по формуле [52]:

$$n = \frac{t^2 p^2}{\Delta^2}, \quad (1)$$

где n — необходимый объем выборки;

t — доверительный коэффициент, показывающий, какова вероятность того, что размеры показателя не будут выходить за границы предельной ошибки ($t = 1,96$, что обеспечивает 95 % вероятность безошибочного прогноза);

P — величина показателя изучаемого явления в процентах (на основании пилотного исследования взята $P = 20$;

Δ — предельная ошибка показателя, на основании предельной ошибки выборки (взята $\Delta = 5$).

Для клинического исследования объем необходимой выборки был рассчитан по таблице К.К. Отдельновой (1980) для исследования с целью ориентировочного знакомства с предметом исследования и уровня значимости $p = 0,05$, в связи с временными и ресурсными ограничениями настоящего исследования.

Рабочая гипотеза исследования

Основой рабочей гипотезы диссертационного исследования являются три ключевых положения:

1. На основании данных электронно-микроскопических исследований зуб можно рассматривать как отдельный орган, обладающий сложной микро- и наноструктурой благодаря наличию дентинных канальцев.

2. Даже после успешного лечения кариеса в глубоких слоях дентина сохраняется микробная биопленка, недостижимая для противомикробных препаратов и резистентная к известным методам медикаментозной обработки.

3. Использование современных нанотехнологий открывает возможность для контролируемой доставки и депонирования противомикробных препаратов в глубокие слои дентина, что способствует предотвращению рецидивов инфекции. Мы предполагаем, что ранее предложенные методы депо- и гальванофореза, которые требуют специального оборудования и многократных посещений клиники, могут быть улучшены за счет комбинации гидроксокупрата кальция и суспензий наночастиц металлов. Такая комбинация может стать основой для разработки новых препаратов и технологий, которые повысят отдаленные результаты лечения и профилактики рецидива кариеса, что особенно важно для кариесвосприимчивых пациентов.

2.2 Материал исследований

2.2.1 Препараты лабораторного исследования

В исследовании участвовали препараты гидроксокупрата кальция (ГКК, гидроксид меди-кальция, $\text{Ca}[\text{Cu}(\text{OH})_4]$) «Купрал» — эффективного противомикробного агента, применяемого в стоматологии. Сегодня лицензию на производство препаратов ГКК имеет немецкая фирма «Humanchemie GmbH», а также с 2017 года регистрационное удостоверение на производство препарата «Купродент» на основе ГКК имеет отечественная компания АО «ВладМиВа» (документ от 22 ноября 2017 года № ФСЗ 2007/00143).

Перед применением ГКК разводили дистиллированной водой в соотношении 1 : 1 при помощи мерной ложки, в таком же соотношении создавали смеси гидрозолей ГКК с наночастицами меди, оксида меди (I), оксида меди (II) и серебра. Указанные частицы металлов или оксидов металлов получены методом конденсации низкотемпературной плазмы, состоящей из атомов металлов, кислорода и водорода, в дистиллированной воде при температуре от 0 °С до 50 °С на базе кафедры физической химии НИТУ «МИСиС» (Москва). В качестве источника наночастиц использовали препарат «Нанаргол» (патент на изобретение № 2788728 «Композиция с прологнированным биоцидным эффектом и ополаскиватель полости рта на ее основе» (Приложение Е).

Все указанные выше препараты сертифицированы и разрешены к применению в медицинских целях в Российской Федерации.

2.2.2 Материал клинико-лабораторного исследования

В клинико-лабораторное исследование было включено 75 зубов, из них: 42 — моляра, 16 — премоляров, 10 — клыков, 7 — резцов.

Критерии включения удаленных зубов в лабораторное исследование: зубы любых групп, удаленные у кариесвосприимчивых пациентов любого пола в возрасте от 18 до 65 лет по разным показаниям, исключая эндодонтическую патологию, в которых кариес дентина выявлен впервые или зуб ранее лечен по поводу неосложненного кариеса.

Критерии исключения удаленных зубов из лабораторного исследования: зубы кариесустойчивых пациентов, кариесвосприимчивых пациентов моложе 18 и старше 65 лет, с эндодонтической патологией, с кариесом эмали или цемента корня зуба, с отсутствующей коронкой.

Удаленные зубы распределяли на 2 группы, и 6 подгрупп в каждой группе в зависимости от антимикробного препарата, которым обрабатывали кариозную полость, с целью определить наиболее эффективную комбинацию для применения в клиническом этапе (таблица 2.1). К первой группе исследований отнесли метод пассивной диффузии (ПД), ко второй группе — метод гальванофореза (ГФ). Каждая из групп включала подгруппы суспензий: А — препарат «Купрал»,

разведенный дистиллированной водой; Б — препарат «Купродент», разведенный дистиллированной водой; В — препарат «Купрал», разведенный гидрозолею наночастиц оксида меди (I), оксида меди (II); Г — препарат «Купродент», разведенный гидрозолею наночастиц оксида меди (I), оксида меди (II); Д — препарат «Купрал», разведенный гидрозолею наночастиц серебра; Е — препарат «Купродент», разведенный гидрозолею наночастиц серебра.

Таблица 2.1 — Распределение удаленных зубов по группам и подгруппам на этапе клинико-лабораторного исследования (абс.)

Группы		Подгруппы		Число удаленных зубов (n)
1-я	Пассивная диффузия	А	Купрал + дистиллированная вода	6
		Б	Купродент + дистиллированная вода	6
		В	Купрал + гидрозоль наночастиц оксида меди (I), оксида меди (II)	6
		Г	Купродент + гидрозоль наночастиц оксида меди (I), оксида меди (II)	6
		Д	Купрал + гидрозоль наночастиц серебра	7
		Е	Купродент + гидрозоль наночастиц серебра	7
	Всего зубов в группе			38
2-я	Гальванофорез	А	Купрал + дистиллированная вода	6
		Б	Купродент + дистиллированная вода	5
		В	Купрал + гидрозоль наночастиц оксида меди (I), оксида меди (II)	6
		Г	Купродент + гидрозоль наночастиц оксида меди (I), оксида меди (II)	6
		Д	Купрал + гидрозоль наночастиц серебра	7
		Е	Купродент + гидрозоль наночастиц серебра	7
	Всего зубов в группе			37
Всего зубов				75

Так же зубы разделяли на группы по времени экспозиции: 60 минут, 1, 14, 30 суток.

После антимикробной обработки зубы распиливали и оценивали степень проникновения наночастиц в зону околопульпарного дентина спилов удаленных зубов после лечения кариеса и проводили сравнение групп исследования между собой.

2.2.3 Материал клинического исследования

В клиническом исследовании приняли участие 75 добровольцев: 29 мужчин и 46 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст выборки — 24,5 (21,0; 35,0), которым требовалось лечение зубов с диагнозом «Кариес дентина» (МКБ K02.1). Такой широкий диапазон возраста был выбран по причине высокого интереса к оценке импрегнации дентинных канальцев в разных возрастных группах. Возраст до 18 лет не фигурировал в исследовании, так как в него включались только пациенты взрослого отделения, а возраст более 65 — так как, по данным литературы, в более старшем возрасте дентинные канальцы претерпевают изменения в виде склерозирования и образования заместительного дентина, что может негативно сказаться на результате лечения.

Исходя из полученных результатов лабораторного и клинико-лабораторного этапа исследований для клинического в **1-й и 2-й основных группах** был выбран комплекс нанопрепаратов «Купрал» и «Нанаргол» с модификацией гидрозолею наночастиц меди и оксидов меди (I, II), так как именно эта комбинация показала оптимальные результаты (таблица 2.2). Для сравнительной оценки эффективности действия нового комплекса в **группу сравнения** клинического этапа исследования включили антисептическую обработку кариозной полости 2 % раствором хлоргексидина биглюконата.

Распределение пациентов по группам проводили с помощью критериев включения, невключения и исключения из исследования. Единицей исследования считали каждый зуб с кариозной полостью у отдельно взятого пациента. У одного больного могло быть исследовано несколько зубов, которые могли быть вылечен-

ны разными методами. Таким образом, в клиническом этапе исследования было вылечено 437 зубов (таблица 2.2).

Таблица 2.2 — Распределение вылеченных зубов на этапе клинического исследования (абс.)

Группы пациентов	Число пациентов (N)		Число зубов (n)
	мужчины	женщины	
1-я основная (ПД)	10	14	146
2-я основная (ГФ)	9	15	145
Группа сравнения (ХГ)	10	17	146
Всего	29	46	437
	75		

Критерии включения пациентов в клиническое исследование:

- 1) любой пол;
- 2) возраст старше 18 и моложе 65 лет на момент начала исследования;
- 3) обращение за стоматологической помощью по поводу лечения кариеса дентина зубов;
- 4) согласие на участие в исследовании;
- 5) наличие одного или нескольких зубов, пораженных кариесом дентина;
- 6) наличие 2 и более признаков кариесвосприимчивости [3]:
 - а) кариес контактных поверхностей зубов;
 - б) кариозное поражение нескольких поверхностей на одном зубе;
 - в) выпадение пломб в течение 1 месяца после лечения;
 - г) появление новых кариозных полостей ежегодно в здоровом зубе, в зубе с кариесом, в зубе с пломбой;
 - д) переход простого кариеса в осложненный (пульпит, периодонтит) в течение 6 месяцев;
 - е) наличие 2 и более зубов, удаленных по поводу кариеса;
 - ж) высокий индекс КПУ ($> 81\%$);
 - з) гипосаливация (0,1–0,3 мл/мин);

- и) неудовлетворительный индекс гигиены (по Грину — Вермиллиону 3,1–6,0 балла);
 - к) питание с высоким содержанием легко ферментируемых углеводов (анкета здоровья).
- 7) отсутствие воспалительных заболеваний пародонта острых и в стадии обострения;
 - 8) отсутствие аллергической реакции на применяемые препараты.

Критерии не включения пациента в клиническое исследование:

- 1) возраст моложе 18 лет и старше 65 лет;
- 2) наличие клинических и рентгенологических признаков осложненного кариеса, заболеваний пародонта в остром состоянии и стадии обострения;
- 3) отсутствие 2 и более признаков кариесвосприимчивости;
- 4) наличие аллергии на используемые препараты;
- 5) наличие в анамнезе общего заболевания в острой форме и хронической в стадии декомпенсации (сахарного диабета, заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, аутоиммунных, инфекционных, психических, системных заболеваний крови, онкологических в любой стадии);
- 6) химиотерапия в анамнезе;
- 7) ВИЧ-инфекция, гепатит В, С в анамнезе;
- 8) беременность;
- 9) отсутствие информированного добровольного согласия на проведение исследования или диагностических процедур.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- 1) отказ от исследования пациента на его любом этапе;
- 2) аллергическая реакция на используемые препараты в ходе исследования;
- 3) появление в момент исследования признаков заболевания в острой форме или хронической в стадии декомпенсации;
- 4) обнаружение в ходе исследования других причин, которые могут препятствовать проведению исследования по разработанной схеме.

Микробиологический анализ биологического материала кариозной полости до и после лечения проводили на кафедре микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ. Сбор материала и лечение пациентов проводили на кафедре пародонтологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ на базе стоматологической поликлиники ТГМУ.

2.3 Методы исследований

2.3.1 Лабораторные методы исследований

2.3.1.1 Сканирующая электронная микроскопия препаратов гидроксокупрата кальция в виде суспензий

Для определения характеристик наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II) и серебра в их гидрозолях, а также для измерения их размеров и анализа дзета-потенциала применяли высокочастотный анализатор размеров частиц и молекул «Malvern Zetasizer Nano ZS» с двойной функциональностью (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 — Высокочастотный анализатор
«Malvern Zetasizer Nano ZS»

Для анализа коллоидного раствора объемом 1 см³ его помещали в одноразовую полистироловую прямоугольную кювету и исследовали методом динамического светорассеяния. Этот метод основан на измерении колебаний интенсивности света, рассеянного частицами, находящимися в броуновском движении, что позволяет определить их размеры.

Для измерения дзета-потенциала частиц применяли метод электрофореза, при котором коллоидный раствор металлов или их оксидов подвергался воздействию электрического поля. Скорость движения частиц, зависящая от их дзета-потенциала, фиксировали с помощью анализатора.

Анализ суспензий ГКК проводили с использованием сканирующей просвечивающей электронной микроскопии и микроскопии в «тёмном поле» на приборе «LEO 912 AB OMEGA» (Karl Zeiss, Германия), оснащённом энергетическим фильтром и системой Келлера. Параметры прибора включали ускоряющее напряжение от 60 до 120 кВ, область освещения — от 1 до 75 мкм, апертуру освещения — 0,02–5 миллирадиан, энергетическое разрешение упругого рассеивания — 1,5 эВ и диапазон измерения неупругого рассеивания — 0–2500 эВ.

Суспензии готовили путем смешивания с применением мерной ложки коммерческих паст ГКК с гидрозолями наночастиц оксида меди (I), оксида меди (II) и серебра в пропорции 1 : 1. Полученные смеси, содержащие мелкодисперсные частицы ГКК, обрабатывали в ультразвуковой ванне при частоте 22 кГц в течение 10 минут. Затем образцы наносили на плёнки-подложки из поливинилформала и переносили на никелевые сетки толщиной 20 нм, диаметром 3,05 мм и размером ячейки 40 мкм (рисунок 2.3).

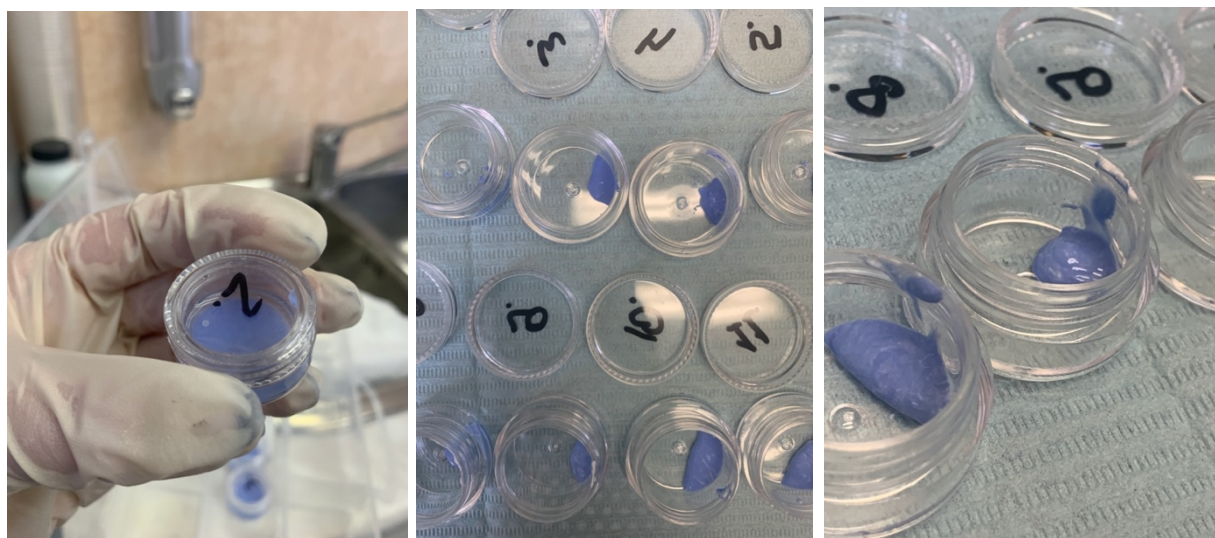


Рисунок 2.3 — Приготовление суспензий ГКК на основе гидрозолей наночастиц металлов

Изучая комплексы нанопрепаратов, оценивали размер частиц, конфигурацию, диффузионные контакты, расстояние между частицами. Немаловажным было оценить химический состав препаратов, изменение их физико-химических свойств в зависимости от наличия или отсутствия гидрозолей наночастиц металлов, и массовую концентрацию меди в каждом из образцов в спектрах исследования.

2.3.2 Клинико-лабораторные методы исследования

На этапе клинико-лабораторного исследования (см. пп. 2.2.2) проводили оценку спилов 75 удаленных зубов в зоне околопульпарного дентина. Удаленные зубы хранили в лабораторной модели до момента исследования не более 1 суток. Лабораторная модель представляла собой ванночку с меламиновой губкой, заполненную 0,9 % физиологическим раствором, в которой размещались удаленные зубы так, чтобы их корни находились в растворе до эмалево-цементной границы (рисунок 2.4).

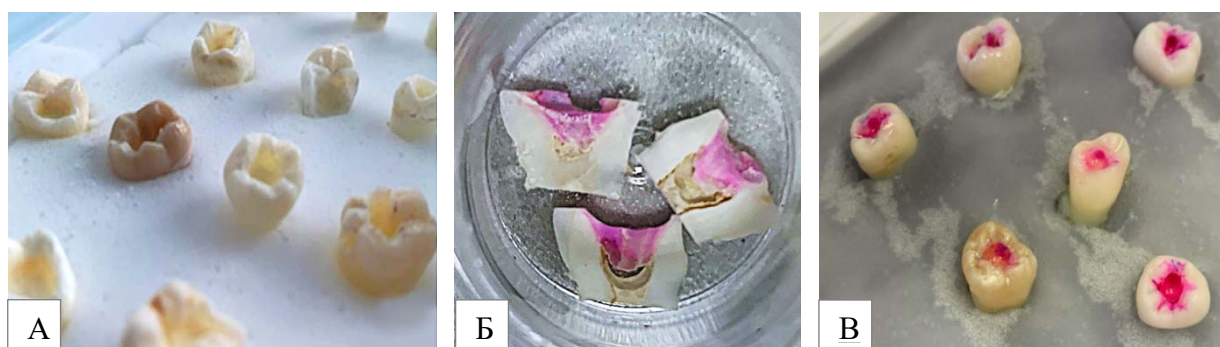


Рисунок 2.4 — Экспериментальная лабораторная модель (А, В),
спилов зубов с кариозными полостями (Б)

Проводили удаление ранее поставленных пломб, механическую обработку кариозной полости зуба с воздушно-водяным охлаждением турбинным наконечником с алмазным бором и микромоторным наконечником с твердосплавным бором шаровидной формы. Промывали кариозную полость от опилок водой из пистолета в течение 15 секунд.

Критерии оценки дентина дна кариозной полости после препарирования: плотное, светлое, блестящее, кариес-индикатором после промывания не окрашен, при зондировании определяется скрип.

Определяли группу антимикробного препарата и метода лечения (см. таблица 2.1), проводили медикаментозную обработку кариозной полости в течение выбранного времени экспозиции (см. пп. 2.2.2) от 1 часа до 30 суток. В течение времени экспозиции комплекс нанопрепаратов находился в подготовленной кариозной полости под временной пломбой из СИЦ «Vitremer», зуб помещали в лабораторную модель на период медикаментозной обработки дентина.

При исследовании *пассивной диффузии (1 группа, подгруппы А–Е)* нанопрепаратов дренаж и дополнительные устройства не применялись. При применении метода *гальванофоретической импрегнации (2 группа, подгруппы А–Е)* дно сформированной полости покрывали тонким слоем препарата около 1 мм, сверху помещали устройство, которое представляло собой отрезок алюминиевой пищевой фольги шириной 2 мм, длиной 5 мм, скрученной в трубочку, диаметром 0,5 мм вокруг хлопчатобумажной нити-дренажа «GINGI-PAC 00», которая одновременно служила электролитическим мостиком к ротовой жидкости. Таким образом, алюминий в фольге и медь ГKK создают гальваническую пару. Предварительно фольга и нить стерилизовались паровым методом при температуре 132 ± 2 °C, давление 2 атмосферы, в течение 20 минут. Зуб закрывали временной пломбой СИЦ «Vitremer» с выводением наружу дренажа из нити (рисунок 2.5). Величина гальванического тока, которая может быть измерена мультиметром, колеблется в разных зубах от 1 до 15 мкА [Патент на изобретение № 2839223 от 28 апреля 2025 «Способ профилактики рецидива кариеса зубов, пульпита», (приложение Ж)].

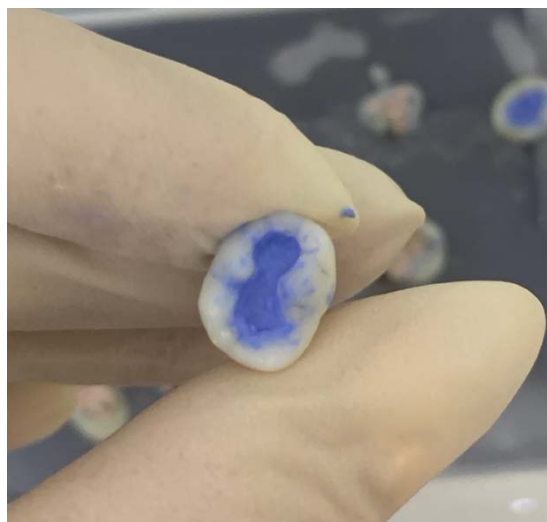


Рисунок 2.5 — Удаленный зуб с перекрытием дна кариозной полости модифицированным препаратом ГМК

После экспозиции препарата временную пломбу с лекарственным средством удаляли при помощи боров, кариозную полость промывали водой из пистолета в течение 15 секунд, дно кариозной полости окрашивали «Кариес-индикатором» (рисунок 2.5Б) для маркерной оценки и лучшей визуализации дна кариозной полости на спилах, не смывали. Высушивали полость, протравливали эмаль и дентин зубов 37 % ортофосфорной кислотой в течение 15 секунд. Адгезивную подготовку проводили бондом 7 поколения «Prime and Bond Universal», Dentsply Sirona, втирали в дентин течение 20 секунд, раздували воздухом из пистолета в течение 5 секунд, полимеризовали в течение 20 секунд. Восстанавливали удаленные зубы прямым методом, использовали послойное внесение композитного наногибридного материала в кариозную полость «Harmonize Enamel A3», Kerr, засвечивая каждую порцию в течение 20 секунд. Далее зуб погружали в раствор лабораторной модели до эмалево-цементной границы на время завершения клинико-лабораторного этапа исследования.

Затем зубы распиливали с помощью тонких алмазных дисков по оси так, чтобы линия среза проходила перпендикулярно дну кариозной полости. Толщина спила зуба составляла около 1 мм.

2.3.2.1 Просвечивающая электронная микроскопия околопульпарного дентина спилов удаленных зубов

Сравнительное электронно-микроскопическое исследование спилов зубов проводили, исследуя околопульпарный дентин, для оценки глубины импрегнации дентина от дна кариозной полости (в мкм или нм) к пульпе зуба. Также проводили качественную и количественную оценку перемещения наночастиц в дентинные каналцы зубов под влиянием гальванического тока или пассивной диффузии. В слоях дентина анализировали количество высокодисперсных частиц меди, которые можно зарегистрировать в концентрации от 0,2 % с помощью метода просвечивающей электронной микроскопии, и оценить глубину проникновения комплекса антимикробных нанопрепаратов в околопульпарный дентин (рисунок 2.6).

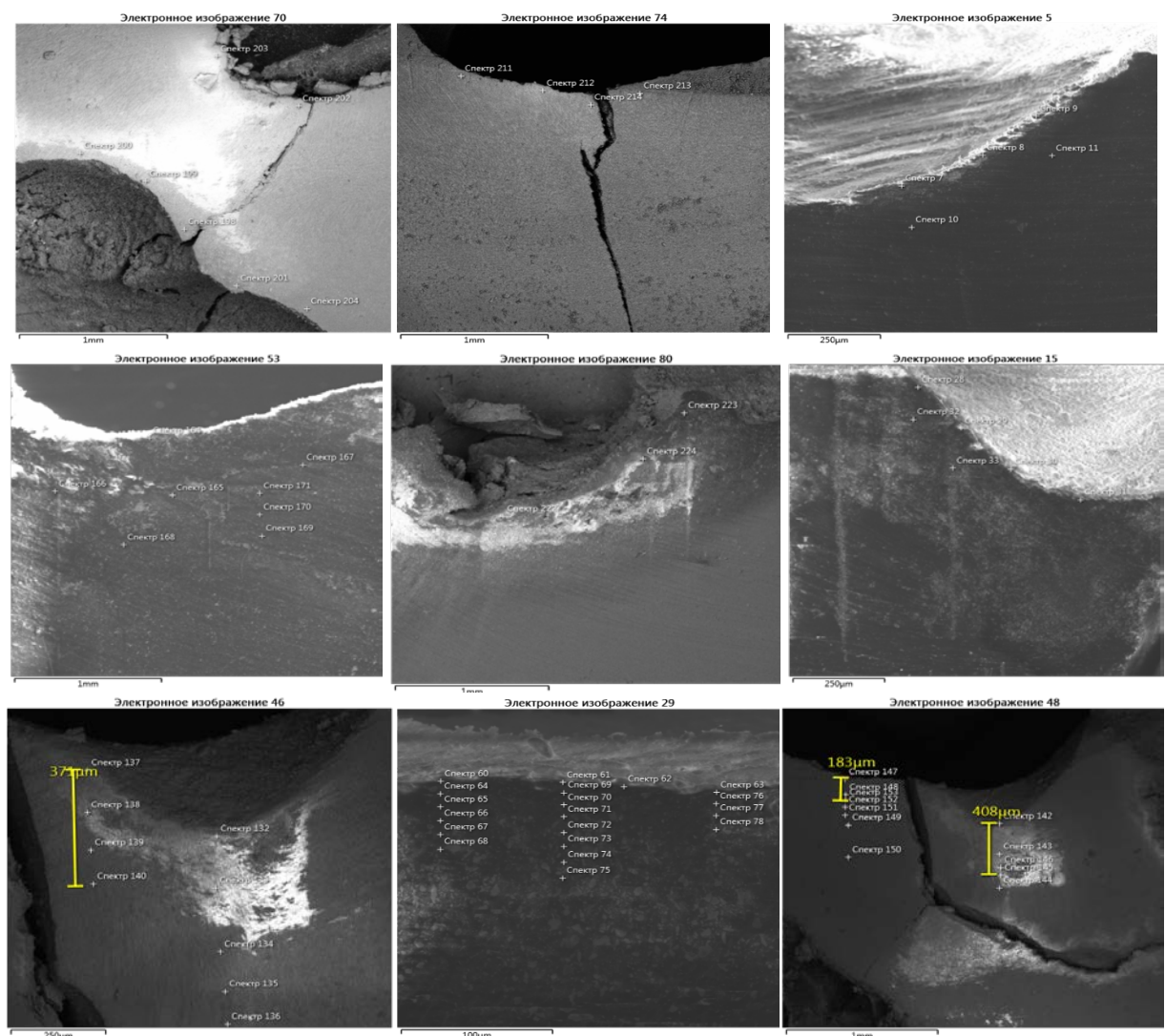


Рисунок 2.6 — Примеры просвечивающей электронной микроскопии спилов удаленных зубов

Для каждого образца исследования был заполнен протокол (Приложение А), который включал в себя описание метода лечения, исследуемый коммерческий препарат ГКК, длительность экспозиции, группу зубов. Оценивали расстояние между спектрами (мкм) исследования на границе дна кариозной полости и в толще импрегнированного дентина в масштабе 100 % (рисунок 2.7, таблица 2.3).

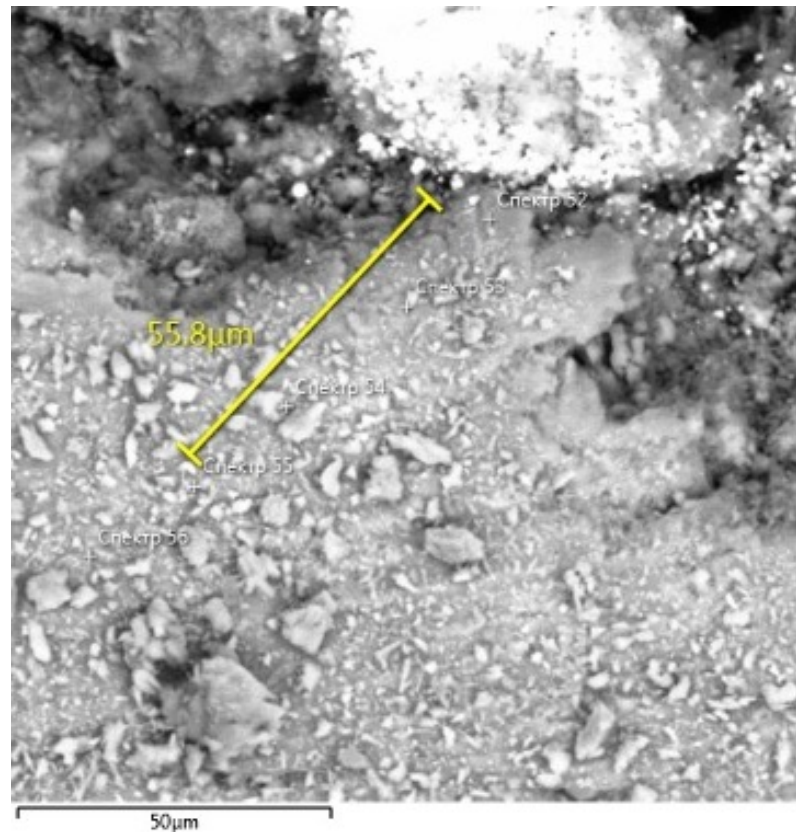


Рисунок 2.7 — Просвечивающая электронная микроскопия спила зуба, образец бв, анализ расстояния между спектрами исследования 52–56 и химического состава обработанного дентина зуба

Таблица 2.3 — Расстояние между исследуемыми спектрами 52, 53, 54, 55, 56, (пример из образца бв)

Начальный спектр	Конечный спектр	Расстояние между спектрами, мкм
Спектр 52	Спектр 53	19,5
Спектр 53	Спектр 54	20
Спектр 54	Спектр 55	20
Спектр 55	Спектр 56	20
Спектр 52	Спектр 56	79,5

Для корректной и стандартизированной оценки образцов исследования были сформулированы требования к исследованию спилов под электронным микроскопом:

- если в образце исследования обнаруживаются следы высокодисперсных частиц меди (Cu) — исследовать еще минимум 2 среза данного образца;
- в месте исследования группы спектров (1, 2, 3, 4 ...) исследовать минимум 5 точек;
- при обнаружении в исследуемом образце высокодисперсных частиц меди (Cu), в горизонтальном направлении по границе исследования проводить оценку импрегнации минимум в двух точках.

2.3.2.2 Рентгенофлуоресцентный элементный анализ

околопульпарного дентина спилов удаленных зубов

Просвечивающую электронную микроскопию проводили с помощью электронного микроскопа «LEO 912 ABOMEGA» (рисунок 2.8А). Для исследования химического элементного состава препаратов применяли рентгеновский аналитический микрозонд — микроскоп «РАМ 30-μ» и растровый электронный микроскоп «Tescan» (Vega 3SB) с энергодисперсионным анализатором (рисунок 2.8Б). Этот прибор используется для изучения объектов при помощи оптической микроскопии, рентгенографии и локального рентгеноспектрального элементного микроанализа атомов кальция и меди. Метод рентгеновского спектрального микроанализа с электронным зондом позволяет проводить химический скрининг небольших областей твердых тканей, таких как дентин корня зуба, идентифицируя химические элементы по характеристическим линиям в рентгеновском спектре. Сравнение линий образцов позволяет определить количество элементов. С помощью этого прибора была оценена диффузия наночастиц дисперсной фазы ГКК, содержащей медь, в околопульпарном дентине.

Для каждого образца исследования был заполнен протокол (Приложение А), который включал в себя количественный состав химических элементов в исследуемых спектрах, таких как кислород (O), кальций (Ca), медь (Cu), фосфор (P), магний (Mg), натрий (Na), углерод (C), сера (S), хлор (Cl), цинк (Zn), кремний (Si), алюминий (Al) (таблица 2.4).

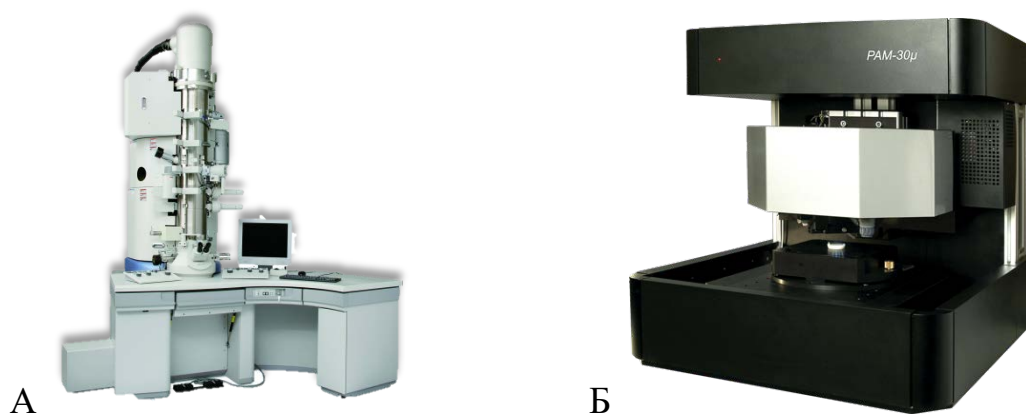


Рисунок 2.8 — Электронный микроскоп:

А — просвечивающий «LEO 912 ABOMEGA» (KarlZeiss);

Б — растровый «Tescan» (Vega 3SB) с аналитическим микрозондом «РАМ 30»

Таблица 2.4 — Количественный состав химических элементов в исследуемых спектрах 52, 53, 54, 55, 56 (пример исследуемого образца бв)

Химические элементы	Спектры, вес (%)					Средние значения, вес (%)
	52	53	54	55	56	
О	23,9	37,8	36,8	47,2	43,6	$37,9 \pm 1,61$
Ca	31,9	29,0	31,2	23,4	26,5	$28,4 \pm 0,59$
Cu	1,9	0,4	0,3	0,4	-	$0,8 \pm 0,13$
P	12,7	14,9	15,1	7,3	12,4	$12,5 \pm 0,54$
Mg	0,5	0,6	0,6	0,4	0,7	$0,6 \pm 0,02$
Na	0,5	0,5	0,7	0,4	0,6	$0,5 \pm 0,02$
C	14,1	15,7	13,2	13,3	13,3	$13,9 \pm 0,17$
S	1,0	0,2	0,4	7,4	2,4	$2,3 \pm 0,50$
Cl	0,8	0,3	0,2	-	0,2	$0,4 \pm 0,04$
Zn	11,0	0,6	1,0	-	0,3	$3,2 \pm 0,74$
Si	-	-	-	-	-	-
Al	1,6	-	0,5	0,2	-	$0,8 \pm 0,11$

Анализ элементного состава и концентрации высокодисперсных частиц меди в дентинных канальцах представлял собой оценку количественного состава образцов в линейной группе точек различных спектров на протяжении 100 мкм от границы исследования. С помощью анализатора были определены концентрация

высокодисперсных частиц меди в дентине зуба, максимальная глубина проникновения, объем зарегистрированных частиц и визуализированы высокодисперсные химические элементы.

Кроме того, по результатам электронно-микроскопического исследования рассчитывали коэффициент диффузии (D) и скорость диффузии (v), которые определяли по формулам Дайнеса — Баррера на отрезке от дна кариозной полости до крайнего спектра исследования в глубине дентина, где электронный микроскоп регистрировал содержащие медь частицы в концентрации более чем 0,2 %.

$$D = \frac{x^2}{6 \cdot t}, \text{ мкм}^2/\text{сутки} \quad (2.2) \quad v = \frac{x}{t}, \text{ мкм/сутки} \quad (2)$$

где: x — глубина импрегнации дентина, мкм

t — время импрегнации дентина, сутки

Для каждого образца был выстроен график зависимости концентрации высокодисперсных частиц, содержащих медь, в дентине кариозных полостей зубов в зависимости от длительности наноимпрегнации (рисунок 2.9).

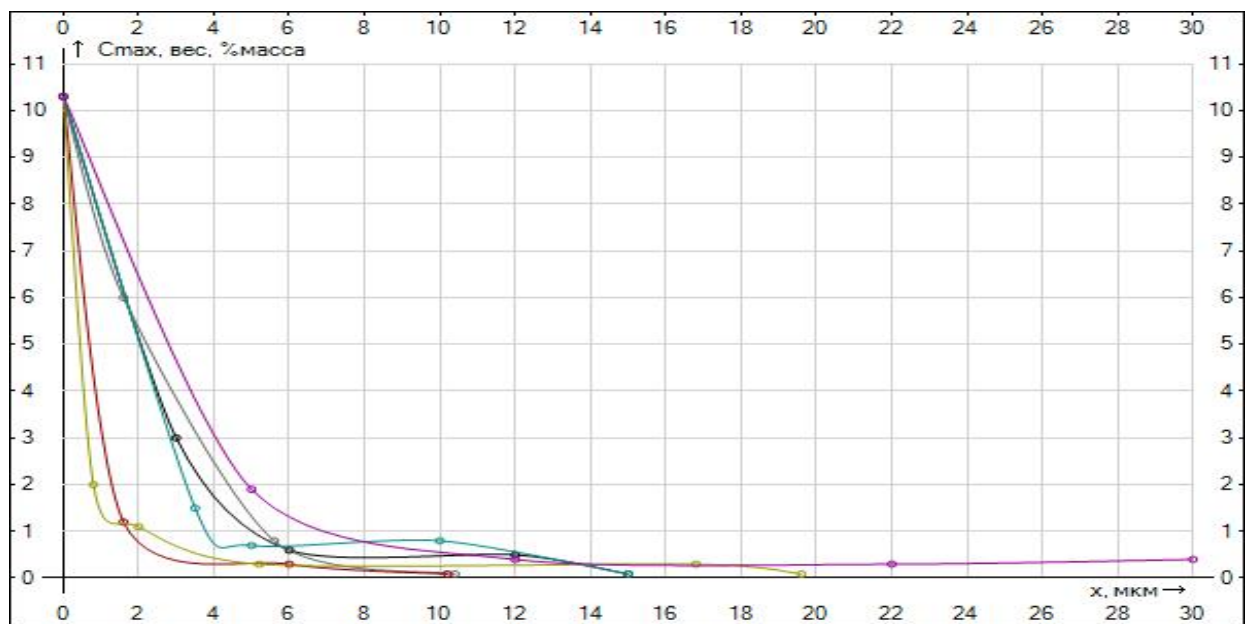


Рисунок 2.9 — Пример графика зависимости концентрации высокодисперсных частиц, содержащих медь, в дентине зубов на различной глубине при проведении гальванофореза пасты «Купрал»[®] в зависимости от времени экспозиции препарата:

кривая красного и синего цвета — 1 сутки, желтая и серая — 14 суток,

фиолетовая и черная — 30 суток

2.3.3 Клинические методы исследований

2.3.3.1 Клиническое и рентгенологическое обследование пациентов с кариесом зубов до и после лечения

Перед тем, как приступить к исследованию, каждый пациент был проинформирован об этапах, методах и материалах исследования, и подписывал информированное добровольное согласие (Приложение Б) на участие. До лечения у каждого пациента проводили сбор жалоб, анамнеза, заполнение анкеты здоровья (Приложение В), заполняли протокол обследования стоматологического пациента (Приложение Г) и дневник лечения (Приложение Д).

В протоколе первичного обследования пациента заполнялись дата рождения, Ф.И.О., номер амбулаторной карты, место работы, пол, возраст. Жалобы пациента собирались методом стандартного опроса. Анамнез заполнялся на основании опроса и анкеты здоровья, которую пациент заполнял перед приемом. В ней учитывали: самочувствие на момент обследования, наблюдение у врачей общего профиля, хирургические вмешательства, наличие кардиостимулятора, прием препаратов, аллергологический анамнез, соматические заболевания, беременность, дополнительные сведения, последнее посещение стоматолога, какое лечение ранее проводилось у стоматолога, домашний гигиенический уход, вредные привычки.

В объективных данных описывали зубную формулу с учетом условных обозначений: с — кариес, п — пломба, 0 — отсутствующий зуб, к — коронка, и — искусственный зуб, р — пульпит, рт — периодонтит, кд — клиновидный дефект, х — корень, сп — условно определяли как рецидивирующий кариес. Проводили внешний осмотр, пальпацию жевательных мышц, лимфатических узлов, височно-нижнечелюстного сустава. Осматривали слизистую оболочку полости рта, зубные ряды классифицировали по Энгля. Оценивали состояние реставраций, пломб, ортопедических конструкций: наличие или отсутствие прилегания при зондировании поверхностей и окрашивании с помощью индикатора кариеса, проводили перкуссию, термические пробы, рентгенологическое обследование.

Исходя из полученных результатов лабораторного и клинико-лабораторного этапа исследований, для клинического этапа в *1-й основной группе* применяли ме-

тод антисептической обработки дентина с помощью пассивной диффузии, во 2-й основной группе — с помощью гальванофореза, был применен комплекс нанопрепаратов «Купрал» и «Нанаргол» с модификацией гидрозолеом наночастиц меди и оксидов меди (I, II), так как именно эта комбинация показала оптимальные результаты (см. таблица 2.2). Для сравнительной оценки эффективности действия нового комплекса в группу сравнения клинического этапа исследований включили антисептическую обработку кариозной полости в виде ирригации 2 % раствором хлоргексидина биглюконата.

Во время лечения кариеса зубов проводили проводниковую или инфильтрационную анестезию, изоляцию зуба с помощью латексного платка. Удаляли ранее поставленные пломбы, механическую обработку кариозной полости зуба с воздушно-водяным охлаждением. Промывали кариозную полость от опилок водой из пюстера в течение 15 секунд.

Далее проводили ирригацию кариозной полости гидрозолеом с наночастицами меди «НанАргол» в объёме 5 мл в течение 1 минуты из шприца с канюлей, лишнюю жидкость собирали слюноотсосом. На влажную поверхность стенок и дна дентина вносили помощью стерильной гладилки препарат гидроксида-меди кальция «Купрал» тонким слоем около 1 мм. Полученную в кариозной полости суспензию активно втирали в околопульпарный дентин брашем в течение 1 минуты. Предварительно браши стерилизовались паровым методом при температуре $132 \pm 2^\circ\text{C}$, давление 2 атмосферы, в течение 20 минут. Пассивная наноимпрегнация дентина зуба проводилась в течение 1 часа, в это время пациент лежал в кресле с латексной изоляцией на зубе и окклюзионной накуской в полости рта с противоположной стороны от леченного зуба для функциональной опоры. После экспозиции препарата, его вымывали из кариозной полости водой из пюстера, проводили протравливание эмали и дентина 37 % ортофосфорной кислотой в течение 15 секунд, промывали полость в течение 15 секунд водой из пюстера. Адгезивную подготовку проводили бондом 7 поколения «Prime and Bond Universal», Dentsply Sirona, втирали в дентин течение 20 секунд, раздували воздухом из пюстера в течение 5 секунд, полимеризовали в течение 20 секунд. Проводили реставрацию зуба

по показаниям прямым или косвенным методом. При восстановлении прямым методом использовали послойное внесение композитного наногибридного материала в кариозную полость «Harmonize Enamel A3», Kerr, засвечивая каждую порцию в течение 20 секунд. Проводили проверку окклюзионных контактов, шлифовку и полировку реставрации полирами, дисками и щеткой с полировочной пастой.

В группе сравнения после некротомии дентина проводили протравливание твердых тканей зуба, промывание 2 % раствором хлоргексидина 5 мл в течение 1 минуты с помощью шприца с канюлей. Далее проводили адгезивный протокол и пломбирование кариозной полости композитной светоотверждаемой пломбой методом, описанным выше. Лечение данными методами проводили в одно посещение.

Температурная (холодовая) проба

Наиболее объективным и популярным методом оценки температурной чувствительности зубов в условиях стоматологического кабинета является проба Шиффа. Она более объективна, чем использование холодной воды, поскольку воздух в лечебном кабинете имеет примерно стабильную температуру.

Для ее проведения воздух из пистолета стоматологической установки подавали непосредственно в кариозную полость с расстояния примерно 1 см в течение секунды (под давлением 40–60 Psi) при температуре 21 градус Цельсия (без использования анестезии). Оценку чувствительности зуба проводили с использованием следующих критериев: 0 — отсутствие реакции; 1 — ощущение дискомфорта, но при этом пациент не настаивает на прекращении пробы; 2 — дискомфорт, сопровождающийся выраженной моторной реакцией, направленной на немедленное прекращение действия стимула.

Электроодонтодиагностика (ЭОД)

Электроодонтодиагностика (ЭОД) — это метод определения порогового возбуждения болевых и тактильных рецепторов пульпы зуба при прохождении через нее электрического тока. Процесс измерения электровозбудимости зубов называется электроодонтометрией (ЭОМ).

Электроодонтодиагностика позволяет оценить состояние нервных волокон пульпы. При патологических процессах в пульпе зуба происходят изменения,

влияющие на пороговую электровозбудимость. Также важно отметить, что результаты ЭОД могут быть снижены в случае патологии пародонта, нарушении окклюзии, повышенном стирании зубов.

Интактные зубы со сформированными корнями обычно имеют электровозбудимость в диапазоне от 2 до 6 мкА. При исследовании чувствительности пульпы при кариесе дентина значения колеблются в пределах от 2 до 10 мкА.

Электроодонтодиагностика широко используется в стоматологии, так как позволяет определить электропроводимость пульпы при минимальном воздействии тока. Данный метод проводился с помощью аппарата «PulpEst», загубник фиксировали на противоположную сторону от исследования, высушивали зуб, подавали импульс тока, регистрировали показатель до лечения и в процессе динамического наблюдения, заносили в таблицу.

Для каждого зуба в клиническом этапе исследований проводили ЭОД до лечения и на профилактических осмотрах, оценивая динамику лечения и влияние исследуемых методов на пульпу зуба при лечении кариеса.

Определение индекса гигиены по Грину — Вермиллиону (ИГ)

У каждого пациента определяли индекс гигиены при первичном обращении и на профилактических осмотрах. Данный ИГ позволяет оценить количество зубного налета и зубного камня отдельно. Для определения индекса обследовали 6 зубов: 16, 11, 26, 31 — вестибулярные поверхности, 36, 46 — язычные поверхности. Оценка зубного налета проводилась с помощью индикатора зубного налета «Plaque Test PRESIDENT», в составе него краситель красного цвета Сi 45410. Определяли над- и поддесневой зубной камень с помощью стоматологического зонда.

Критерии оценивания мягкого зубного налета [38]:

- 0 — не отмечается;
- 1 — покрывает не более $\frac{1}{3}$ поверхности коронки зуба;
- 2 — покрывает до $\frac{2}{3}$ поверхности коронки зуба;
- 3 — покрывает более $\frac{2}{3}$ поверхности коронки зуба.

Критерии оценивания зубного камня:

- 0 — не отмечается;

- 1 — наддесневой зубной камень покрывает не более $\frac{1}{3}$ поверхности коронки зуба;
- 2 — наддесневой зубной камень покрывает более $\frac{1}{3}$, но менее $\frac{2}{3}$ поверхности коронки зуба или имеются отдельные отложения поддесневого зубного камня в пришеечной области;
- 3 — наддесневой зубной камень покрывает более $\frac{2}{3}$ поверхности коронки зуба или имеются значительные отложения поддесневого зубного камня в пришеечной области.

$$\text{ИГ по Грину — Вермиллиону} = \frac{\text{сумма значений налета}}{\text{количество поверхностей}} + \frac{\text{сумма значений камня}}{\text{количество поверхностей}} \quad (3)$$

Критерии суммарной оценки индекса приведены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 — Интерпретация индекса гигиены по Грину — Вермиллиону

Суммарное значение	Уровень гигиены
0,0–1,2	хороший
1,3–3,0	удовлетворительный
3,1–6,0	плохой

Индекс интенсивности кариеса зубов (КПУ)

ВОЗ различает 5 уровней интенсивности кариеса зубов (таблица 2.6).

Таблица 2.6 — Уровни интенсивности кариеса зубов

Уровень интенсивности	Значения для молодого возраста от 35 до 44 лет
Очень низкий	0,2–1,5
Низкий	1,6–6,2
Средний	6,3–12,7
Высокий	12,8–16,2
Очень высокий	16,3 и выше

Индекс КПУ является одним из самых распространенных показателей, он отражает особенности интенсивности течения кариеса. Оценка данного индекса предусматривала фиксацию трех показателей:

К — число очагов кариеса;

П — установленные пломбы;

У — удаленные единицы зубного ряда.

Совокупность собранной информации дает возможность определить степень интенсивности кариозного процесса. Степень распространенности рассчитывали следующим образом: число пораженных кариесом зубов делили на количество обследуемых единиц, умножали на 100:

$$\frac{К+П+У}{\text{Общее количество зубов}} \cdot 100 \% \quad (4)$$

Полученный результат интерпретировали как распространенность кариеса:

до 30 % — низкая;

31–80 % — средняя;

81 % и более — высокая.

Определение скорости секреции не стимулированной смешанной слюны (в покое)

Скорость не стимулированного слюноотделения начинали с определения удобного положения пациента, просили опустить голову и сидеть в таком положении, не глотать слюну и не двигать губами и языком во время всего периода сбора слюны. Слюна накапливалась в полости рта в течение 2 мин, затем пациента просили сплюнуть все содержимое полости рта в градуированную пробирку. Процедуру сбора проводят еще два раза так, чтобы общее время сбора составило 10 мин. Для расчета скорости слюноотделения в мл/мин общий объем собранной слюны делят на 10 [1, 15]. Полученный результат интерпретировали как скорость слюноотделения:

1–0,3 мл/мин — низкая

0,3–0,4 мл/мин — норма

от 0,4 мл/мин — высокая

2.3.3.2 Микробиологическое исследование

биологического материала кариозной полости

Из кариозной полости брали дентинные опилки стерильной кюретажной ложкой или экскаватором и погружали в транспортную среду Эймса (Amies) без угля (рисунок 2.10). Сбор материала проводили до некротомии для оценки микробного состава кариозной полости и, далее, после некротомии и антисептической обработки дентина исследуемыми методами. В бактериологическую лабораторию кафедры микробиологии с курсом иммунологии Тверского ГМУ материал доставляли в течение 2-х часов.

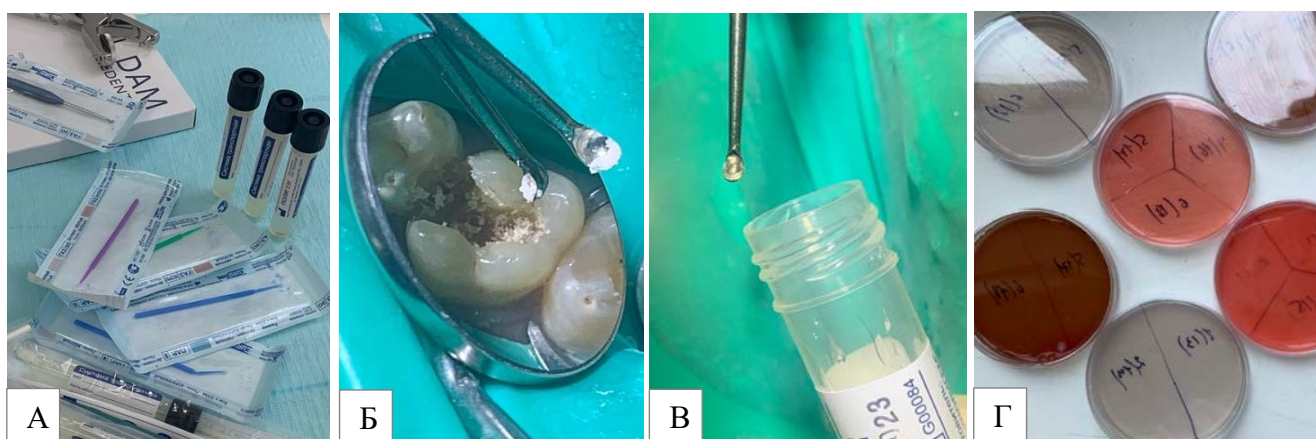


Рисунок 2.10 — Микробиологическое исследование: А — подготовка стерильных инструментов и пробирок для забора биологического материала; Б — забор дентинных опилок из кариозной полости; В — погружение в транспортную среду; Г — анализ результатов исследования

Выделение микроорганизмов проводили классическим бактериологическим методом исследования. Для посева брали 0,1 мл исследуемого материала (из транспортной среды) и засевали на питательные среды Mannitol Salt Agar (M118), Sabouraud Dextrose Agar, Schaedler Agar с кровью, Streptococcus Selection Agar (HiMedia M304), с последующей инкубацией. Из изолированных колоний, выросших на соответствующих питательных средах, готовили мазки и окрашивали по методу Грама (рисунок 2.11). Морфологические и тинкториальные свойства микроорганизмов изучали, пользуясь программно-аппаратным комплексом «Диа-морф Цито» (увеличение 1:1000 с использованием бинокулярного микроскопа

«Биолам»). Количество бактерий определяли путем подсчета колониеобразующих единиц на 1 мл исследуемого материала (lg КОЕ/мл). Идентификацию микроорганизмов проводили по биохимической активности с помощью тест систем API[®] (bioMérieux Vitek, Inc.) и программного обеспечения API[®] WEB для ПК.

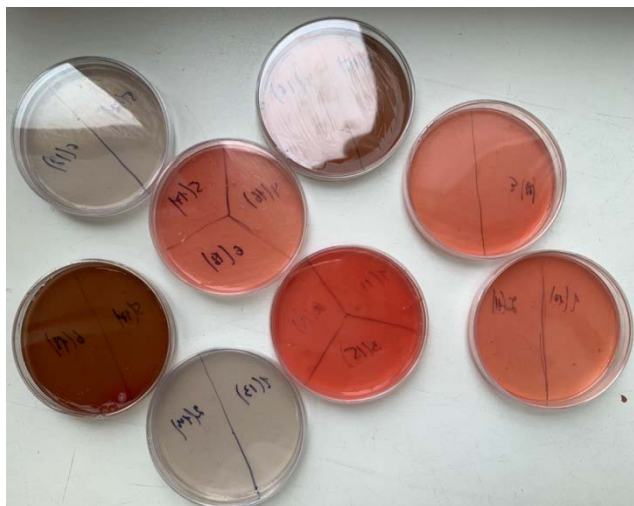


Рисунок 2.11 — Микробиологический анализ биологического материала кариозной полости

2.3.3 Статистические методы исследований

Для сбора и статистической обработки данных были использованы сертифицированные программные пакеты, включая «Microsoft[®] Office[®] 2010» от Microsoft Corporation, «IBM[®] SPSS[®] Statistics 23.0» от IBM Corporation и «WinPEPI[®] 11.39» от J.H. Abramson. Определение объемов выборок, необходимых для статистически значимых результатов, осуществлялось с помощью функций «Sample size» в программе «COMPARE2 3.85» и «DESCRIBE 3.18» в «WinPEPI[®] 11.64».

Нормальность распределения данных проверяли с использованием критерия Шапиро — Уилка, и было установлено, что распределение всех ключевых количественных переменных приближается к нормальному. Там, где это возможно, количественные данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), в остальных случаях — медианами, квартилями и визуально — с помощью коробчатых диаграмм Тьюки. Качественные данные выражены через абсолютные значения и проценты.

Статистическую значимость различий между качественными переменными оценивали с использованием точного критерия Фишера. Для сравнения категорий в более чем двух группах применяли апостериорное попарное сравнение с коррекцией по Сидaku. Для оценки различий между количественными переменными в двух группах использовали t-тест Стьюдента, а для данных с ненормальным распределением — тест Манна — Уитни. Анализ взаимосвязей качественных переменных проводили через четырехпольные таблицы с расчетом отношений шансов и их 95 %-ных доверительных интервалов. Уровень статистической значимости был установлен на уровне $p = 0,05$, как для одностороннего, так и для двустороннего критерия.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты лабораторного этапа исследований

3.1.1 Обоснование, разработка, проверка в лабораторных условиях нового комплекса нанопрепаратов и оценка возможности его применения при лечении кариеса зубов

В нашем исследовании применялись гидрозоли наночастиц металлов и оксидов металлов, которые получали методом конденсации низкотемпературной плазмы, содержащей атомы металлов, кислорода, водорода в дистиллированной воде при температуре от 0 °С до 50 °С (Патент РФ на изобретение № 2788728 «Композиция с прологнированным биоцидным эффектом и ополаскиватель полости рта на ее основе», торговое название препарата «Нанаргол») (Приложение Е).

Метод конденсации низкотемпературной плазмы позволяет получить наночастицы металлов в разреженной инертной атмосфере. Этим методом можно получить как наночастицы простого вещества, так и его соединений. Если необходимо синтезировать наночастицы соединения металла, например, оксида, нитрида, карбида, то в атмосферу необходимо добавить соответствующий реакционный газ: кислород, азот, углекислый газ, метан и др. Атомы вещества, перешедшие в пар, быстро теряют свою кинетическую энергию из-за столкновений с атомами инертного газа и образуют наночастицы. Для получения наночастиц заданного размера необходимо подбирать конкретное давление инертного газа. В процессе «испарение — конденсация» жидкие или твердые вещества испаряются при контролируемой температуре в атмосфере инертного газа низкого давления с последующей конденсацией пара в охлаждающей среде или на охлажденных поверхностях специальных устройств [43].

В зависимости от условий испарения металла (давление газа, расположение и температура подложки) его конденсация может происходить как в объеме, так и на поверхности реакционной камеры. Для объемных конденсатов более характерны частицы сферической формы, тогда как частицы поверхностного конденсата

имеют огранку. Мелкие наночастицы имеют шарообразную форму, а крупные — огранные и могут быть вытянутыми или сплюснутыми. С изменением давления инертного газа связан размер получаемых наночастиц. Эта связь осуществляется как непосредственно, так и опосредованно, через размер зоны конденсации. Увеличение давления газа повышает его плотность и скорость теплоотвода, что снижает скорость образования центров кристаллизации в газовой фазе и увеличивает скорость роста кристаллов. В результате при прочих равных условиях повышение давления инертного газа или использование более плотного инертного газа сопровождается увеличением размера получаемых частиц. Поэтому при газофазном синтезе для получения мелких наночастиц размером до 10 нм давление инертного газа (He, Ar, Xe) поддерживается на уровне не более 40 Па [43].

Сами по себе плазменные установки получения стабильных наночастиц включают генератор плазмы, реактор и устройство для закалки продуктов реакции. Верхний и нижний пределы значений размеров получаемых наночастиц дисперсной фазы металлов и оксидов металлов (0,5–10 нм) обусловлены специально подобранными режимами работы установки. В этом интервале удельная поверхностная энергия наночастиц находится на максимальном уровне, обеспечивающем в зависимости от массовой концентрации частиц тот или иной уровень антибактериальных свойств. Кроме того, в этом интервале размера наночастиц металлов и оксидов металлов сохраняется высокий уровень удельной поверхностной энергии длительное время, чем обеспечивается пролонгированный антибактериальный эффект в полости зуба.

В ходе проведенных пилотных исследований было выявлено наличие характерных особенностей нарушения стабильными наночастицами серебра и меди микроструктурной организации бактериальных клеток с потерей жизнеспособности. Были выявлены общие размерозависимые особенности воздействия наночастиц на бактериальные клетки и различия, связанные как с адсорбцией наночастиц оксидов металлов и благородных металлов на поверхности бактерий, так и потерей жизнеспособности бактериальных клеток с различным уровнем их деструкции, достигающем 67–70 % в случае наночастиц благородных металлов. По-

давяющее большинство тестированных наночастиц находилось в диапазоне размеров от 2 до 5 нм, что свидетельствует о высокой удельной поверхностной энергии дисперсной фазы. На основе полученных экспериментальных данных сделан вывод о том, что главная особенность взаимодействия нанодисперсных структур на основе благородных металлов и оксидов металлов связана не с увеличением удельной контактной поверхности дисперсной фазы, а со значительным повышением удельной поверхностной энергии, приводящем к модификационной перестройке многослойных гидратных оболочек воды, окружающих наночастицы. Измеряемый дзета потенциал (ζ) наночастиц металлов и оксидов металлов характеризует суммарный эффект, формирующийся на диффузионно-подвижной границе наночастицы; его величина является количественной характеристикой равновесного энергетического состояния дисперсных систем, выступающих в качестве биокатализаторов внутриклеточных ферментов и обуславливающих гидролиз полимерных структур цитоплазматических мембран и клеточных оболочек и в конечном итоге гибель микробных клеток [33]. Нижняя граница размера частиц 0,5 нм — это физический предел, при котором можно отобрать наночастицы.

Выбор концентраций обусловлен обеспечением не токсичности композиции. Хроническая токсичность отсутствует потому, что конечная концентрация дисперсной фазы наночастиц металлов (оксидов металлов) находится в интервале $8 \cdot 10^{-3}$ – $7,9 \cdot 10^{-5}$ %, поэтому если и попадают наночастицы дисперсной фазы из ротовой полости во внутреннюю среду организма, то возможный негативный эффект нейтрализуется путем выведения с продуктами обмена веществ. В исследуемом нами препарате конечная концентрация дисперсной фазы наночастиц металлов (оксидов металлов) еще меньше, чем у концентрата — $8 \cdot 10^{-5}$ – $8 \cdot 10^{-7}$ %, для обеспечения гарантированной санитарной и экологической безопасности пользования. Выбор металлов — частиц серебра, меди, оксида меди (I), оксида меди (II) — также обусловлен тем, что данные металлы широко применяются в медицинской практике и оказывают высокий антимикробный эффект при лечении заболеваний полости рта, но их применение не актуализировано при лечении и профилактике первичного и рецидивирующего кариеса зубов.

3.1.2 Просвечивающая электронная микроскопия коммерческих препаратов гидроксокупрата кальция

Результаты просвечивающей электронной микроскопии препаратов представлены на рисунках. На рисунке 3.1 видно, что препарат «Купрал» имеет бóльшую дисперсность по сравнению с препаратом «Купродент», и эти различия статистически значимы.

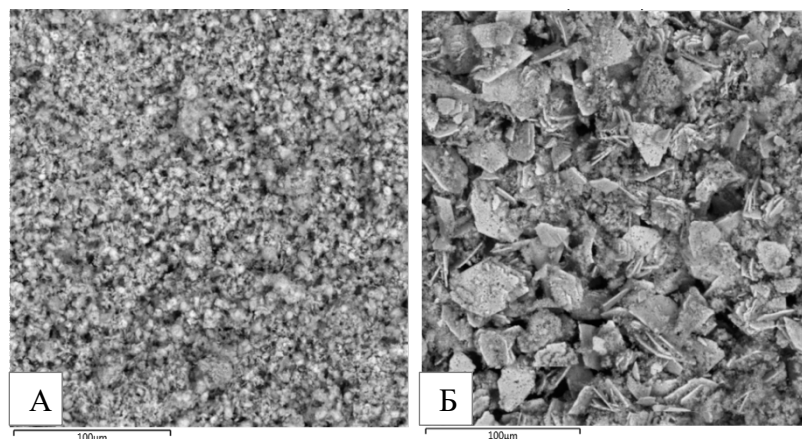


Рисунок 3.1 — Результаты просвечивающей электронной микроскопии препаратов, увеличение $\times 100$ мкм:

А — «Купрал», Б — «Купродент»

«Купрал» имеет основное количество своих частиц в размере $287 \pm 23,4$ нм, в то время как в суспензии «Купродент» частицы представлены кристаллическими пластинами различных размеров от $2,2 \pm 0,6$ мкм до $21 \pm 3,4$ мкм ($p < 0,05$).

По данным рентгенофлуоресцентного элементного анализа препаратов, в составе пасты гидроксокупрата кальция марки «Купродент» обнаружались включения сопутствующих элементов: магния и кремния (рисунок 3.2Б). При анализе суспензии препарата «Купрал» (рисунок 3.2А) загрязнений обнаружено не было.

Располагая данными рентгенофлуоресцентного анализа, при планировании дальнейших этапов исследования, было принято решение оценивать глубину импрегнации дентина зуба антибактериальными препаратами ГКК, анализируя распространение основного компонента препарата — высокодисперсных частиц меди.

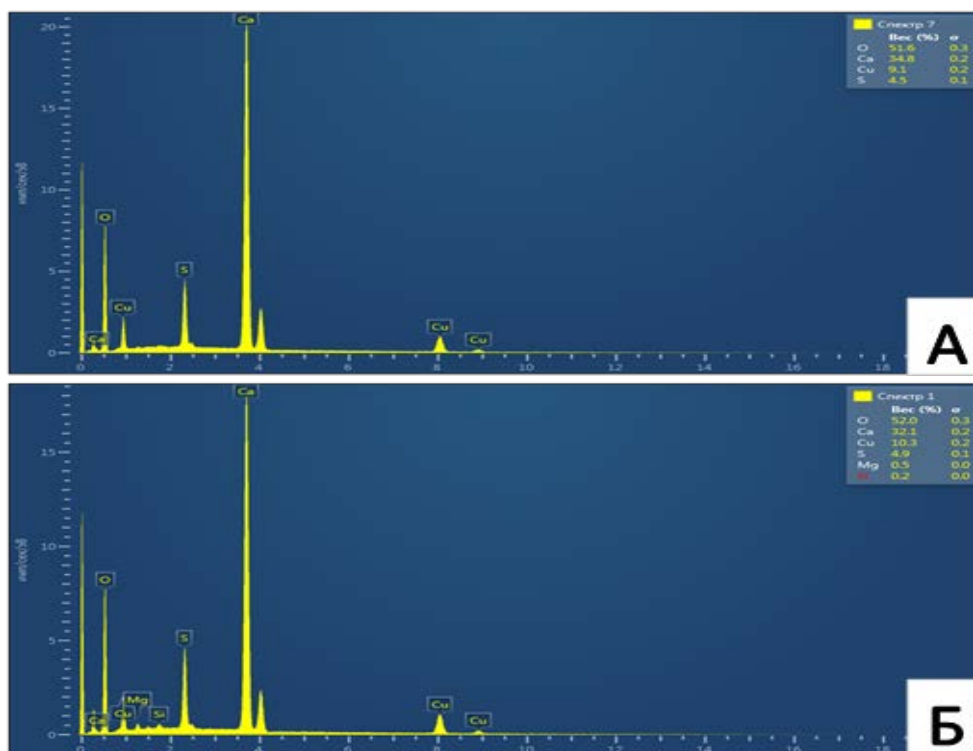


Рисунок 3.2 — Результаты рентгенофлуоресцентного элементного анализа препаратов: А — «Купрал», Б — «Купродент»

3.1.3 Сканирующая электронная микроскопия препаратов гидроксокупрата кальция в виде суспензий с дистиллированной водой. «Купродент»

При разведении препарата «Купродент» дистиллированной водой наблюдались изменения в структуре получаемых агрегатов частиц. На рисунке 3.3 представлена электронная сканирующая микроскопия ГКК (тетрагидрокси-медь-кислого кальция $\text{CaCu}(\text{OH})_4$) в дистиллированной воде.

Из рисунка 3.3А видно, что средний размер наблюдаемых агрегатов частиц находится в интервале от 150 нм до 250 нм. Микрофотографии демонстрируют, что внутри агрегатов между наночастицами установился устойчивый диффузионный контакт, в большинстве случаев происходит слияние отдельных частиц ГКК.

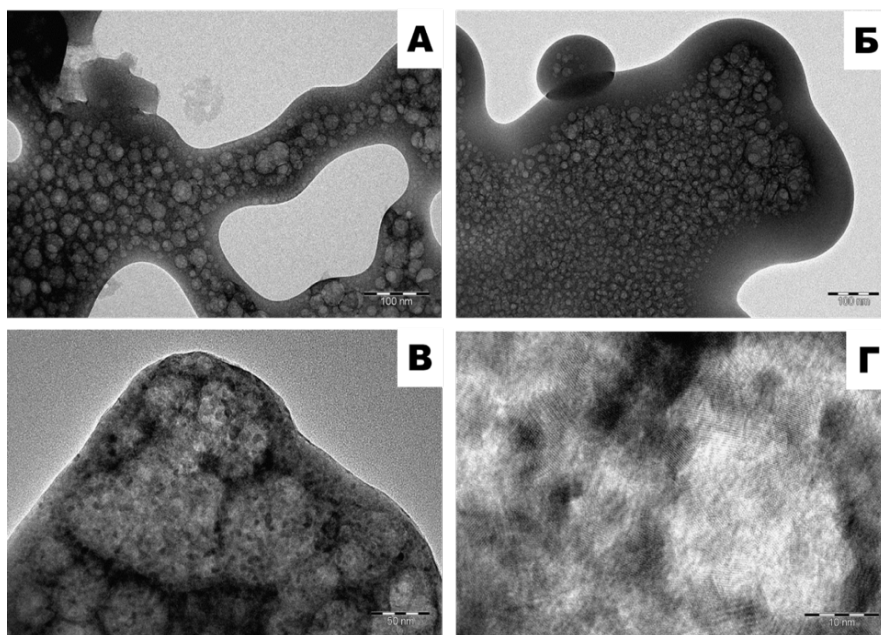


Рисунок 3.3 — Микрофотографии ПЭМ суспензии препарата «Купродент», разведенной дистиллированной водой при увеличении: А, Б — $\times 100$ нм; В — $\times 50$ нм; Г — $\times 10$ нм

Такая значительная агрегация возникла, по-видимому, из-за того, что в ходе подготовки образцов произошло полное испарение не связанной дисперсной фазой дисперсионной среды (дистиллированной воды). В результате исчезновения гидратных оболочек произошла концентрационная коалесценция наночастиц ГКК.

Из рисунка 3.3Б видно, что вокруг кристаллической фазы ГКК на границе с подложкой наблюдается характерный однородный слой некристаллической фазы толщиной до 100 нм. Скорее всего, он состоит из адсорбированной в кристаллогидратах воды, сконцентрированной вокруг скопления наночастиц.

Из рисунка 3.3В видно, что крупные агрегаты кристаллогидратных наночастиц ГКК состоят из более мелких наночастиц со средним размером от 5 нм до 10 нм. Эти наночастицы представлены как отдельными частицами ГКК, так и агрегатами частиц с возникшими коагуляционными и частично диффузионными контактами. О чем свидетельствует наложение кристаллических решеток различных частиц друг на друга, наблюдаемое на рисунке 3.3Г.

3.1.4 Сканирующая электронная микроскопия препаратов гидроксокупрата кальция в виде суспензий с дистиллированной водой. «Купрал»

В свою очередь «Купрал», при разведении дистиллированной водой, демонстрировал образование преимущественно линейных агрегатов наноразмерных частиц с точечными диффузионными контактами. Сами микрочастицы состояли из более мелких частиц кристаллогидратов оксида меди (II) и оксида кальция диаметром приблизительно 10 нм. Наружного слоя некристаллической фазы не наблюдалось — в темнопольном изображении частицы «Купрала» выглядели как однородно прозрачные. На рисунке 3.4 представлены агрегаты частиц «Купрала» в водной суспензии. На поверхности пленки из поливинилформалия (рисунок 3.4А) после нанесения суспензии «Купрала», приготовленной на дистиллированной воде, произошла адгезия 3 агрегатов частиц ГКК. Каждый агрегат (рисунок 3.4Б, В) состоит из нескольких десятков сферических частиц ГКК размером от 200 до 900 нм. Основное количество частиц находится в интервале от 200 до 400 нм. Агрегаты представлены линейными цепочками наночастиц, между которыми устанавливается устойчивый диффузионный контакт разной степени, что находится в прямой корреляции со временем получения ГКК. В темнопольном изображении (рисунок 3.4Г) частицы «Купрала» достаточно прозрачны (светлое изображение частиц). Скорее всего, это связано с тем, что они представляют из себя кристаллогидраты оксида меди (II) и оксида кальция.

Сами частицы «Купрала» (рисунок 3.5А) состоят из более мелких частиц кристаллогидратов оксида меди (II) и оксида кальция размером около 10 нм. Достаточно кратковременное воздействие электронного пучка на частицы ГКК приводит к росту частиц кристаллогидратов оксида меди (II) и оксида кальция в несколько раз до размеров 50–70 нм.

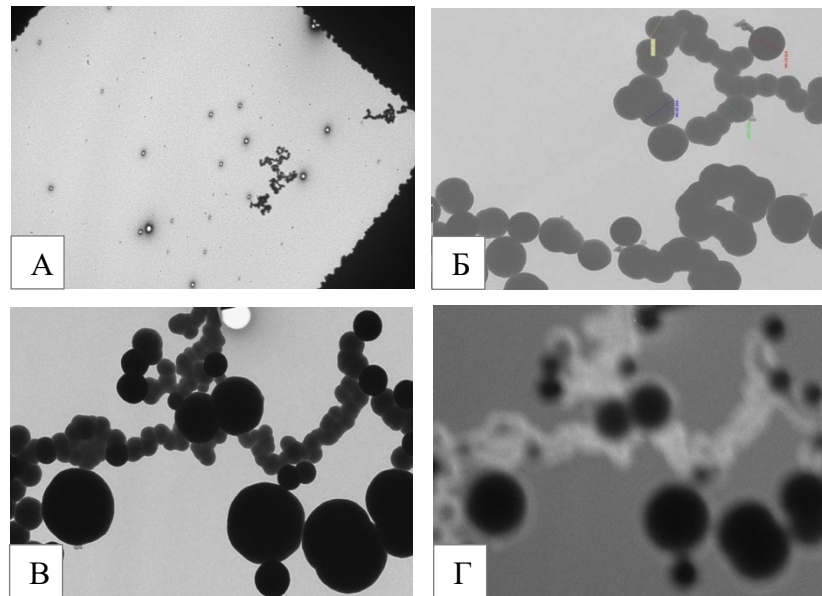


Рисунок 3.4 — Агрегаты частиц «Купрала» в водной суспензии при разном увеличении: А — $\times 20$ нм; Б, В, Г — $\times 1$ мкм

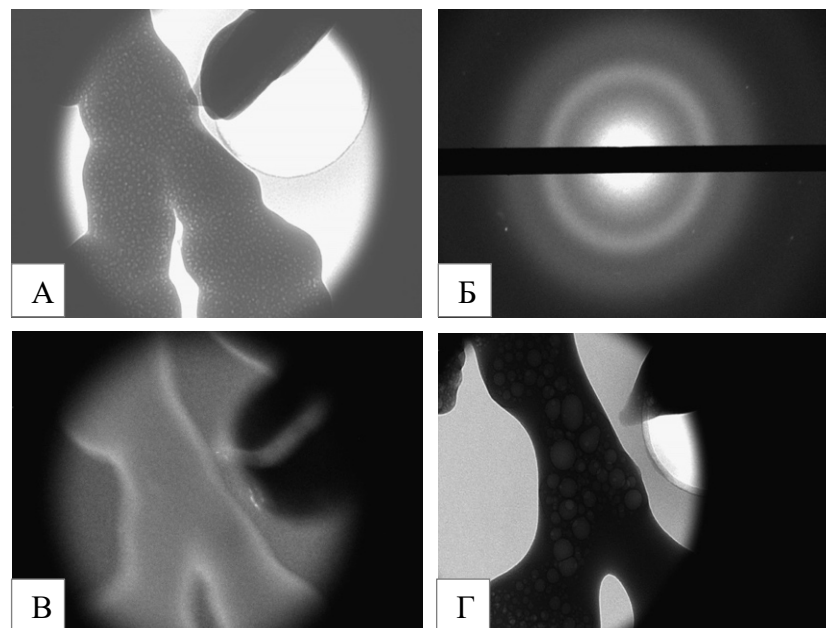


Рисунок 3.5 — Агрегаты частиц «Купрала» в водной суспензии в светопольном и темнопольном изображениях, увеличение: А, В, Г — $\times 200$ нм; Б — $\times 20$ мкм

Данный факт подтверждает наше предположение о химической природе частиц ГКК. Локальный электронный нагрев частиц «Купрала» приводит к их росту за счет коалесценции соседних частиц (рисунок 3.5Г, 3.6А). Отдельно в суспензии «Купрала» (рисунок 3.7) встречаются агрегированные частицы, представленные без кристаллогидратов оксида меди (II) и оксида кальция. Агрегированные части-

цы (рисунок 3.7Б, Г) могут иметь неправильную форму и состоят из более мелких частиц размером от 3 нм до 5 нм. При этом частицы оксидов металлов представлены кристаллической и аморфной фазами.

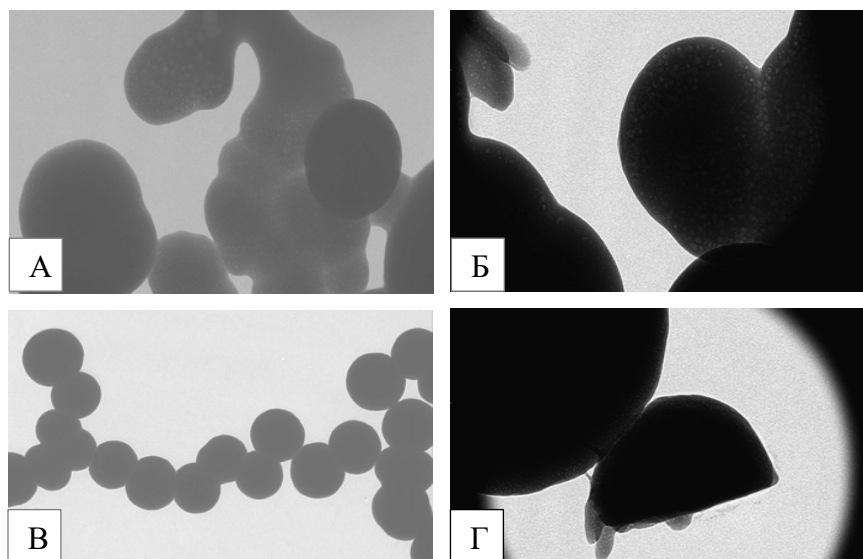


Рисунок 3.6 — Агрегаты частиц «Купрала» после воздействия электронного пучка, увеличение: А, Б, Г — $\times 200$ нм; В — $\times 1$ мкм

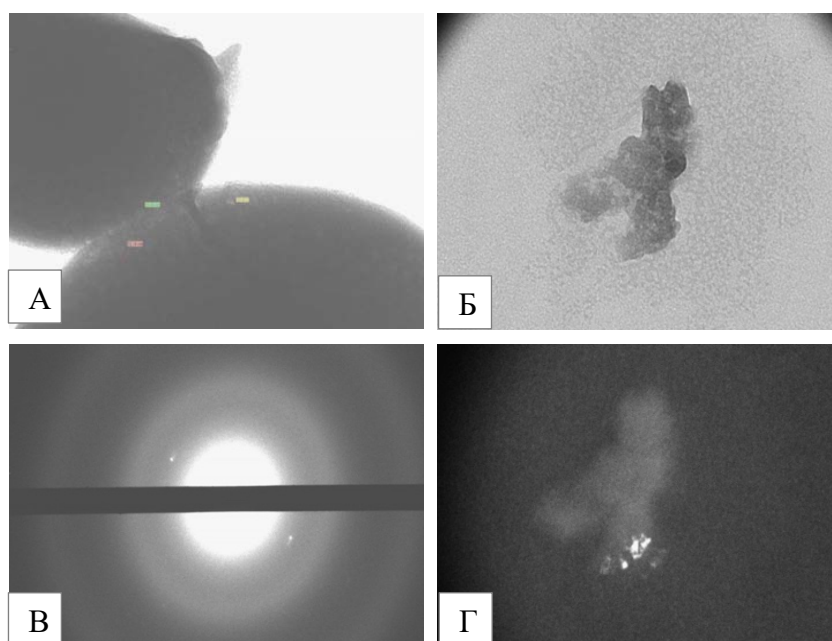


Рисунок 3.7 — Размеры частиц «Купрала» в его агрегатах после воздействия электронного пучка, увеличение: А — $\times 100$ нм; Б, Г — $\times 200$ нм; В — 20 мкм

3.1.5 Сканирующая электронная микроскопия препаратов гидроксикупрата кальция в виде суспензий с добавлением гидрозолей наночастиц серебра — «Купродент», «Купрал»

В случае если проводится разведение суспензий ГКК «Купродента» и «Купрала» гидрозолею серебра, происходит разрушение крупных кристаллогидратов ГКК (рисунок 3.8А, 3.9). В результате образуются более мелкие комплексы наночастиц со средним размером от 20 до 50 нм (рисунок 3.8Б).

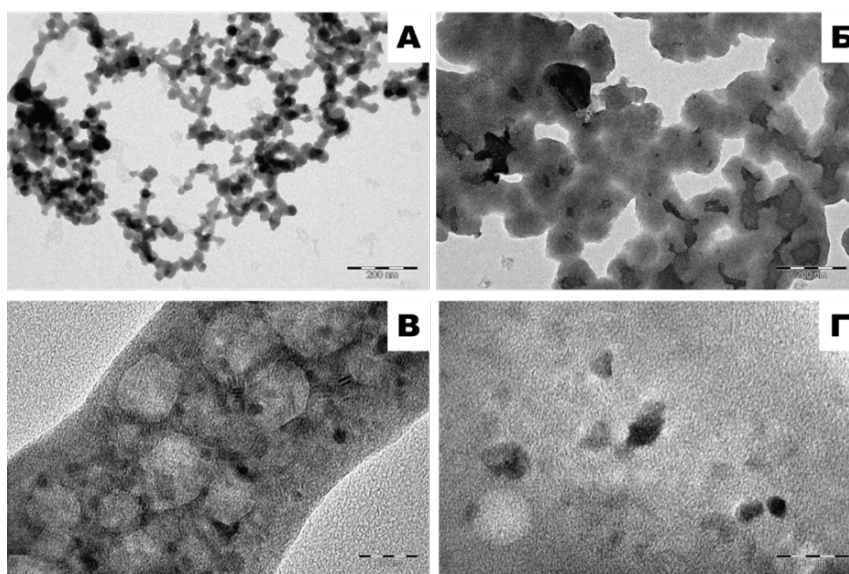


Рисунок 3.8 — Микрофотографии ПЭМ суспензии «Купродент», разведенной гидрозолею наночастиц серебра. Происходит уменьшение размера кристаллогидратов ГКК от 50 до 20 нм, увеличение: А, Б — $\times 200$ нм; В, Г — 20 нм

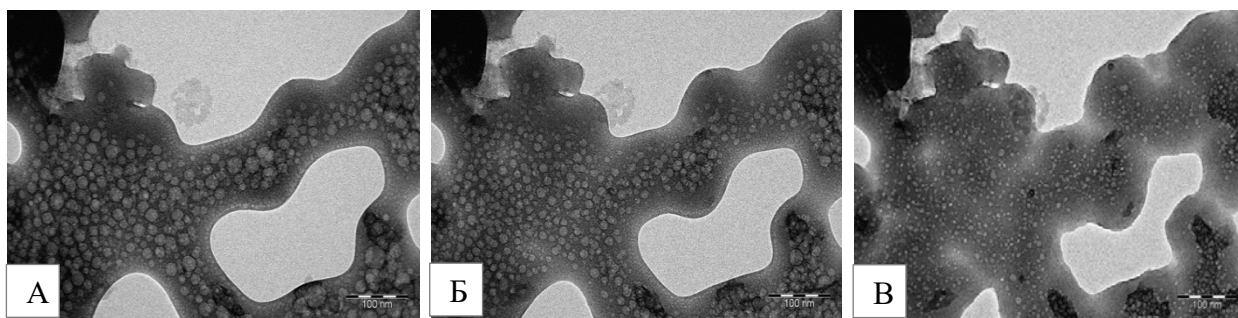


Рисунок 3.9 — Микрофотографии ПЭМ суспензии «Купрал», разведенной гидрозолею наночастиц серебра. Визуализируется уменьшение кристаллогидратов ГКК от 50 до 20 нм, увеличение $\times 100$ нм

Большее увеличение показывает (рисунок 3.8В, Г), что основное количество частиц дисперсной фазы ГКК при разведении гидрозолем серебра высвобождается из кристаллогидратной оболочки. Скорее всего, это явление связано с тем, что наночастицы серебра (0,5–2 нм), являясь высокоэнергетическими, адсорбируются на поверхности частиц ГКК.

Так как наночастицы серебра окружены кластерами атомов серебра, то на границе с диполями молекул воды гидратных оболочек происходит падение энергетического потенциала, что приводит к увеличению диффузионной подвижности наночастиц ГКК. По сути, гидрозоль серебра проявляет свойства раствора поверхностно-активного вещества (ПАВ), который модифицирует поверхность частиц ГКК, проявляя себя пептизатором.

3.1.6 Сканирующая электронная микроскопия препаратов гидроксокупрата кальция в виде суспензий с добавлением гидрозолей наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II) — «Купродент»

На рисунке 3.10 представлены микрофотографии суспензии «Купродента», в гидрозоле наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II). На рисунке 3.10 видно, что, как и в случае приготовления суспензии в гидрозоле наночастиц меди и ее оксидов, наблюдается снижение размеров наночастиц кристаллогидратов и высвобождение отдельных наночастиц ГКК непосредственно из кристаллогидратной оболочки. Если сфокусировать электронный пучок на конкретном участке поверхности образца, то в результате термического нагрева происходит коалесценция кристаллогидратов, приводящая к росту наблюдаемых наночастиц. Дальнейший нагрев дисперсной фазы приводит к полному испарению воды кристаллогидратов, коагуляции частиц ГКК и снижению их потенциальной диффузионной подвижности.

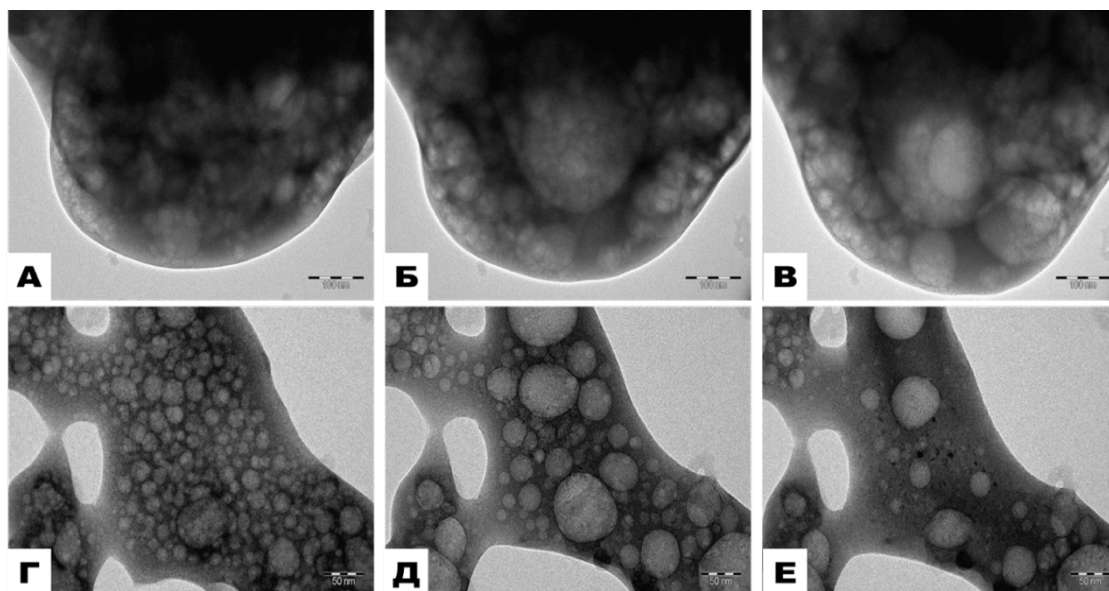


Рисунок 3.10 — Микрофотографии комплекса препаратов: «Купродент», гидрозоль наночастиц серебра, после воздействия электронного пучка, увеличение: А, Б, В — $\times 100$ нм; Г, Д, Е — $\times 50$ нм

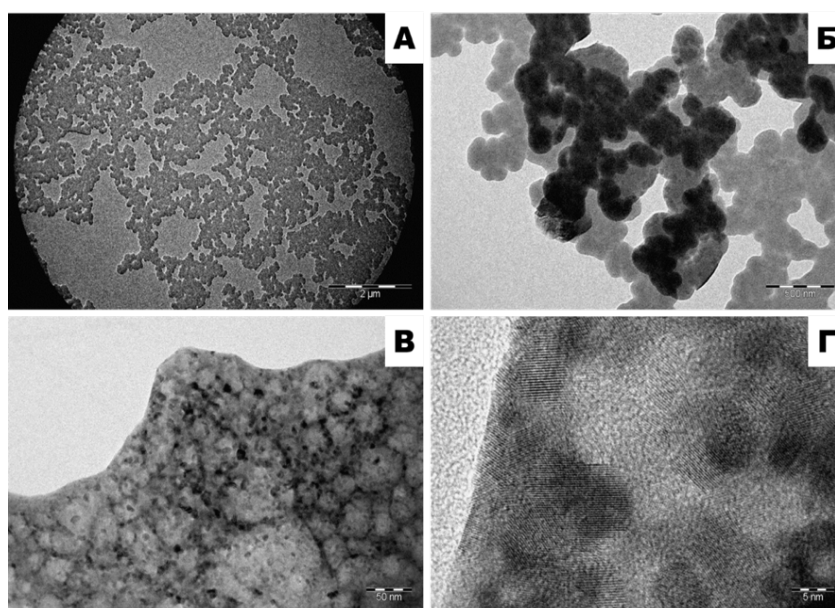


Рисунок 3.11 — Микрофотографии комплекса препаратов: «Купродент», гидрозоль меди, оксида меди (I), оксид меди (II), увеличение: А — $\times 2$ мкм, Б — $\times 500$ нм; В — $\times 50$ нм; Г — $\times 5$ нм

Рисунки 3.11А, Б демонстрируют, что в случае разведения гидрозоле меди и её оксидов количество высвободившихся наночастиц ГКК в единице объема несколько больше, чем при использовании гидрозоля серебра.

По-видимому, это связано, с большим химическим сродством дисперсной фазы гидрозоля меди, оксида меди (I), оксида меди (II) к ГКК. Как и в случае с серебром, адгезия наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II) приводит к разрушению кристаллогидратной оболочки вокруг наночастиц ГКК и повышению их диффузионной подвижности.

По-видимому, нанодисперсная фракция меди, оксида меди (I), оксида меди (II) концентрируется в фазе кристаллогидратной воды, снижая при этом взаимодействие между диполями воды и наночастицами ГКК (рисунок 3.11).

Так же на рисунке 3.12 можно увидеть различные участки поверхности образцов «Купродента», легированного наночастицами меди, оксида меди (I), оксида меди (II). Нагрев электронным пучком приводит, как и в случае применения гидрозоля серебра, к испарению кристаллогидратной воды и агрегации наночастиц ГКК с установлением устойчивых диффузионных контактов между частицами.

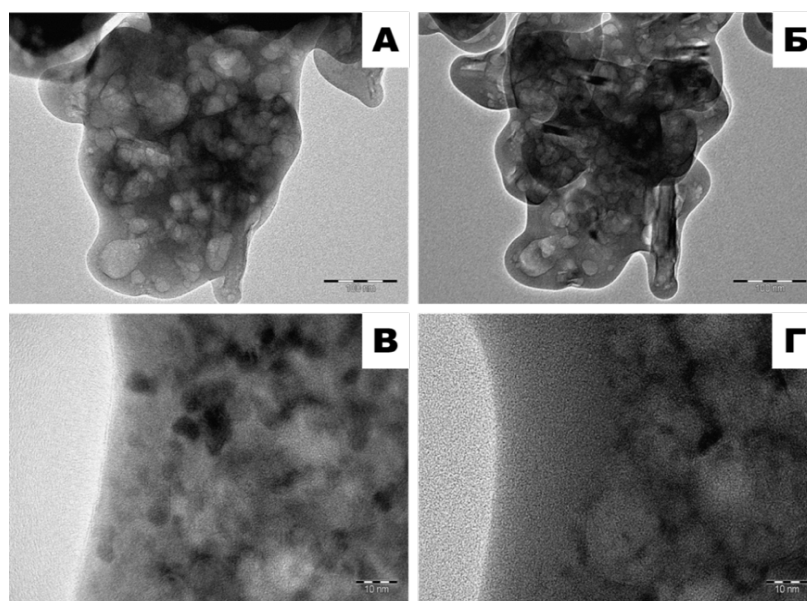


Рисунок 3.12 — Микрофотографии комплекса препаратов: «Купродент», гидрозоль наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II) до и после воздействия электронного пучка, увеличение: А, Б — $\times 100$ нм; В, Г — 10 нм

3.1.7 Сканирующая электронная микроскопия препаратов гидрокупрата кальция в виде суспензий с добавлением гидрозолей наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II) — «Купрал»

В случае использования гидрозоля меди, оксида меди (II) при разведении «Купрала» (рисунок 3.13А) картина осаждения частиц оксидов меди (II) и оксида кальция на поверхность пленки из поливинилформала меняется полностью. Количество осажденных частиц на полимерную пленку увеличилось более чем на порядок. Это связано с повышением адгезии частиц оксидов меди (II) и оксида кальция, что можно объяснить активной адагуляцией наночастиц меди, оксида меди (II) со значительно более крупными частицами оксидов меди (II) и оксида кальция.

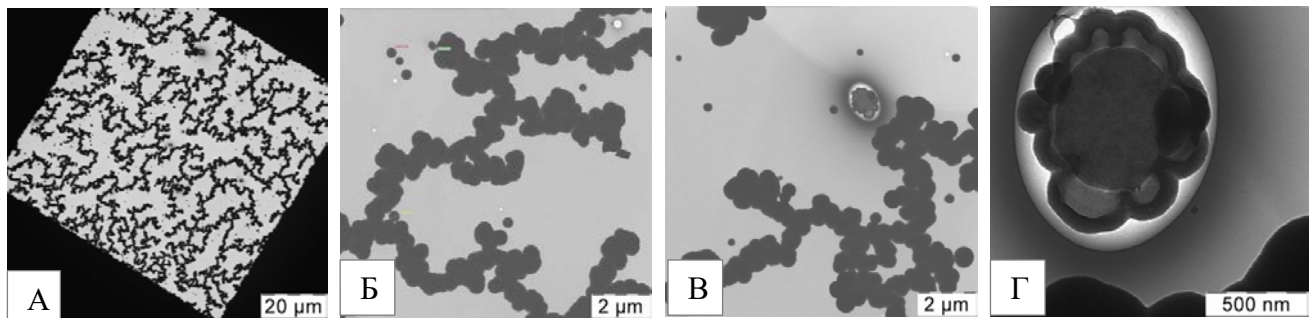


Рисунок 3.13 — Микрофотографии комплекса препаратов: гидрозоль меди, оксид меди (II) и «Купрал», увеличение: А — $\times 20$ мкм; Б, В — $\times 2$ мкм; Г — $\times 500$ нм

Так как наночастицы меди и оксида меди (II) со средним размером от 1 до 3 нм являются высокоэнергетическими, а в полимерной молекуле поливинилформала содержится кислород, который придает полярность некоторым участкам полимерной молекуле, то адгезия и смачиваемость «Купрала» к пленке значительно возрастает.

Кроме того, из рисунков 3.13Б, В и Г видно, что количество частиц «Купрала» в одной флоккуле возрастает и степень контакта между частицами тоже. Из рисунка 3.14 видно, что наночастицы меди и оксида меди (II) проникают внутрь кристаллогидратов оксидов меди (II) и оксида кальция поверхностных слоев частиц «Купрала», тем самым увеличивая кристалличность и плотность металлической составляющей.

Причем, воздействие электронного пучка уже не приводит к слиянию жидких кристаллогидратов, как в случае обычной воды, значит количество жидкой фазы значительно снижается или просто отсутствует. Важным является тот факт, что наночастицы меди и оксида меди (II) концентрируются внутри частиц ГКК, практически не укрупняясь (рисунок 3.14).

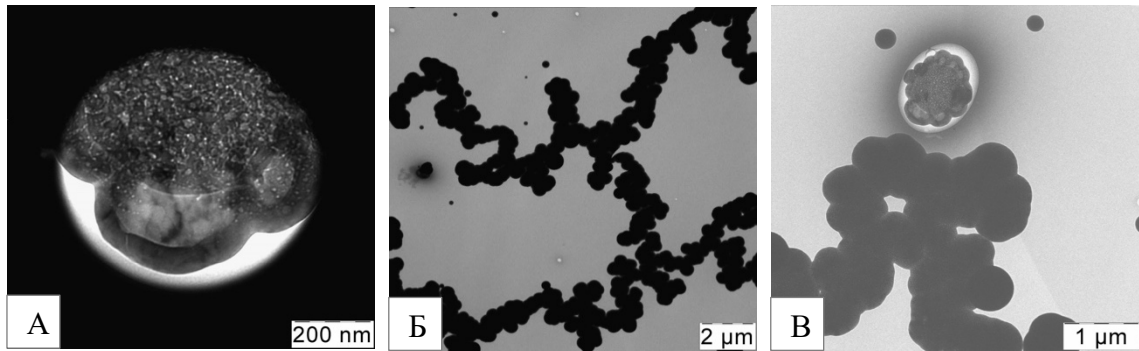


Рисунок 3.14 — Фотографии смесового гидрозоля меди, оксида меди (II) и «Купрала» в светолопольном и темнопольном изображении, увеличение:

А — $\times 200$ нм; Б — $\times 2$ мкм; В — $\times 1$ мкм

Не менее важным является наличие «свободных», не участвующих в агрегации наночастиц меди и оксида меди (II), т.е. гарантировано обеспечивающих антибактериальный эффект в дентинных канальцах (рисунок 3.15).

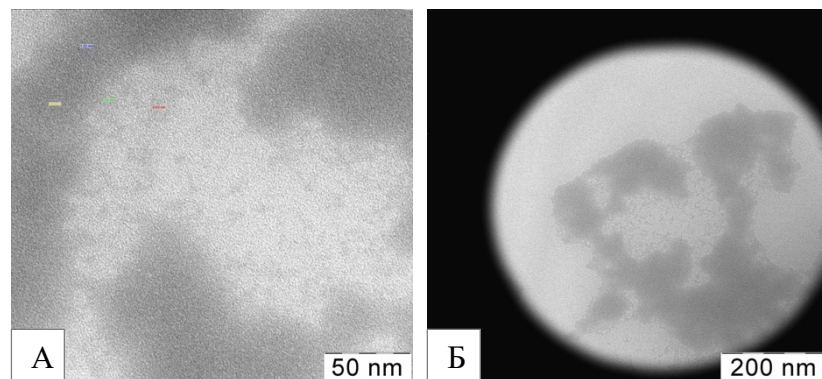


Рисунок 3.15 — Электронные фотографии наночастиц меди и оксида меди (II) в его гидрозоле, увеличение:

А — $\times 50$ нм; Б — $\times 200$ нм

Резюме к подглаве 3.1

Результаты просвечивающей электронной микроскопии препаратов «Купродент» и «Купрал» показали, что «Купрал» имел бóльшую дисперсность по сравнению с препаратом «Купродент», и эти различия были статистически значимы.

При разведении обоих препаратов дистиллированной водой также наблюдаются различия в структуре получаемых агрегатов частиц. Так, внутри агрегатов «Купродента» между наночастицами установился устойчивый диффузионный контакт, в большинстве случаев происходит слияние отдельных частиц ГКК. Вокруг кристаллической фазы ГКК на границе с подложкой наблюдался характерный однородный слой некристаллической фазы толщиной до 100 нм. В свою очередь, «Купрал» демонстрировал образование преимущественно линейных агрегатов наноразмерных частиц с точечными диффузионными контактами. Наружного слоя некристаллической фазы не наблюдалось — в темнопольном изображении частицы «Купрала» выглядели как однородно прозрачные.

В случае разведения суспензий гидрозолей серебра, происходит разрушение крупных кристаллогидратов ГКК до размеров от 20 до 50 нм, подвижность частиц ГКК увеличивается, так как гидрозоль серебра проявляет свойства поверхностно-активного вещества и модифицирует поверхность частиц ГКК, как пептизатор.

При разведении препаратов ГКК гидрозолями меди и оксида меди (I, II) наблюдается уменьшение размеров наночастиц кристаллогидратов до 10 нм и высвобождение отдельных наночастиц ГКК непосредственно из кристаллогидратной оболочки. Количество высвободившихся наночастиц ГКК в единице объема больше, чем при использовании воды или гидрозоля серебра. Наличие «свободных», не участвующих в агрегации наночастиц меди и оксида меди (II) также выше, что гарантированно способствует обеспечению пролонгированного антибактериального эффекта в дентинных каналах при лечении и профилактике рецидива кариеса.

3.2 Результаты клинико-лабораторного этапа исследований

3.2.1 Оценка наноимпрегнации дентинных канальцев

в экспериментальной лабораторной модели на удаленных зубах. Общие показатели

В лабораторной модели определяли следующие параметры эффективности импрегнации твердых тканей удаленных зубов: среднюю глубину проникновения частиц в дентин, их концентрацию, а также коэффициент диффузии (количественная характеристика скорости диффузии, равная количеству вещества, проходящего в единицу времени через участок единичной площади в результате теплового движения молекул при градиенте концентрации, равном единице) и скорость диффузии частиц (число молекул, продиффундировавших через единицу площади за единицу времени (секунду)).

Результаты исследования импрегнации ДК методами пассивной диффузии (ПД, 1-я группа) и методом гальванофореза (ГФ, 2-я группа) показали, что при ПД средняя концентрация частиц меди (Cu) в ДК (рисунок 3.16) составила 3,8 % [1,51; 5,43], а при ГФ — 0,7 % [0,32; 1,22].

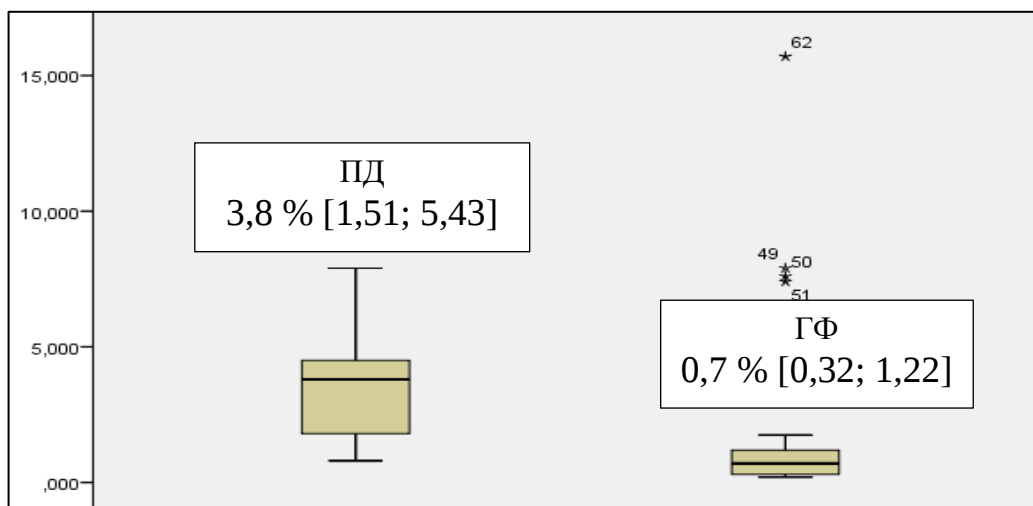


Рисунок 3.16 — Среднее содержание меди в ДК в зависимости от метода импрегнации (ПД — пассивная импрегнация, ГФ — гальванофорез)

При анализе глубины проникновения высокодисперсных частиц меди в толщу околопульпарного дентина было выявлено, что при лечении зубов методом

ПД эта величина в среднем составила 8,0 мкм [4,24; 14,03], а при лечении методом ГФ — 7,0 мкм [5,43; 13,01].

Средний коэффициент диффузии частиц меди в дентин в 1 группе исследования (ПД) составил 4,03 мкм²/сутки [0,422; 109,244], во 2 группе исследования (ГФ) он составил 4,57 мкм²/сутки [1,414; 12,252].

Средняя скорость диффузии препаратов ГKK в дентин при лечении кариеса зубов методом пассивной импрегнации составила 0,73 мкм/сутки [0,413; 52,061], а при лечении зуба методом гальванофореза — 1,21 мкм/сутки [0,660; 5,800].

По концентрации высокодисперсных частиц меди в дентинных канальцах группы статистически отличались между собой ($p = 0,001$). По глубине проникновения, показателю коэффициента и скорости диффузии высокодисперсных частиц меди в дентинные канальцы, экспозиции лекарственных препаратов ГKK в кариозной полости группы статистически не отличались между собой (таблица 3.1).

Таблица 3.1 — Результаты оценки показателей импрегнации дентина методами пассивной диффузии и гальванофореза, общие показатели

Показатели	Единицы измерения	Группа		p
		ПД	ГФ	
		1-я	2-я	
Содержание меди в ДК	%	3,8 [1,51; 5,43]	0,7 [0,32; 1,22]	< 0,001
Глубина проникновения меди в ДК	мкм	8,0 [4,24; 14,03]	7,0 [5,43; 13,01]	> 0,05
Коэффициент диффузии (D)	мм ² /сутки	4,03 [0,42; 109,244]	4,57 [1,414; 12,252]	< 0,001
Скорость диффузии (v)	мм/сутки	0,73 [0,413; 52,061]	1,21 [0,660; 5,800]	< 0,001

3.2.2 Оценка наноимпрегнации дентинных канальцев в экспериментальной лабораторной модели на удаленных зубах с применением метода гальванофореза и препарата «Купродент»

Анализ показателей, полученных при применении препарата ГKK «Купродент» показал, что среднее содержание частиц меди составило 0,8 % [0,37; 1,22], а средняя величина глубины проникновения частиц в дентин — 6,05 мкм [4,851; 10,900], коэффициент диффузии в среднем составил 5,54 мкм²/сутки [2,283; 7,344], скорость диффузии — 1,38 мкм/сутки [0,852; 5,000] (рисунок 3.17).

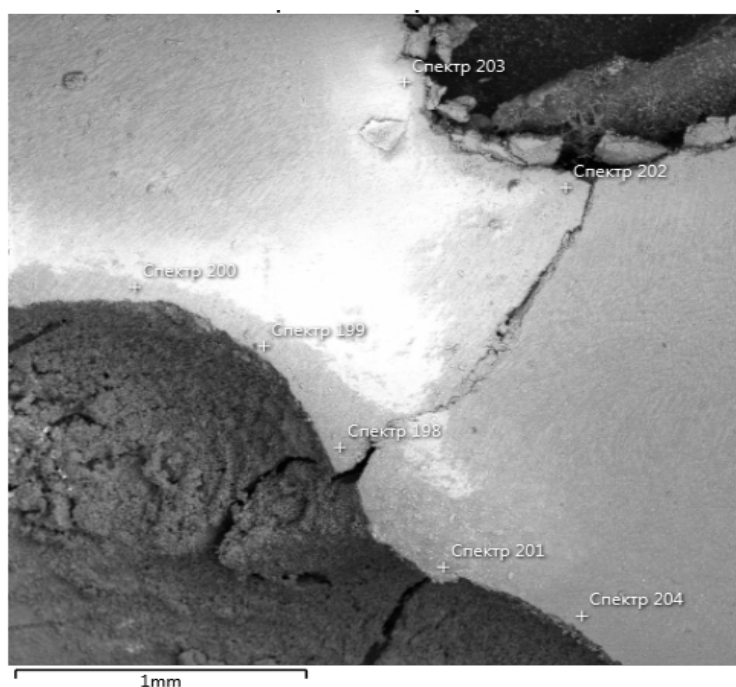


Рисунок 3.17 — Результаты просвечивающей электронной микроскопии при изучении импрегнации дентина препаратом «Купродент»

При проведении гальванофореза *водной суспензии* препарата «Купродент» в течение 1 суток наблюдали минимальное содержание наночастиц меди на глубине $1,6 \pm 0,05$ мкм, которое составило $0,3 \pm 0,06$ % от исходного количества. Коэффициент диффузии (D) в среднем был равен $0,43 \pm 0,08$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) составила $1,6 \pm 0,04$ мкм/сутки (рисунок 3.18).

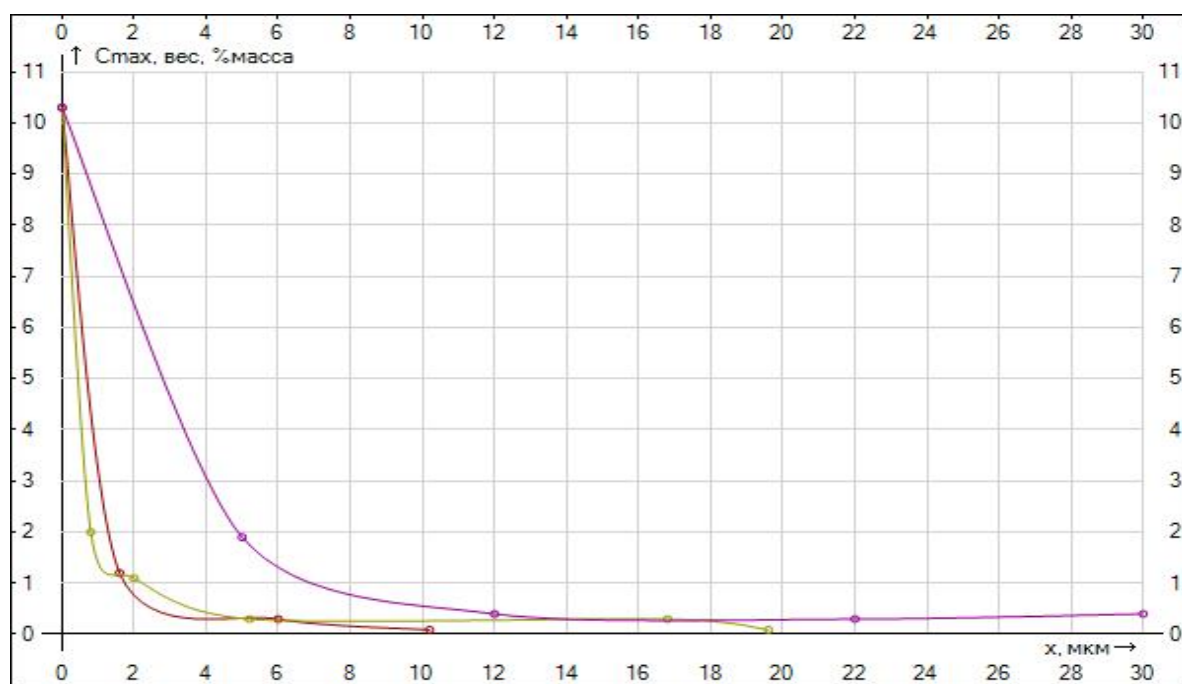


Рисунок 3.18 — График зависимости концентрации частиц меди, глубины проникновения препарата в околопульпарный дентин и времени экспозиции. «Купрал», ГФ, водная паста: красный — 1 сутки, желтый — 14 суток, фиолетовый — 30 суток

При гальванофорезе в течение 1 суток препарата «Купродент», *разведенного гидрозоле наночастиц меди и оксида меди (II)*, показатели отличались. Максимальная массовая концентрация меди на глубине $6,2 \pm 0,28$ мкм составляла $1,7 \pm 0,09$ %, что в 6 раз выше, чем в предыдущем случае. Коэффициент диффузии (D) в среднем равен $6,41 \pm 0,3$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) составила $6,2 \pm 0,04$ мкм/сутки.

При гальванофорезе препарата «Купродент», *разведенного гидрозоле наночастиц серебра (Ag)*, в течение 1 суток максимальная массовая концентрация меди на расстоянии $2,3 \pm 0,05$ мкм от границы исследования составляла $1,3 \pm 0,06$ % (рисунок 3.19). При этом максимальная глубина проникновения частиц меди составила $5,8 \pm 0,22$ мкм: её концентрация в данной точке наблюдения составила $1,2 \pm 0,09$ %. Коэффициент диффузии (D) в среднем был равен $3,2 \pm 0,07$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) составила $1,8 \pm 0,4$ мкм/сутки.

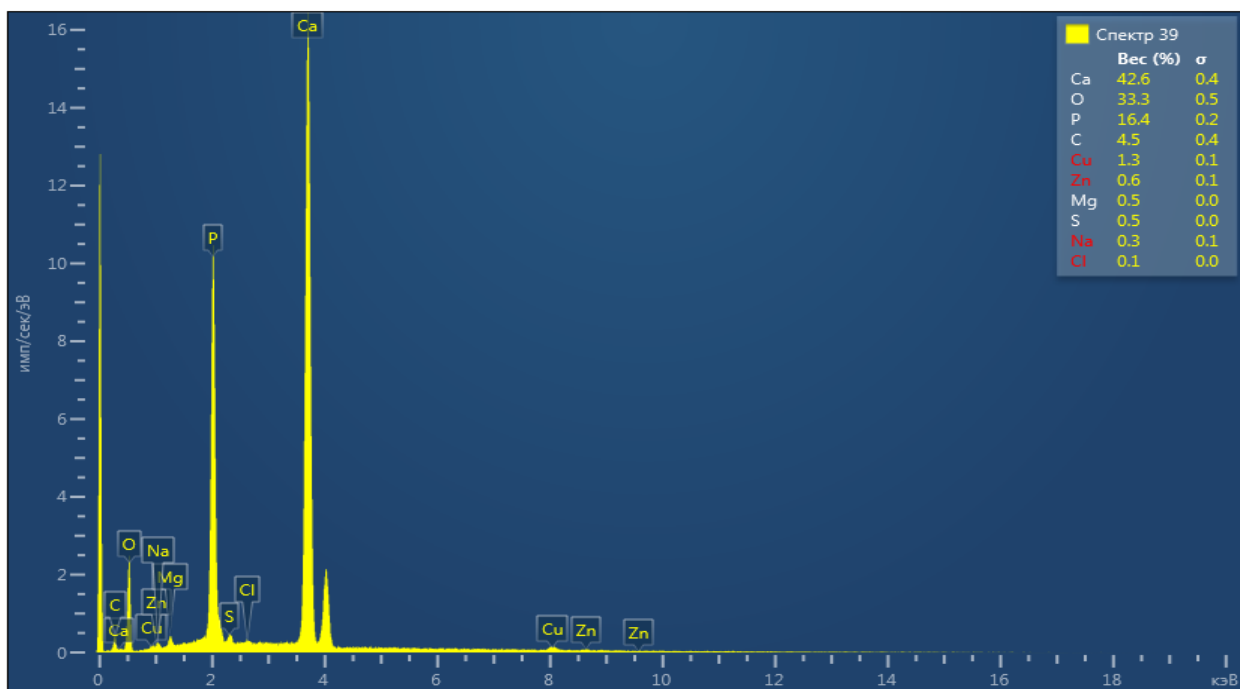


Рисунок 3.19 — Результаты рентгенофлуоресцентного элементного анализа дентина зуба, «Купродент», наночастицы серебра, ГФ, 14 суток

При проведении гальванофореза *водной пасты* «Купродент» в течение 14 суток максимальная концентрация частиц меди ($1,2 \pm 0,62$ %) была зарегистрирована на глубине $0,8 \pm 0,02$ мкм, а распространение данных частиц в концентрации $0,3 \pm 0,06$ % было зафиксировано на глубине $2,4 \pm 0,09$ мкм. Коэффициент диффузии (D) составил $3,2 \pm 0,03$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) — $1,0 \pm 0,01$ мкм/сутки.

При проведении гальванофореза пасты «Купродент», *разведенной гидрозо-лем наночастиц меди и оксида меди (II)*, в течение 14 суток, максимальная концентрация частиц меди ($2 \pm 0,3$ %) была зарегистрирована на глубине 2 мкм. Распространение частиц препарата достигало $20 \pm 0,30$ мкм в концентрации $0,3 \pm 0,04$ %. Коэффициент диффузии (D) составил $1,06 \pm 0,4$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) — $0,6 \pm 0,02$ мкм/сутки.

При проведении гальванофореза пасты «Купродент», *разведенной гидрозо-лем наночастиц серебра*, в течение 14 суток, максимальная концентрация частиц меди в количестве $1,4 \pm 0,05$ % отмечалась на глубине $4 \pm 0,07$ мкм. В свою очередь, максимальный уровень распространения частиц в концентрации $0,4 \pm 0,03$ % был зафиксирован на глубине $16 \pm 0,31$ мкм. Коэффициент диффузии (D) составил

$1,3 \pm 0,3$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) — $0,6 \pm 0,03$ мкм/сутки. На рисунке 3.20 приведена зависимость показателя содержания наночастиц меди в дентине зубов при проведении гальванофореза препарата ГКК «Купродент» в течение 14 суток.

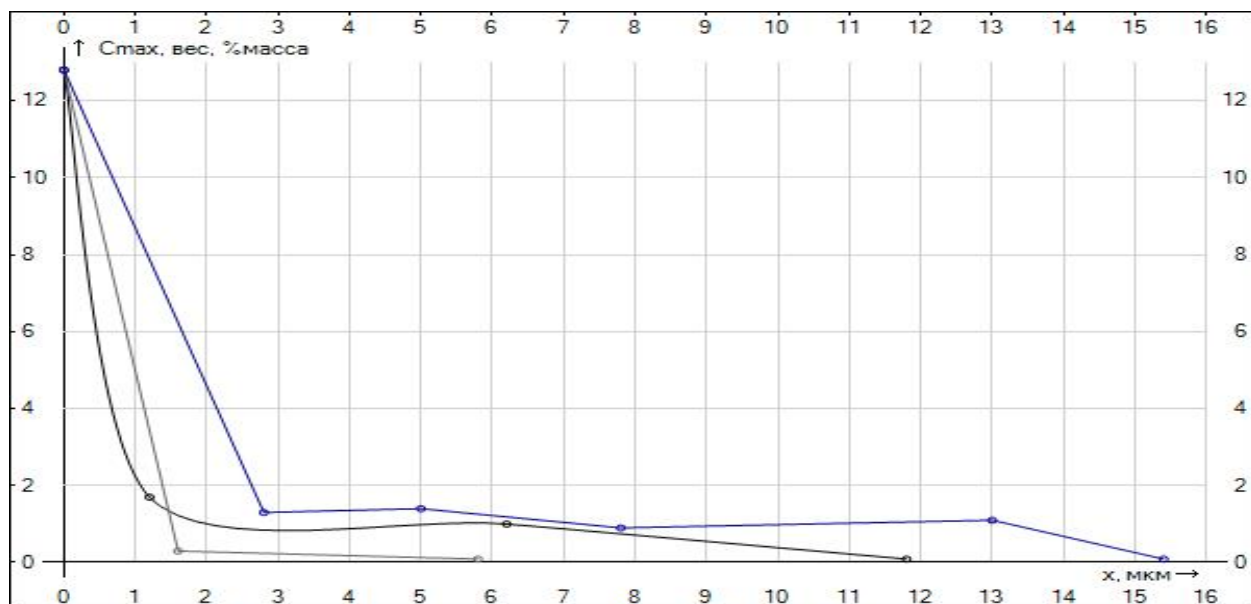


Рисунок 3.20 — График зависимости концентрации частиц меди, глубины проникновения препарата в околопульпарный дентин и времени экспозиции. «Купродент», ГФ, 14 суток: серый — водный раствор, черный — с наночастицами серебра, синий — с наночастицами меди и оксида меди (II)

При проведении гальванофореза водной пасты «Купродент» в течение 30 суток максимальная концентрация высокодисперсных частиц Cu составила $0,2 \pm 0,01$ % на глубине $1 \pm 0,02$ мкм, при средней концентрации $0,2 \pm 0,1$ %. Максимальная глубина проникновения и визуализация наночастиц Cu в количестве $0,2 \pm 0,02$ % составила $3 \pm 0,14$ мкм. Коэффициент диффузии (D) в среднем составил $1,8 \pm 0,7$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) — $0,4 \pm 0,64$ мкм/сутки.

При проведении гальванофореза пасты «Купродент» в течение 30 суток, *разведённой гидрозоле наночастиц меди и оксида меди (II)*, максимальная концентрация частиц Cu составила $2,0 \pm 0,32$ % на глубине $1 \pm 0,03$ мкм, при средней концентрации $0,3 \pm 0,01$ %. Максимальная глубина проникновения и визуализация высокодисперсных частиц Cu в количестве $0,3 \pm 0,03$ % в данном образце составила $30 \pm 0,37$ мкм. Коэффициент диффузии (D) в образце составил $2,1 \pm 0,07$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) — $0,4 \pm 0,05$ мкм/сутки. Данные приведены в таблицах 3.2 и 3.3.

Таблица 3.2 — Показатели глубины импрегнации ГКК по содержанию меди в спилах дентина зубов при разной длительности гальванофореза ($M \pm m$, p , $\mu\text{км}$)

Длительность гальванофореза	ГКК водная суспензия (1)			Купрал P_{1-2}	Купродент P_{1-3}	ГКК + гидрозоли Cu, CuO (2)			Купрал P_{2-3}	Купродент P_{2-3}	ГКК + гидрозоль Ag (3)			Купрал P_{1-3}	Купродент P_{1-3}
	Купрал	p	Купродент			Купрал	p	Купродент			Купрал	p	Купродент		
1 сутки	$6,0 \pm 0,17$	$< 0,001$	$1,6 \pm 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$	$10,0 \pm 0,23$	$< 0,001$	$6,2 \pm 0,28$	$< 0,001$	$> 0,05$	$2,4 \pm 0,08$	$< 0,001$	$5,8 \pm 0,22$	$< 0,001$	$< 0,001$
P_{1-14}	$< 0,001$		$< 0,001$	-		$< 0,001$	-	$< 0,001$	-		$< 0,001$	-	$< 0,001$	-	
P_{1-30}	$< 0,001$		$< 0,001$			$< 0,001$		$< 0,001$			$< 0,001$		$< 0,001$		
14 суток	$16,8 \pm 0,23$	$< 0,001$	$2,4 \pm 0,09$	$< 0,001$	$< 0,001$	$12,0 \pm 0,27$	$< 0,001$	$20,0 \pm 0,30$	$< 0,001$	$< 0,001$	$5,6 \pm 0,14$	$< 0,001$	$16,0 \pm 0,31$	$< 0,001$	$< 0,001$
P_{14-30}	$< 0,001$		$< 0,005$	-		$< 0,001$	-	$< 0,001$	-		$< 0,001$	-	$< 0,001$	-	
30 суток	$30,0 \pm 0,48$	$< 0,001$	$3,0 \pm 0,14$	$< 0,001$	$< 0,001$	$18,0 \pm 0,36$	$< 0,001$	$30,0 \pm 0,37$	$< 0,001$	$< 0,001$	$8,1 \pm 0,25$	$< 0,001$	$22,3 \pm 0,35$	$< 0,001$	$< 0,001$

Таблица 3.3 — Показатели содержания меди в спилах дентина зубов при разной длительности гальванофореза ГКК, $M \pm m$, p (%)

Длительность гальванофореза	ГКК водная суспензия (1)			Купрал P_{1-2}	Купродент P_{1-3}	ГКК + гидрозоли Cu, CuO (2)			Купрал P_{2-3}	Купродент P_{2-3}	ГКК + гидрозоль Ag (3)			Купрал P_{1-3}	Купродент P_{1-3}
	Купрал	p	Купродент			Купрал	p	Купродент			Купрал	p	Купродент		
1 сутки	$0,3 \pm 0,05$	$> 0,05$	$0,3 \pm 0,06$	$< 0,001$	$< 0,001$	$0,8 \pm 0,06$	$< 0,001$	$1,7 \pm 0,09$	$< 0,01$	$< 0,01$	$1,2 \pm 0,08$	$> 0,05$	$1,2 \pm 0,09$	$< 0,001$	$< 0,001$
P_{1-14}	$> 0,05$		$> 0,05$	-		$< 0,001$	-	$< 0,001$	-		$< 0,01$	-	$< 0,001$	-	
P_{1-30}	$> 0,05$		$> 0,05$			$< 0,001$		$< 0,001$			$< 0,001$		$< 0,001$		
14 суток	$0,3 \pm 0,04$	$> 0,05$	$0,3 \pm 0,06$	$< 0,01$	$> 0,05$	$0,5 \pm 0,03$	$< 0,01$	$0,3 \pm 0,04$	$< 0,001$	$> 0,05$	$0,8 \pm 0,05$	$< 0,001$	$0,4 \pm 0,03$	$< 0,001$	$> 0,05$
P_{14-30}	$> 0,05$		$> 0,05$	-		$< 0,001$	-	$> 0,05$	-		$< 0,001$	-	$< 0,001$	-	
30 суток	$0,4 \pm 0,03$	$< 0,001$	$0,2 \pm 0,02$	$> 0,05$	$< 0,05$	$0,3 \pm 0,03$	$> 0,05$	$0,3 \pm 0,03$	$> 0,05$	$> 0,05$	$0,3 \pm 0,03$	$> 0,05$	$0,2 \pm 0,02$	$> 0,05$	$> 0,05$

Анализ таблицы 3.2 показывает, что при проведении гальванофореза суспензией «Купрала» глубина его проникновения в дентин была заметно больше, чем у «Купродента». При длительности процедуры в 1 сутки различие составило 3,8 раза, при длительности 14 суток — 7 раз и при длительности 30 суток — 10 раз.

Совсем другим было соотношение средних показателей глубины проникновения в дентин комплексных препаратов ГКК с наночастицами металлов. Только в случае суточной процедуры гальванофореза «Купрала» превзошел по этому показателю «Купродент» — в 1,6 раза. Во всех остальных случаях различие имело обратную закономерность, то есть, глубина проникновения в дентин комплексного препарата с наночастицами у «Купродента» превышала таковую у «Купрала». В соединении с наночастицами меди и оксида меди: при длительности гальванофореза 14 или 30 суток — в среднем в 1,7 раза. В случае соединения с наночастицами серебра: при длительности гальванофореза 1 сутки — в 2,4 раза, при длительности 14 суток — в 2,9 раза и при длительности 30 суток — в 2,8 раза. Эта находка оказалась для нас неожиданной. Кроме того, при сравнении показателей с различной длительностью гальванофореза все различия между ними оказались статистически достоверны — с увеличением длительности процедуры увеличивалась и глубина проникновения препаратов в дентин зубов.

При знакомстве с данными, представленными в таблице 3.3, бросается в глаза то, что во многих случаях статистические различия между средними показателями оказались не достоверны. Только при длительности гальванофореза водных суспензий препаратов ГКК 30 суток различие по показателям отличалось в 2 раза в пользу «Купрала» ($p < 0,001$). При такой же длительности процедур применительно к комплексам ГКК и наночастиц металлов различий между средними величинами содержания меди в дентине между «Купралом» и «Купродентом» выявлено не было. Интересно, что гальванофорез водных суспензий препаратов ГКК с увеличением его длительности от 1 до 30 суток практически не влиял на содержание меди в дентине. Этого нельзя сказать о комплексе препаратов ГКК и наночастиц металлов. С увеличением длительности гальванофореза содержание меди в дентине в этих случаях статистически значимо уменьшалось. Такая неожиданная находка требует своего объяснения.

3.2.3 Оценка наноимпрегнации дентинных канальцев в экспериментальной лабораторной модели на удаленных зубах с применением метода гальванофореза и препарата «Купрал»

Анализ показателей наноимпрегнации дентина зубов препаратом «Купрал» показал, что средняя концентрация частиц меди составила 0,86 % [0,40; 2,60], средняя глубина проникновения — 8,66 мкм [5,60; 15,09], коэффициент диффузии — 3,33 мкм²/сутки [0,79; 30,12], скорость диффузии составила 0,82 мкм/сутки [0,49; 9,25].

При проведении гальванофореза водной суспензии «Купрала» в течение суток максимальная массовая концентрация меди была зарегистрирована на глубине $1,6 \pm 0,06$ мкм и составила $1,2 \pm 0,03$ % при средней концентрации $0,75 \pm 0,17$ %. Максимальная глубина проникновения и визуализация частиц меди в количестве $0,3 \pm 0,05$ % составила $6 \pm 0,17$ мкм. Коэффициент диффузии (D), согласно расчётам, был равен $6 \pm 0,7$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) — $6 \pm 0,9$ мкм/сутки. При этом в поле зрения obturированными оказались $73,4 \pm 11,2$ % ДК.

При проведении гальванофореза пасты «Купрал», *разведённой гидрозоле наночастиц меди и оксида меди (II)*, в течение 1 суток коэффициент диффузии (D) увеличивался и составил $16,7 \pm 0,06$ мкм²/сутки, что в 2,5 раза больше, чем в исходном образце. Максимальная массовая концентрация частиц меди составила $1,5 \pm 0,03$ % на глубине $3,5 \pm 0,26$ мкм. Максимальная глубина проникновения частиц, зарегистрированная с помощью электронного микроскопа, составила $10 \pm 0,23$ мкм (концентрация $0,8 \pm 0,06$ %). Количество obturированных ДК в среднем составило $88,8 \pm 14,5$ %.

При гальванофорезе препарата «Купрал», *разведенного гидрозоле наночастиц серебра (Ag)*, в течение 1 суток максимальная массовая концентрация меди на расстоянии $1 \pm 0,03$ мкм от поверхности дентина составляла $2,1 \pm 0,02$ %. При этом максимальная глубина проникновения частиц меди составила $2,4 \pm 0,08$ мкм: ее концентрация в этой точке наблюдения составила $1,2 \pm 0,08$ %. Коэффициент диффузии (D) равен $3,4 \pm 0,36$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) составила

$1,64 \pm 0,34$ мкм/сутки. Количество obturированных ДК в среднем составило $78,3 \pm 12,2$ %.

При проведении гальванофореза водной пасты «Купрал» в течение 14 суток максимальная концентрация частиц меди ($2 \pm 0,02$ %) была зарегистрирована на глубине $0,8 \pm 0,06$ мкм, а распространение данных частиц в концентрации $0,3 \pm 0,04$ % было зафиксировано до глубины $16,8 \pm 0,23$ мкм. Коэффициент диффузии (D) составил $3,4 \pm 0,46$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) — $1,2 \pm 0,4$ мкм/сутки. Количество obturированных ДК в среднем составило $91,6 \pm 15,1$ %.

При проведении гальванофореза пасты «Купрал», *разведённой гидрозоле наночастиц меди и оксида меди (II)*, в течение 14 суток, максимальная концентрация частиц меди ($3 \pm 0,04$ %) была зарегистрирована на глубине $3 \pm 0,01$ мкм. Распространение частиц препарата достигало $12 \pm 0,27$ мкм. Коэффициент диффузии (D) составил $1,07 \pm 0,23$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) — $0,78 \pm 0,03$ мкм/сутки (рисунок 3.21). Количество obturированных ДК в среднем составило $96,4 \pm 15,0$ %.

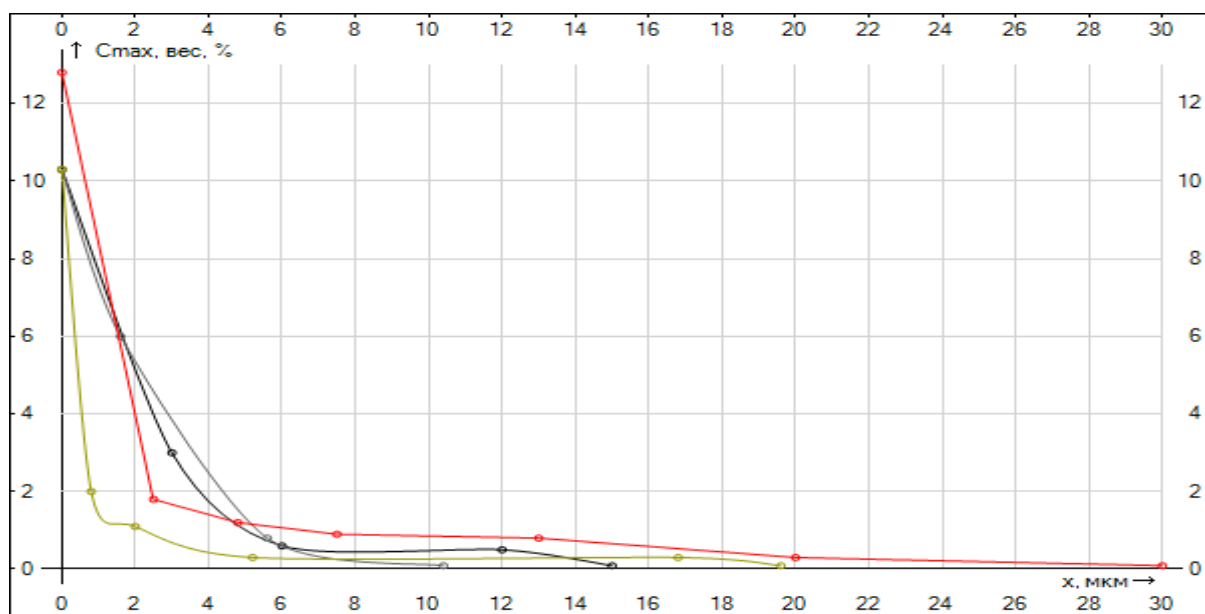


Рисунок 3.21 — График зависимости концентрации частиц меди, глубины проникновения препарата в околопульпарный дентин и времени экспозиции.

«Купрал», ГФ, 14 суток: желтый — водный р-р, черный и красный — с наночастицами меди и оксида меди (II), серый — с наночастицами серебра

При проведении гальванофореза пасты «Купрал», *разведённой гидрозоле наночастиц серебра*, в аналогичном режиме максимальная концентрация частиц меди в количестве $6 \pm 0,16$ % отмечалась на глубине $1,6 \pm 0,03$ мкм. В свою очередь, максимальный уровень распространения данных частиц в концентрации $0,8 \pm 0,05$ % был зафиксирован на глубине $5,6 \pm 0,14$ мкм. Коэффициент диффузии (D) составил $0,49 \pm 0,03$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) — $0,46 \pm 0,02$ мкм/сутки. Количество obturированных ДК в среднем составило $92,1 \pm 11,7$ %.

При проведении гальванофореза водной пасты «Купрал» в течение 30 суток максимальная концентрация высокодисперсных частиц Cu составила $1,9 \pm 0,1$ % на глубине $5 \pm 0,31$ мкм, при средней концентрации $0,8 \pm 0,06$ %. Максимальная глубина проникновения и визуализация высокодисперсных частиц меди в количестве $0,4 \pm 0,03$ % в образце составила $30 \pm 0,48$ мкм. Коэффициент диффузии (D) в данном образце составил $5 \pm 0,36$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) — $1 \pm 0,32$ мкм/сутки. Количество obturированных ДК в среднем составило $95,4 \pm 17,8$ %.

При проведении гальванофореза пасты «Купрал» в течение 30 суток, *разведённой гидрозоле наночастиц меди и оксида меди (II)*, максимальная концентрация высокодисперсных частиц Cu составила $1,0 \pm 0,3$ % на глубине $2 \pm 0,32$ мкм, при средней концентрации $0,3 \pm 0,01$ %. Максимальная глубина проникновения и визуализация частиц меди в количестве $0,3 \pm 0,03$ % в образце составила $18 \pm 0,36$ мкм. Коэффициент диффузии (D) составил $2,3 \pm 0,03$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) — $0,6 \pm 0,01$ мкм/сутки. Количество obturированных ДК в среднем составило $98,1 \pm 19,4$ %.

При проведении гальванофореза пасты «Купрал» в течение 30 суток, *разведённой гидрозоле наночастиц серебра*, максимальная концентрация частиц меди составила $0,8 \pm 0,01$ % на глубине $2 \pm 0,02$ мкм, при концентрации $0,3 \pm 0,02$ %. Максимальная глубина проникновения и визуализация частиц меди в количестве $0,3 \pm 0,03$ % в образце составила $8,1 \pm 0,25$ мкм. Коэффициент диффузии (D) составил $0,8 \pm 0,11$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) — $0,4 \pm 0,01$ мкм/сутки. Количество obturированных ДК в среднем составило $93,5 \pm 13,2$ %.

3.2.4 Оценка наноимпрегнации дентинных канальцев в экспериментальной лабораторной модели на удаленных зубах с применением метода пассивной импрегнации дентина препаратами «Купродент» и «Купрал»

Особый клинический интерес представляло изучение пассивной импрегнации препарата, без дополнительных физиотерапевтических воздействий, которую можно было бы проводить в ходе односеансного лечения кариеса на приеме врача-стоматолога. Так, при проведении пассивной импрегнации *водной суспензии* препарата «Купродент» в течение 1 часа наблюдалась средняя концентрация частиц меди на глубине $0,6 \pm 0,02$ мкм, составляющая $0,3 \pm 0,07$ %. Коэффициент диффузии (D) равен $0,35 \pm 0,03$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) составила $1,2 \pm 0,01$ мкм/сутки.

При пассивной импрегнации в течение 1 часа препарата «Купродент», *разведенного гидрозоле наночастиц меди и оксида меди (II)*, максимальная и средняя массовая концентрация меди составляла $0,6 \pm 0,03$ % на глубине $0,8 \pm 0,04$ мкм, что в 2 раза выше, чем в исходном образце. Средняя глубина импрегнации дентина составила $0,8 \pm 0,04$ мкм. Коэффициент диффузии (D) равен $4,41 \pm 0,03$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) составила $4,2 \pm 0,01$ мкм/сутки.

При проведении пассивной импрегнации пасты «Купродент», *разведённой гидрозоле наночастиц серебра (Ag)*, в течение 1 часа, максимальная концентрация частиц меди ($1,8 \pm 0,02$ %) была зарегистрирована на глубине $1,1 \pm 0,03$ мкм, при средней концентрации $1,8 \pm 0,08$ %. Распространение частиц препарата вглубь дентина достигало $10 \pm 0,06$ мкм. Коэффициент диффузии (D) составил $1,4 \pm 0,3$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) — $0,8 \pm 0,01$ мкм/сутки.

При проведении пассивной импрегнации *водной суспензии* «Купрала» в течение 1 часа максимальная массовая концентрация меди была зарегистрирована на глубине $2,08 \pm 0,36$ мкм и составила $1,4 \pm 0,1$ %, при средней концентрации $0,93 \pm 0,03$ %. Средняя глубина проникновения и визуализация частиц меди составила $11,44 \pm 0,14$ мкм. Коэффициент диффузии (D), согласно расчетам,

был равен $32 \pm 1,1$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) — $11,44 \pm 1,2$ мкм/сутки (рисунок 3.22).

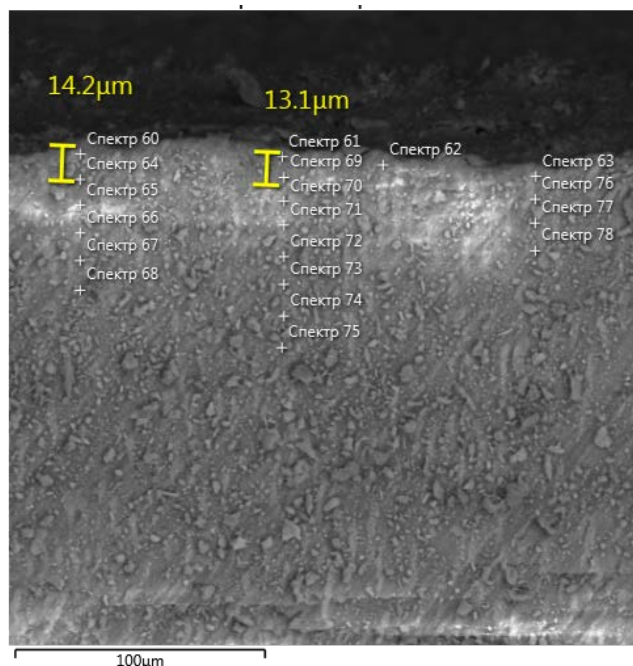


Рисунок 3.22 — Сканоэлектроннограмма спила дентина зуба, «Купрал», ПД. Обозначены спектры, в которых обнаружена медь

При проведении пассивной импрегнации пасты «Купрала», *разведенной гидрозоле наночастиц меди и оксида меди (II)*, в течение 1 часа коэффициент диффузии (D) увеличивался и, согласно расчетам, был равен $38,93 \pm 1,4$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) — $12,48 \pm 1,12$ мкм/сутки. Максимальная массовая концентрация меди была зарегистрирована на глубине $12,48 \pm 0,4$ мкм и составила 6,3 %, при средней концентрации $3,9 \pm 0,10$ %. Средняя глубина проникновения и визуализация частиц меди в околопульпарном дентине составила $14,56 \pm 0,20$ мкм. Данные приведены в таблице 3.4.

При проведении пассивной импрегнации пасты «Купрал», *разведённой гидрозоле наночастиц серебра (Ag)*, в течение 1 часа, максимальная концентрация частиц меди ($2,2 \pm 0,1$ %) была зарегистрирована на глубине $5 \pm 0,1$ мкм. Средняя концентрация частиц меди в дентине составила $1,2 \pm 0,04$ %. Распространение частиц препарата достигало $10 \pm 0,09$ мкм. Коэффициент диффузии (D) составил $1,07 \pm 0,3$ мкм²/сутки, скорость диффузии (v) — $0,78 \pm 0,2$ мкм/сутки.

Таблица 3.4 — Показатели глубины импрегнации и содержания меди в спилах дентина зубов при проведении пассивной наноимпрегнации препаратов ГKK в течение 1 часа ($M \pm m$, мкм, %)

Показатели	ГKK водная суспензия (1)			Купрал P_{1-2}	Купродент P_{1-3}	ГKK + гидрозоли Cu, CuO (2)			Купрал P_{2-3}	Купродент P_{2-3}	ГKK + гидрозоль Ag (3)			Купрал P_{1-3}	Купродент P_{1-3}
	Купрал	p	Купродент			Купрал	p	Купродент			Купрал	p	Купродент		
Глубина импрегнации, мкм	$11,44 \pm 0,14$	$< 0,001$	$0,6 \pm 0,02$	$< 0,001$	$< 0,001$	$14,56 \pm 0,20$	$< 0,001$	$0,8 \pm 0,04$	$< 0,001$	$< 0,001$	$10 \pm 0,09$	$< 0,001$	$10 \pm 0,06$	$< 0,001$	$< 0,001$
Cu, %	$0,93 \pm 0,03$	$> 0,05$	$0,3 \pm 0,07$	$< 0,001$	$< 0,001$	$3,9 \pm 0,10$	$< 0,001$	$0,6 \pm 0,03$	$< 0,001$	$< 0,001$	$1,2 \pm 0,04$	$< 0,001$	$1,8 \pm 0,08$	$< 0,001$	$< 0,001$

Анализ таблицы 3.4 показал, что при пассивной диффузии водной суспензии «Купрала» в дентин глубина проникновения меди в среднем в 10 раз превышает таковую «Купродента» ($p < 0,001$), а содержание меди в дентине при этом одинаковое ($p > 0,05$). Эта тенденция сохраняется и для комплекса препаратов ГКК с наночастицами металлов. Однако при использовании комплекса ГКК с наночастицами меди и оксида меди глубина проникновения меди в дентин статистически значимо увеличивается.

Резюме к подглаве 3.2

Таким образом, в представленной части клинико-лабораторного исследования было обнаружено, что при проведении гальванофореза препарата «Купродент», разведенного гидрозоле наночастиц меди и оксида меди (II), показатели диффузии частиц в дентин значительно увеличивались в сравнении с оригинальным препаратом. При экспозиции в течение 1 суток концентрация частиц в дентине зубов на глубине $1,2 \pm 0,08$ мкм, коэффициент диффузии и скорость диффузии увеличивались примерно в 6 раз. При экспозиции в течение 14 суток, глубина проникновения препарата в дентин увеличивалась еще в 2 раза. Дальнейшее увеличение экспозиции до 14 и 30 суток слабо влияло на увеличение этих показателей.

Интересно, что при использовании препарата «Купрал» для гальванофореза в виде водной суспензии дольше 1 суток показатели концентрации меди в толще дентина и глубина импрегнации были выше, чем при разведении гидрозолями металлов. Следовательно, не целесообразно модифицировать «Купрал» наночастицами использованных в нашем исследовании металлов, поскольку это не дает значимого эффекта при гальванофорезе. «Купрал» и без дополнительной модификации наночастицами достаточно активно проникает в дентин зубов.

Изучение пассивной импрегнации дентина зубов препаратом «Купродент» в водном растворе или при модификации препарата гидрозолями наночастиц меди и ее оксидов, при экспозиции в течение 1 часа выявило проникновение частиц меди только в поверхностные слои дентина. В более глубоких слоях дентина частицы меди были обнаружены только при разведении ГКК гидрозоле наноча-

стиц серебра, по-видимому, из-за сравнительно большого размера частиц препарата. При разведении гидрозолею наночастиц меди и оксида меди (II), показатели импрегнации частиц в дентин увеличивались, но были меньше, чем при введении препарата путем гальванофореза. Для эффективной импрегнации дентина препаратом «Купродент» необходима его экспозиция более 1 суток либо модификация с наночастицами серебра, которые пептизируют исходное вещество и уменьшают размеры исходных частиц препарата до 50 нм.

Исследование пассивной импрегнации дентина препаратом «Купрал» при экспозиции в течение 1 часа продемонстрировало, что высокой концентрации антисептического агента в толще околопульпарного дентина можно добиться без использования гальванического тока. Пассивная импрегнация препарата «Купрал» с разведением его наночастицами меди и оксида меди при экспозиции в течение 1 часа дает наилучший результат. Следует заметить, что данный метод лечения больше всего подходит к реальным условиям стоматологического приема, учитывая, что ранее его не применяли для профилактики кариеса зубов. На практике метод импрегнации дентина осуществляется при лечении пульпита и апикального периодонтита — в первую очередь, электрофоретическими методами депофореза и гальванофореза. Ранее был предложен метод пролонгированной противомикробной обработки пародонтальных карманов с помощью данного вещества — такой способ назван «купрал-кюретажем», а также метод пассивной наноимпрегнации корня зуба с выраженным бактерицидным эффектом. При лечении эндодонтической или пародонтологической патологии он осуществляется с дополнительным оборудованием в варианте физиопроцедур, многоэтапным посещением стоматолога и при экспозиции в зубе от 7 суток.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЙ

Исходя из полученных результатов лабораторного и клинико-лабораторного исследований для клинического этапа исследований мы выбрали методы гальванофореза и пассивной импрегнации препаратом «Купрал» с модификацией его гидрозолею наночастиц меди и оксидов меди (I, II) в течение 1 часа, так как именно эта комбинация препаратов показала оптимальные результаты.

4.1 Анамнестические данные и данные объективного исследования при первичном обращении кариесвосприимчивых пациентов

Анализ данных клинического этапа исследования был начат с определения анамнестических показателей пациентов и данных объективного обследования полости рта. Сравнение групп исследования между собой показало, что статистически они не отличаются между собой и данные сопоставимы ($p = 0,997$).

Средний возраст пациентов в исследовании составил $30,27 \pm 12,9$ лет, у женщин — 24,5 года [21,00; 35,00], у мужчин — 25 лет [22,00; 32,5]. По данным анкетирования на момент обследования у 21 пациента (28,0 %) отмечалось «отличное» самочувствие, большинство пациентов — 44 человека (58,7 %) чувствовали себя хорошо, и 10 человек (13,3 %) сообщали об удовлетворительном состоянии ($p = 0,591$).

Анализируя анамнез пациентов, было отмечено, что соматические заболевания имеют 25 пациентов (33,3 %), из них 18 женщин (39,1 %) и 7 мужчин (24,1 %), остальные 50 человек (66,7 %) отрицали заболевания в анамнезе ($p = 0,215$). Под наблюдением специалистов общего профиля на момент обследования находилось 11 пациентов (14,7 %) и 64 пациента (85,3 %) не проходили никакого лечения у смежных специалистов ($p = 0,513$). Также 15 пациентов (20,0 %) сообщили, что принимают препараты, назначенные лечащими врачами на момент

обследования, исключая препараты, которые входят в критерии невключения пациента в исследование, и 60 человек (80,0 %) не принимали никаких препаратов ($p = 0,999$). Аллергологический анамнез был отягощен у 12 пациентов (16,0 %), исключая аллергию на исследуемые препараты, у 63 пациентов (84,0 %) аллергии не отмечалось ($p = 0,999$).

Вредные привычки, такие как курение, были выявлены у 11 пациентов (14,7 %), из них 6 женщин (13,0 %) и 5 мужчин (17,2 %), остальные 64 пациента (85,3 %) курение отрицали ($p = 0,740$).

Последний раз стоматолога посещали от 1 до 6 месяцев назад 35 человек (46,7 %) из них 22 женщины (47,8 %) и 13 мужчин (44,8 %), от 1 до 2 лет — 26 человек (34,7 %), из них 13 женщин (28,3 %) и 13 мужчин (44,8 %), а более двух лет назад стоматолога посещали 14 человек (18,7 %), из них 11 женщин (23,9 %) и 3 мужчины (10,3 %), ($p = 0,197$).

Гигиену полости рта 19 опрошенных пациентов (25,7 %) проводили 1 раз в день, 53 пациента (71,6 %) — 2 раза в день и 2 пациента (2,7 %) — больше двух раз в день ($p = 0,898$).

16 пациентов (21,3 %) из 75 имели патологию височно-нижнечелюстного сустава ($p = 0,774$). 31 пациент (41,3 %) имел 1 класс окклюзии по Энгля, 22 пациента (29,3 %) — 2 класс, 22 пациента (29,3 %) — 3 класс ($p = 0,345$). У 52 пациентов (69,3 %) наблюдались признаки функциональной перегрузки зубов, такие как повышенное стирание зубов, клиновидные дефекты, трещины эмали, патология прикуса ($p = 0,293$).

Высокую интенсивность кариеса отмечали у 80 % обследованных, среднюю интенсивность — у 15 % пациентов, а низкую интенсивность кариеса наблюдали у 5 % обследованных ($p = 0,615$). Индекс гигиены (ИГ) по Грину — Вермиллиону до лечения у 10 обследованных (13,3 %) был хорошим, у 24 пациентов (32,0 %) — удовлетворительным, у 41 пациента (54,6 %) — неудовлетворительным ($p = 0,064$). Скорость слюноотделения у пациентов при первичном обследовании была низкой у 85,3 % обследованных, и нормальной у 14,7 % ($p = 0,018$).

При диагностике кариеса зубов было выявлено 246 зубов (56,7 %) с первичным кариесом, 188 зубов (43,3 %) имели признаки рецидивирующего кариеса ($p = 0,484$). При оценке глубины кариеса был диагностирован средний кариес у 217 зубов (50,5 %), глубокий кариес отмечался в 213 случаях (49,5 %), ($p = 0,502$). I класс полостей по Блеку диагностировали в области 176 зубов (40,6 %), II класс отмечали у 214 зубов (49,3 %), III был выявлен у 23 зубов (5,3 %), IV диагностировали в 19 зубах (4,4 %) и V наблюдали в 2 случаях (0,2 %). Число пациентов с разной интенсивностью первичного кариеса (до лечения) от 13,3 % (нет кариеса) до 15 полостей (1,3 %), в среднем — $5 \pm 3,8$ зуба. Всего с первичным кариесом наблюдалось $45,68 \pm 31,6$ % пациентов ($p = 0,955$). Процент выявления первичного кариеса у женщин составил 44,0 % [25,00; 72,75], у мужчин — 36,00 % [16,80; 57,25]. Всего $37,96 \pm 29,7$ % обследованных было поражено рецидивирующим кариесом при первичном обследовании ($p = 0,785$). Процент рецидивирующего кариеса при первичном обследовании у женщин составил 28,00 % [14,37; 55,00], у мужчин — 33,00 % [17,40; 66,00].

4.2 Результаты лечения и профилактики рецидивирующего кариеса зубов

Дальнейший анализ полученных результатов был проведен для общей оценки изменений показателей в полости рта у пациентов до и после проведенного лечения через 48 месяцев.

Оказалось, что за период лечения показатели индекса гигиены по Грину — Вермиллиону изменились в положительную сторону. Так, число пациентов с хорошим уровнем гигиены увеличилось на 37,4 % ($p < 0,05$), с удовлетворительным — уменьшилось на 6,7 % ($p = 0,776$), с плохим — уменьшилось на 30,6 % ($p < 0,05$). Изменения также произошли и с показателем скорости слюноотделения. Число больных с низкой скоростью не стимулированного слюноотделения уменьшилось на 40,7 % ($p < 0,05$), а число таковых с нормальной скоростью слюноотделения увеличилось на 40,7 % ($p < 0,05$).

За период наблюдения в течение 4 лет число зубов с приростом первичного кариеса у кариесвосприимчивых пациентов изменилось и колебалось от 0 до 15 зубов. При этом число пациентов без выявленного первичного кариеса увеличилось на 53 %.

На рисунке 4.1 представлены значения числа зубов с выявленным первичным кариесом на первичном осмотре (А) и приросте первичного кариеса за период диспансерного наблюдения за пациентами в течение 4 лет. На контрольном обследовании лишь в $0,64 \pm 1,12$ % случаев был выявлен прирост первичного кариеса зубов. Однако изменение этого показателя оказалось недостоверным статистически ($p = 0,609$).

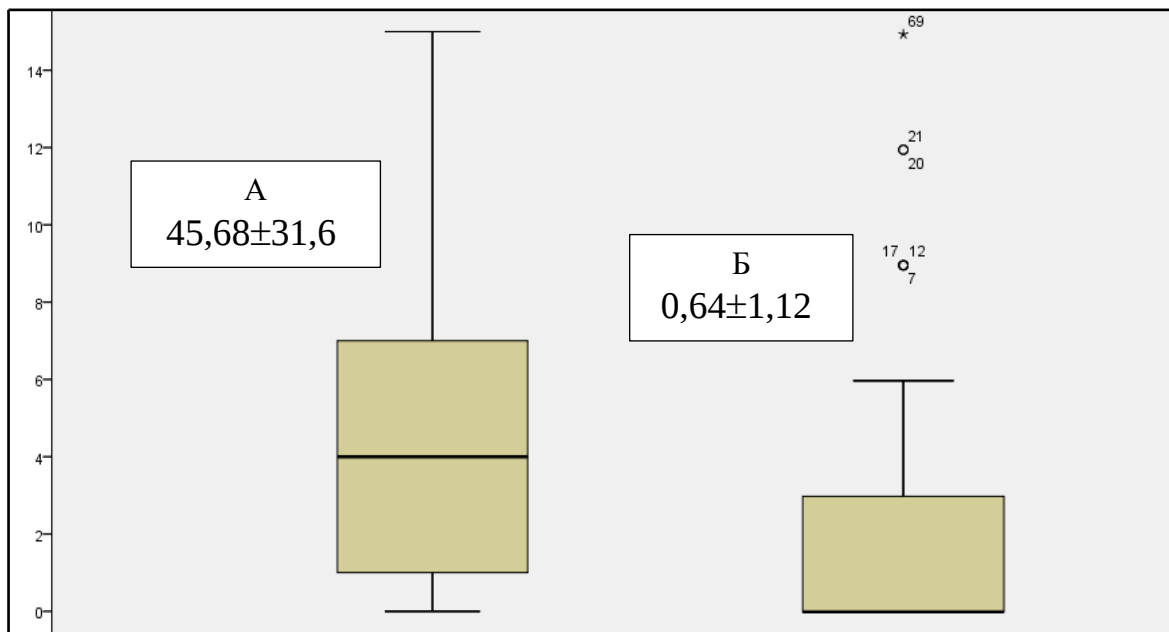


Рисунок 4.1 — Среднее число зубов с выявленным первичным кариесом до лечения (А) и на контрольном осмотре через 48 месяцев (Б)

Анализ распространенности рецидивирующего кариеса зубов по группам пациентов показал, что к концу периода исследования число зубов с диагностированным рецидивом кариеса в 1-й основной группе, где использовали пассивную диффузию, составило $5 \pm 0,24$ ($3,4 \pm 0,03$ %), в другой группе, где применяли гальванопорез, — $14 \pm 1,7$ ($9,7 \pm 2,3$ %). В контрольной группе с хлоргексиди-

ном — $16 \pm 3,4$ случаев ($11,0 \pm 0,4$ %). Различие между основными и контрольной группами оказалось статистически достоверным ($p = 0,028$).

Холодовая проба до лечения в группе с пассивной диффузией препаратов была положительна в области 20 зубов (13,7 %), отрицательна — у 126 зубов (86,3 %). В группе с гальванофорезом холододвой тест был положителен у 22 зубов (15,2 %) и отрицателен у 123 зубов (84,8 %). В контрольной группе с применением хлоргексидина показатели холододвой пробы были положительны у 14 зубов (9,7 %) и отрицательны у 131 зуба (90,3 %). По этому показателю статистических различий между группами в начале лечения выявлено не было ($p = 0,335$).

После лечения показатель изменился во всех группах исследования. В 1 группе (ПД) изменения были зарегистрированы в 1 случае (0,7 %), во 2 группе (ГФ) — в 4 случаях (2,8 %), в 3 группе — у 5 зубов (3,4 %). Сравнение оказалось не значимо статистически ($p = 0,255$, рисунок 4.2).

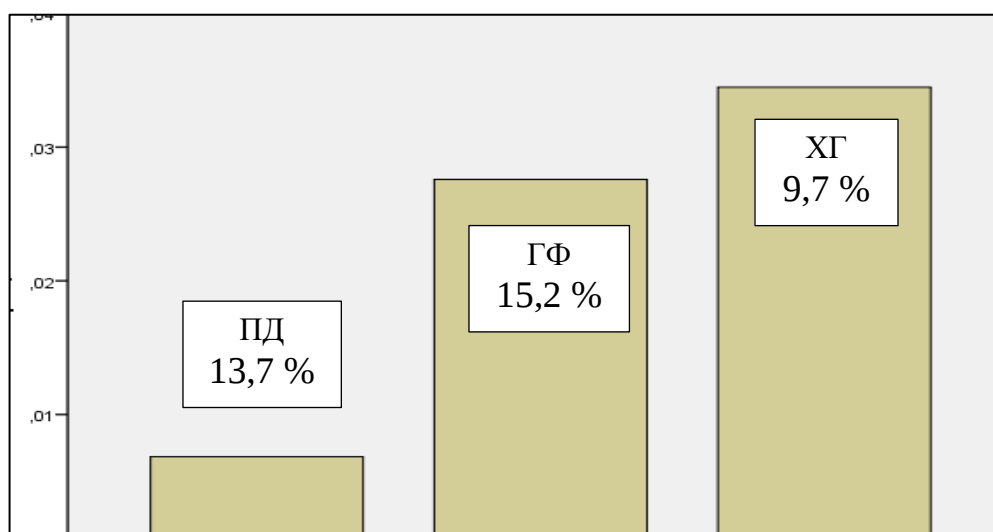


Рисунок 4.2 — Частота выявления положительной холододвой пробы на контрольном осмотре через 48 месяцев

В начале исследования перкуссия у всех включенных в него зубов была отрицательной. На контрольном осмотре было отмечено, что во 2 группе исследования, с применением метода гальванофореза, перкуссия была положительна у 4 зубов (2,8 %). В 3 группе исследования также регистрировалось изменение перкуссии на положительную у 6 зубов (4,1 %). В группе исследования с примени-

ем метода пассивной диффузии положительной перкуссии зарегистрировано не было ($p = 0,027$, рисунок 4.3).

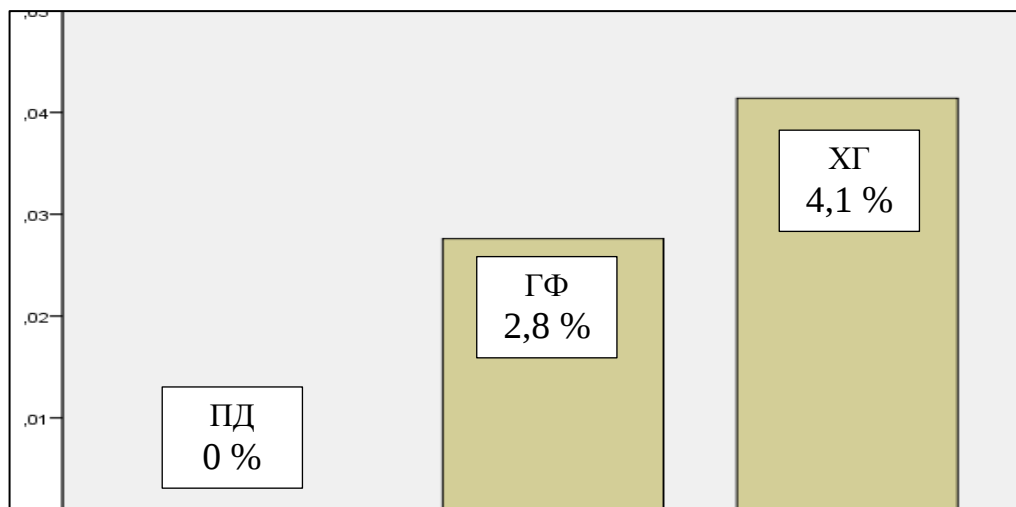


Рисунок 4.3 — Число зубов с выявленной положительной перкуссией по окончании периода наблюдения в группах исследования

При оценке электровозбудимости пульпы (ЭОД) за период наблюдения у 344 зубов (79,3 %) изменений относительно начальных показателей, не наблюдалось. До лечения кариеса зубов среднее значение ЭОД составило $7,7 \pm 2,76$ мкА, по окончании периода наблюдений показатели ЭОД в среднем составили $8,1 \pm 2,89$ мкА, ($p = 0,001$). Такие изменения были зафиксированы в 20,7 % случаев (90 зубов). Экспериментальные и контрольная группы до лечения были сопоставимы по данному показателю ($p > 0,05$). В группе с пассивной диффузией препаратов среднее значение ЭОД до лечения составляло $7,6 \pm 2,81$ мкА, после наблюдения — $7,8 \pm 2,81$ мкА ($p > 0,05$). В группе с гальванофорезом средняя величина ЭОД до лечения составила $7,5 \pm 2,64$ мкА, после наблюдения — $8,0 \pm 2,83$ мкА. В контрольной группе с хлоргексидином среднее значение ЭОД до лечения было зафиксировано в пределах $8,0 \pm 2,83$ мкА, после наблюдения — $8,6 \pm 3,02$ мкА ($p = 0,05$). В 1-й основной группе исследования с применением метода лечения кариеса пассивной импрегнацией изменения в сторону снижения электропроводимости пульпы отмечались у 9 зубов (6,2 %). В 2-й основной группе исследования, с применением метода гальванофоретической наноимпрегнации отмечалось снижение ЭОД у 40 зубов (27,6 %). В контрольной группе исследования с использованием метода

антисептической обработки кариозной полости 2 % раствором хлоргексидина изменения ЭОД диагностировались в 41 зубе (28,5 %), ($p = 0,001$, рисунок 4.4).

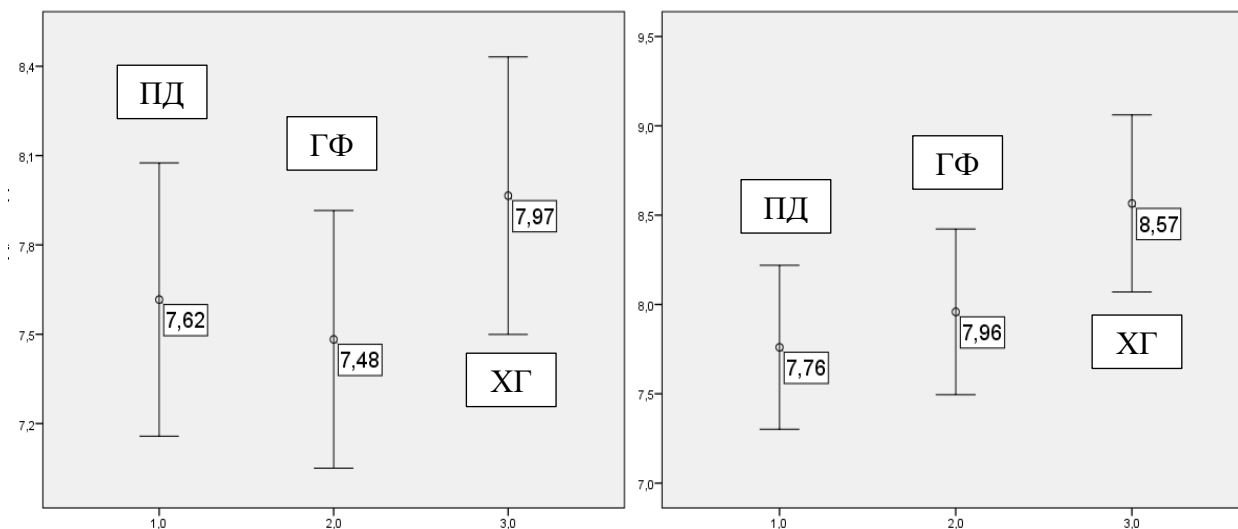


Рисунок 4.4 — Показатели ЭОД до (слева) и после наблюдения (справа) в группах исследования

Рентгенологическое обследование пациентов в контрольный период после лечения показало наличие периапикальных изменений в связи с рецидивом кариеса и гибелью пульпы зубов в 3 случаях (2,1 %) в группе исследования с применением метода гальванофореза и в 8 случаях (5,5 %) с применением метода обработки кариозной полости хлоргексидином. В группе исследования с применением метода пассивной наноимпрегнции периапикальных изменений выявлено не было ($p = 0,005$, рисунок 4.5).

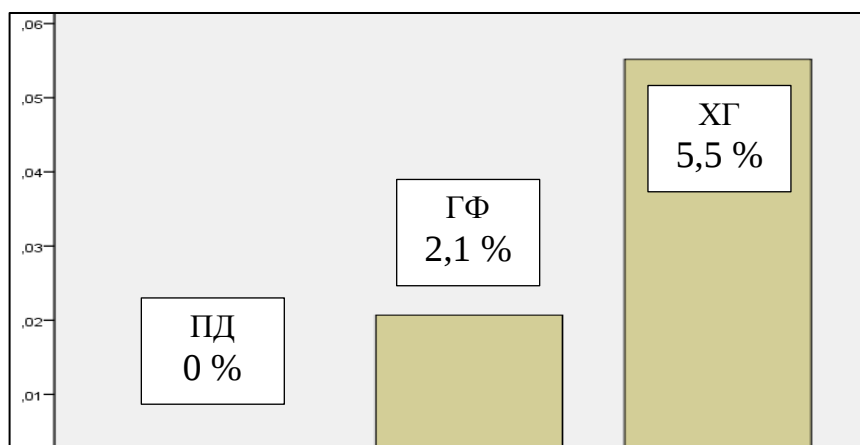


Рисунок 4.5 — Частота выявленных периапикальных по окончании периода наблюдений деструктивных изменений группах обследованных

4.3 Результаты микробиологического исследования материала кариозных полостей

Микробиологическое исследование показало динамику присутствия микроорганизмов разных видов в образцах кариозного дентина до и после проводимого лечения. Так, до лечения рост различных видов стрептококков (*Streptococcus spp.*) был выявлен в 21 (21,6 %) образце исследования. После обработки кариозной полости раствором хлоргексидина (контрольная группа) количество колоний уменьшилось до 9 (9,0 %). После лечения методом гальванофоретической импрегнации количество колоний уменьшилось до 8 (8,0 %), а при обработке кариозной полости методом пассивной наноимпрегнации дентина рост колоний не отмечался вовсе. Разница между группами исследования до и после лечения оказалась статистически значима ($p = 0,001$). Гемолитические виды *Streptococcus spp.* были обнаружены в 11 (11,3 %) образцах. После лечения во всех группах исследования мы нигде не наблюдали этих микроорганизмов (рисунок 4.6). Разница между группами исследования до и после лечения была статистически значима ($p = 0,001$), а разница между экспериментальными группами отсутствовала.

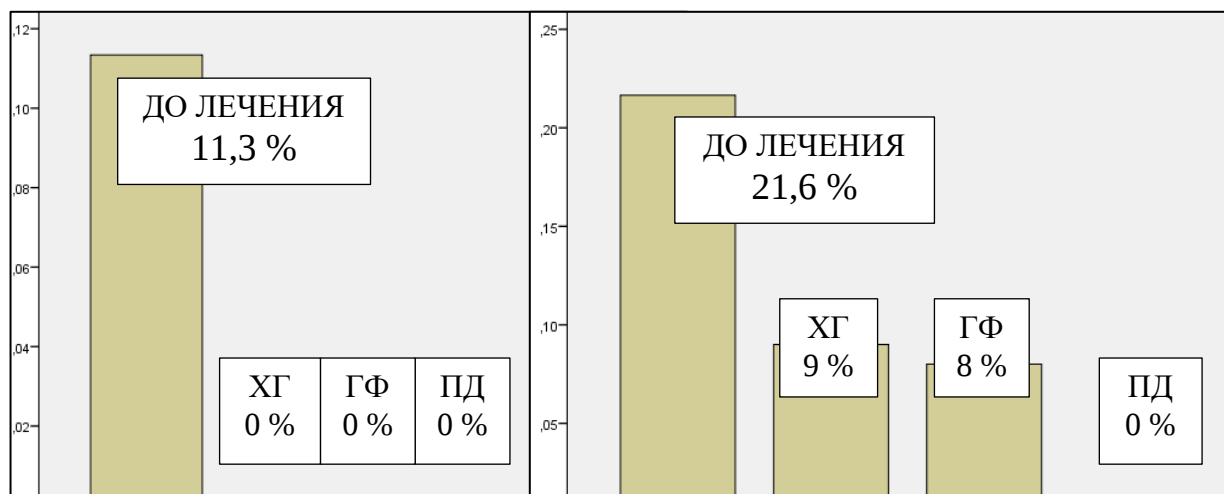


Рисунок 4.6 — Изменение гемолитической активности (слева) и числа колоний *Streptococcus spp.* (справа) под влиянием лечения в разных группах пациентов

Также был проанализирован рост стафилококков. До начала лечения колонии *Staphylococcus spp.* были выявлены в 25 (25,8 %) образцах. После обработки дентина зуба раствором хлоргексидина количество колоний снизилось до 15

(15,0 %), после лечения методом гальванофореза количество колоний уменьшилось до 24 (24,0 %), после обработки дентина методом пассивной импрегнации рост колоний не был обнаружен. Разница в группах исследования до и после лечения статистически значима ($p = 0,001$). При этом вид *Staphylococcus aureus* до лечения был обнаружен в 11 (11,3 %) образцах. После лечения во всех группах исследования наблюдалось уничтожение этого микроорганизма ($p < 0,05$).

Представители рода *Enterococcus spp.* были обнаружены в начале лечения в 17 (17,5 %) образцах исследования. После лечения и обработки кариозной полости раствором хлоргексидина микроорганизмы сохранились в 10 (10,0 %) образцах исследования, после обработки методом гальванофореза — в 3 (3,0 %). В свою очередь, после обработки дентина методом пассивной диффузии данный род микроорганизмов оказался полностью элиминирован. Разница между основными и контрольной группами исследования, а также до и после лечения статистически значима ($p = 0,001$, рисунок 4.7).

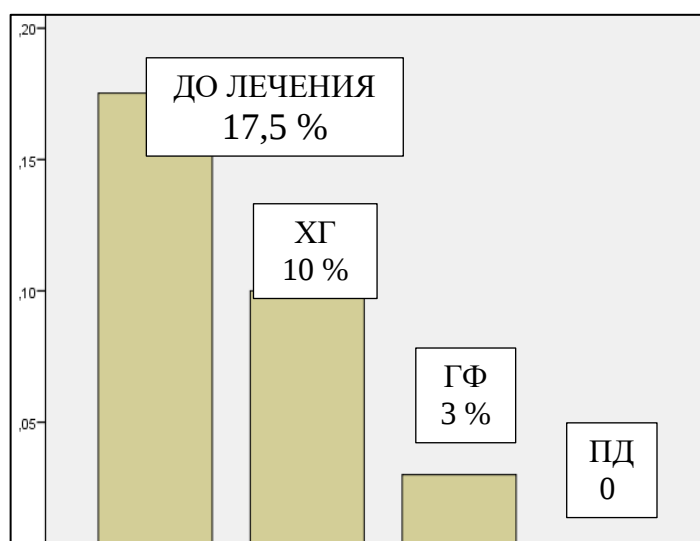


Рисунок 4.7 — Среднее число колоний представителей рода *Enterococcus* под влиянием лечения в разных группах пациентов

Бациллярные формы (*Bacillus spp.*) до лечения были зарегистрированы в 7 (7,2 %) образцах. После лечения кариеса дентина методом гальванофореза отмечался рост колоний в 3 (3,0 %) образцах исследования. После антисептической обработки дентина раствором хлоргексидина, как и при применении метода пас-

сивной наноимперагнации рост этих микроорганизмов был полностью подавлен. Разница между основной и контрольной группами исследования, а также до и после лечения статистически значима ($p = 0,001$, рисунок 4.8).

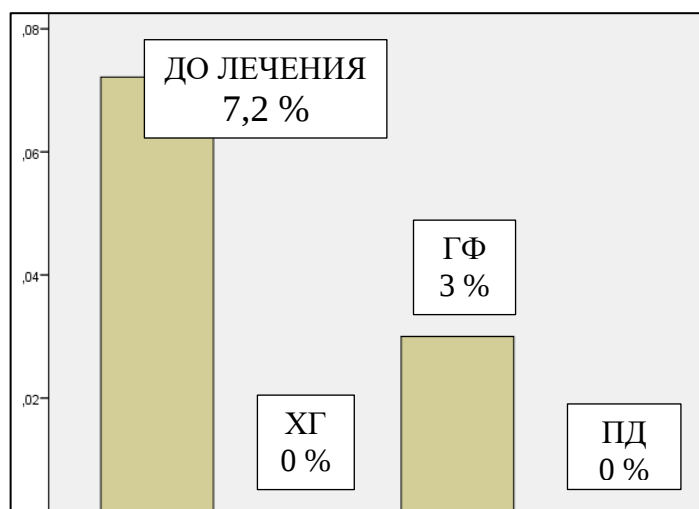


Рисунок 4.8 — Среднее число колоний представителей *Bacillus spp.* под влиянием лечения в разных группах пациентов

Помимо наиболее распространенных штаммов, ассоциированных с развитием кариозного процесса, представляет интерес динамика обнаружения более редких видов микроорганизмов. Так, микроорганизмы рода *Neisseria spp.* и колонии микроорганизмов рода *Klebsiella spp.* были обнаружены до лечения в 11 (11,3 %) образцах. После лечения во всех группах исследования наблюдалось уничтожение этих микроорганизмов. Разница между группами исследования, а также до и после лечения статистически значима ($p = 0,001$, рисунок 4.9).

Грибы рода *Candida spp.* также были обнаружены до лечения в 5 (5,2 %) образцах исследования. После лечения во всех группах они не были выявлены. Разница между группами исследования, а также до и после лечения статистически значима ($p = 0,001$, рисунок 4.10).

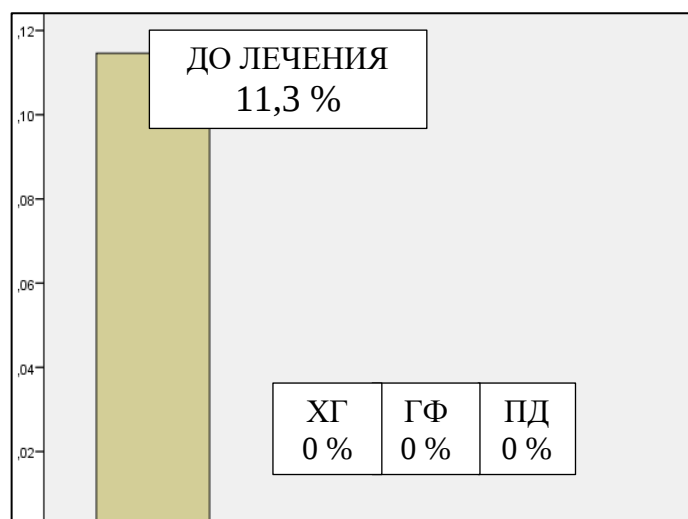


Рисунок 4.9 — Среднее число колоний представителей микроорганизмов рода *Neisseria spp.* и *Klebsiella spp.* под влиянием лечения в разных группах

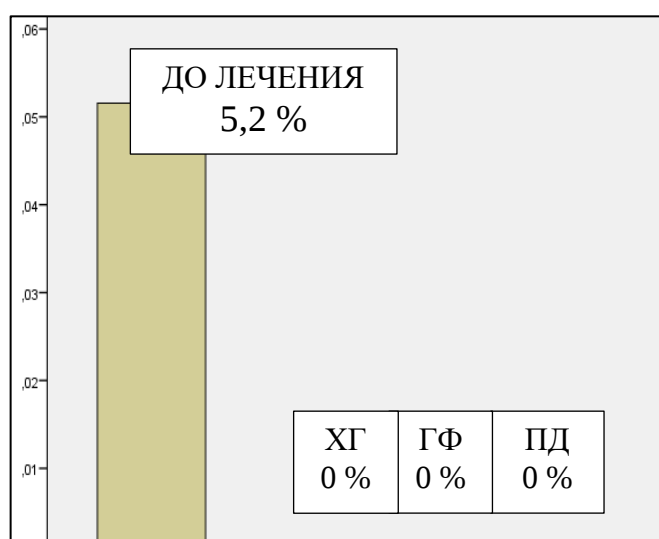


Рисунок 4.10 — Среднее число колоний представителей грибов рода *Candida spp.* под влиянием лечения в разных группах пациентов

Анализируя результаты микробиологических проб, было замечено, что имеется корреляция между ростом некоторых микроорганизмов между собой. Нам показалось интересным определить взаимосвязь между ростом колоний микроорганизмов различных видов.

Результаты проведенного корреляционного анализа показали, что наблюдалась очень слабая корреляционная связь между ростом *Staphylococcus spp.* и

Bacillus spp. ($r = 0,172$, $p = 0,001$); между *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus spp.* ($r = 0,178$, $p = 0,000$). Также была выявлена слабая корреляционная связь между *Neisseria spp.* и *Staphylococcus spp.* ($r = 0,218$, $p = 0,001$); *Staphylococcus spp.* и *Micrococcus spp.* ($r = 0,219$, $p = 0,001$); *Staphylococcus spp.* и *Staphylococcus aureus* ($r = 0,257$, $p = 0,001$).

Умеренной силы корреляционная связь определялась между *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella spp.* ($r = 0,360$, $p = 0,001$); гемолитической активностью *Staphylococcus spp.* (ГЕМ+) и ростом колоний *Enterococcus spp.* ($r = 0,427$, $p = 0,001$). Определялась корреляционная связь средней силы между гемолитической активностью *Streptococcus spp.* и *Candida spp.* ($r = 0,533$, $p = 0,001$); *Neisseria spp.* и *Bacillus spp.* ($r = 0,535$, $p = 0,000$); *Klebsiella spp.* и *Enterococcus spp.* ($r = 0,570$, $p = 0,001$).

Таким образом, результаты проведенного микробиологического анализа показали преимущественно статистически значимое подавление роста микроорганизмов разных видов под влиянием используемых методик противомикробной обработки. В то же время, среди этих методик по своей противомикробной эффективности выделяется метод пассивной наноимпрегнации дентина комплексным препаратом гидрокоупрата кальция и наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II). Действие этого препарата на микробиоту кариозной полости сопоставимо с аналогичным действием общепризнанного стоматологического антисептика хлоргексидина. И в то же время оно существенно отличается (см. главу 5).

Для иллюстрации результатов лечения и клинического обследования пациентов приводим клинические примеры.

Клинические примеры

Пример 1. Пациентка Р.Н.В., 50 лет обратилась с жалобой на боль от химических и температурных раздражителей в области зуба 4.6 в течение 1 месяца.

Анамнез: аллергологический анамнез не отягощен. Соматические заболевания отрицает. Зубы чистит один раз в день. Любит сладкое. У стоматолога была последний раз 2 года назад. Зуб 4.6 ранее лечен по поводу неосложненного кариеса.

Объективно: слизистая оболочка полости рта без патологии. Фасетки стирания на зубах. Индекс гигиены — 3 балла, неудовлетворительный, обильные мягкие и твердые зубные отложения на всех зубах.

Прикус ортогнатический. Имеется частичная потеря зубов на обеих челюстях. Протезами не пользуется. На мезиально-окклюзионно-дистальной поверхности зуба 4.6 глубокая кариозная полость, несообщающаяся с полостью зуба, дно после обработки плотное, светлое. Перкуссия зуба 4.6 безболезненна, холодовая проба положительна, кратковременна, зондирование болезненно по дну полости. ЭОД = 8 мкА. На компьютерной томограмме зуб 4.6 — в области коронковой части зуба очаг радиопросветления, близко расположенный и не сообщающийся с полостью зуба, периапикальных изменений не определяется. ИРОПЗ = 0,4. Скорость не стимулированного слюноотделения — 0,6 мл/мин, высокая. Индекс КПУ — 14, высокий. Имеются также кариозные полости на других зубах — II и III класса по Блеку. По совокупности диагностических признаков отнесена к кариесвосприимчивым.

Диагноз: хронический рецидивирующий глубокий кариес дентина мезиально-окклюзионно-дистальной поверхности зуба 4.6, II класс по Блеку, K02.1; Повышенная стираемость зубов генерализованная компенсированная, K03.0; Зубные отложения генерализованные, K03.6.

Лечение: удалены зубные отложения в области зубов 4.5, 4.6, 4.7. Снят силиконовый ключ для контроля окклюзии временной и постоянной реставрации при повышенном стирании зубов. Проведена торусальная анестезия Sol. Articaini 1 : 200000 — 1,7 ml. Изоляция рабочего поля Kofferdam. Механическая обработка кариозной полости турбинными и твердосплавными борами (рисунок 4.11 А). Обработка стенок и дна полости кариес-индикатором (рисунок 4.11 В). Высушивание пустером в течение 5 секунд.

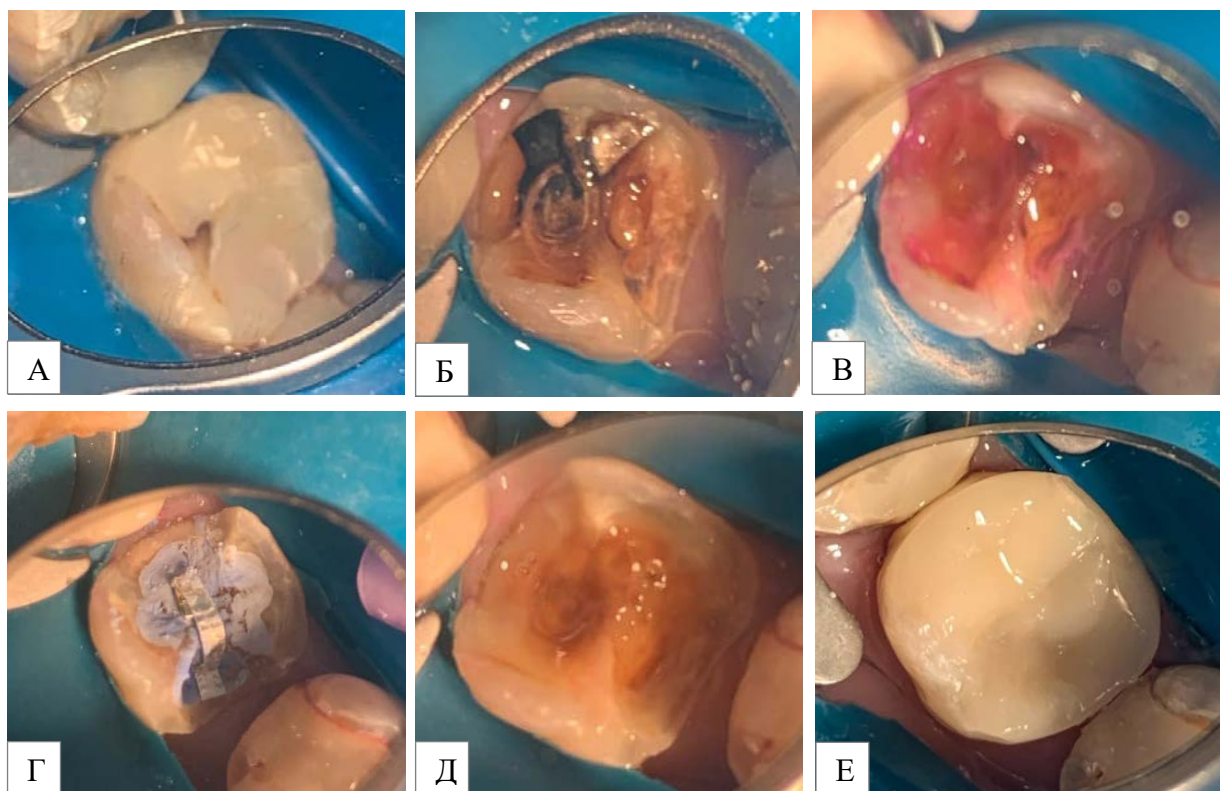


Рисунок 4.11 — Клинический пример 1, зуб 4.6: А — зуб с пломбой до лечения; Б — дно кариозной полости после снятия пломбы; В — дентин после применения кариес-индикатора; Г — ГКК и спикальный элемент; Д — кариозная полость после снятия временной пломбы; Е — восстановление зуба 4.6 композитной пломбой

Ирригация кариозной полости раствором «Нанаргол» с наночастицами меди 5 мл в течение 1 минуты. На влажную поверхность дентина с помощью гладилки комплексный препарат внесли в сформированную полость и распределили слоем 1 мм по поверхностям дентина дна и стенок полости. Из стерильной полоски алюминиевой фольги шириной 3 мм и длиной 10 мм изготовили устройство в виде спирали и позиционировали его в сформированной полости (рисунок 4.11Г). Через 1 час лечебный препарат и устройство удалили из кариозной полости. Полость высушили воздухом, протравили эмаль и дентин (рисунок 4.11Д), провели адгезивную подготовку и запломбировали композитным материалом по силиконовому ключу. Шлифовка, полировка реставрации (рисунок 4.11Е). Проведена коррекция индивидуальной гигиены полости рта, даны советы по питанию.

На осмотре через 4 года проведены контрольные клинические и рентгенографические исследования, которые показали отсутствие жалоб, формирование

третичного дентина в области дна полости, отсутствие дефектов костной ткани в периапикальной зоне, клинически — удовлетворительное состояние пломбы на зубе 4.6, перкуссия отрицательна, холодовая проба положительна, кратковременна, ЭОД = 8 мкА.

На рентгенограмме изменений в периапикальных тканях не выявлено (рисунок 4.12).

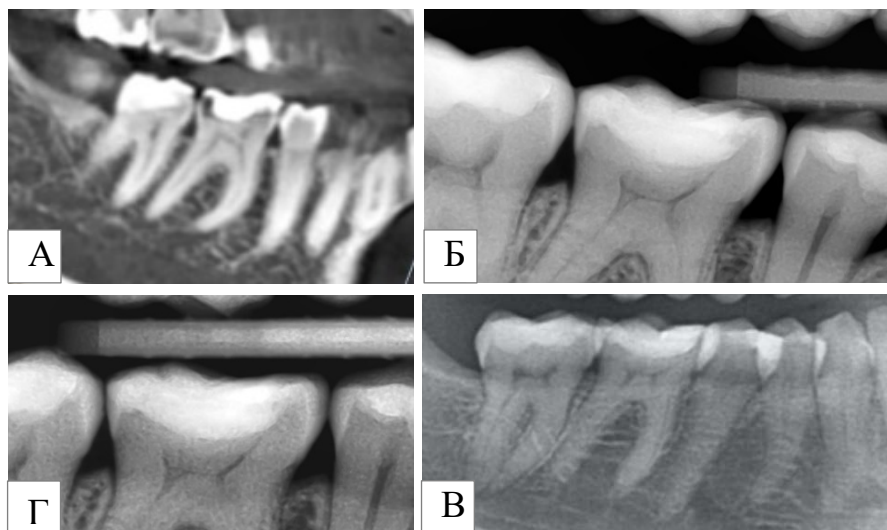


Рисунок 4.12 — Срез из КЛКТ зуба 4.6 до лечения рецидива кариеса (А — 2020 г.) и при динамическом наблюдении ИРЗ через 2 года (Б — 2022 г.), ИРЗ через 3 года (В — 2023 г.), срез ОПТГ через 4 года (Г — 2024 г.), метод ГФ

Пример 2. Пациент Р.С.А., 24 года обратился с жалобой на боль от химических и температурных раздражителей в области зуба 1.6 в течение 2 недель.

Анамнез: аллергологический анамнез отягощен: полиноз в летнее время. Соматические заболевания: хронический гастрит, обострение раз в 2 года, у гастроэнтеролога не наблюдается. Зубы чистит два раза в день. У стоматолога был последний раз 6 месяцев назад на осмотре. Зуб 1.6 ранее по поводу неосложненного кариеса, со слов пациента, около двух лет назад.

Объективно: слизистая оболочка полости рта без патологии. Скученное положение зубов в области 3.3–4.3. Индекс гигиены — 3,1 балла, неудовлетворительный. На окклюзионной поверхности зуба 1.6 пломба с нарушением краевого

прилегания, кариозная полость под пломбой, глубокая, не сообщающаяся с полостью зуба, дно после обработки плотное, светлое. Перкуссия зуба безболезненна, холодовая проба положительна, кратковременна, зондирование болезненно по эмалево-дентинной границе и дну полости. ЭОД = 6 мкА. На компьютерной томограмме зуб 1.6 — в области коронковой части зуба признаки пломбировочного материала, под пломбой очаг радиопросветления, не сообщающийся с полостью зуба, периапикальных изменений не определяется. ИРОПЗ = 0,3. Имеются пломбы на нескольких зубах. Питание не регулярное, часто перекусывает сладостями. Скорость не стимулированного слюноотделения — 0,2 мл/мин, низкая. Индекс КПУ — 11, средний. По совокупности диагностических признаков отнесен к категории кариесвосприимчивых.

Диагноз: «Хронический рецидивирующий глубокий кариес дентина окклюзионной поверхности зуба 1.6, K02.1, I класс по Блеку. Аномалии прикуса K07. Твердые зубные отложения K03.6».

Лечение: удалены зубные отложения в области зубов 1.5, 1.6, 1.7. Проведена инфильтрационная анестезия Sol. Articaini 1:200000 1,7 ml. Изоляция рабочего поля Kofferdam. Механическая обработка кариозной полости турбинными и твердосплавными борами. Провели ирригацию кариозной полости гидрозолею наночастиц меди «НанАргол» с концентрацией наночастиц 3 мг/л 5 мл в течение 1 минуты. С помощью гладилки внесли «Купрал» в сформированную влажную полость и распределили тонким слоем примерно 1 мм по поверхностям дентина дна и стенок полости. Экспозиция препарата составляла 1 час. После экспозиции промыли полость водой из пюстера в течение 20 секунд, провели протравливание эмали и дентина, адгезивную подготовку и пломбирование композитным материалом с восстановлением коронки зуба прямым методом с помощью пломбирования (рисунок 4.13). Пациенту проведена коррекция индивидуальной гигиены полости рта, даны рекомендации по питанию.

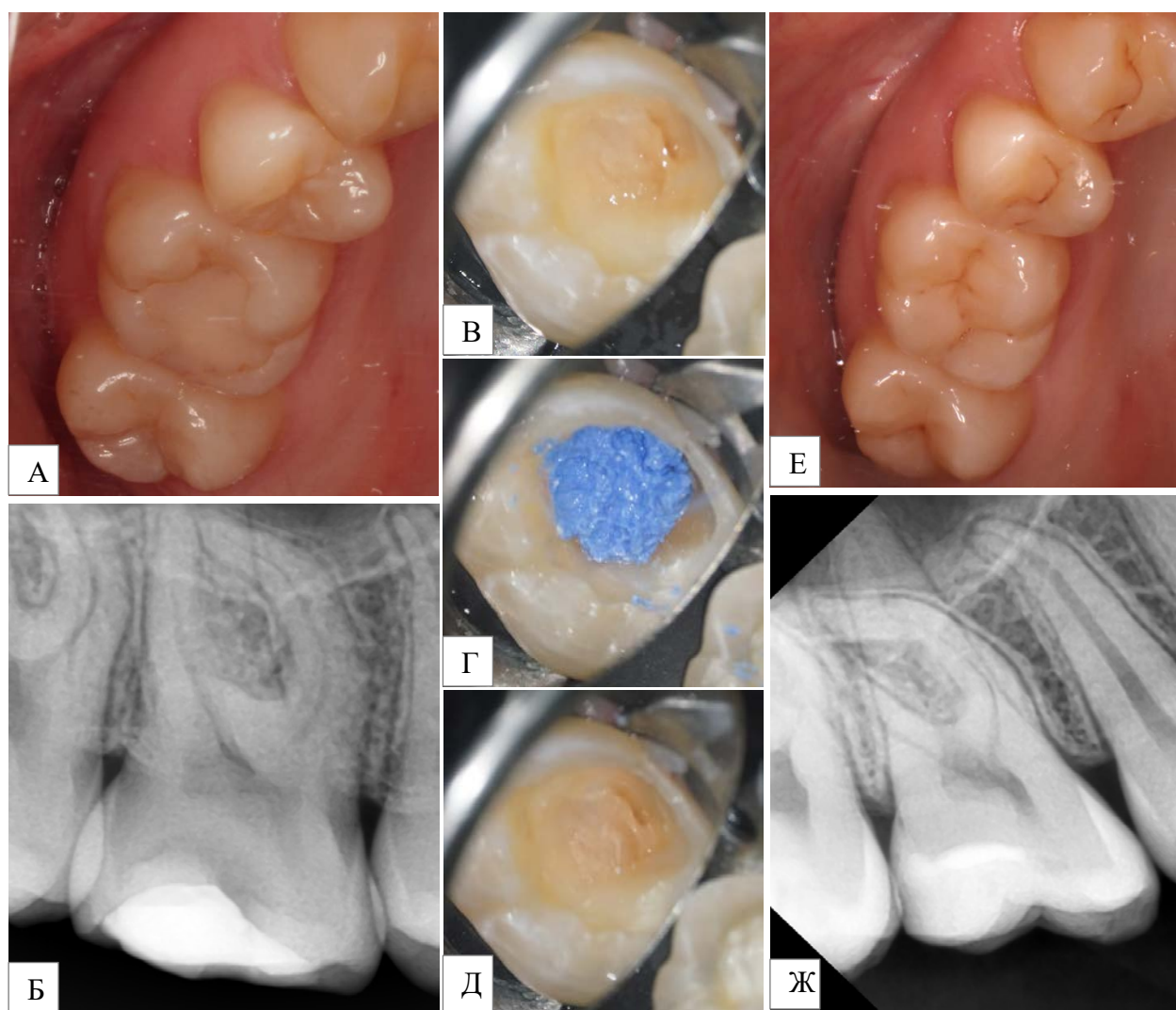


Рисунок 4.13 — Клинический пример 2, зуб 1.6: А — пломба с нарушением прилегания; Б — ИРЗ с рецидивом кариеса под пломбой, 2020 год; В — обработанная кариозная полость; Г — пассивная диффузия ГМК; Д — полость после ПД; Е — контрольный осмотр пломбы на зубе 1.6 через 48 месяцев, Ж — ИРЗ зуба 1.6 через 48 после лечения

Через 48 месяцев провели контрольный осмотр и рентгенографическое исследование, которое показало отсутствие жалоб у больного, формирование третичного дентина в области дна полости, отсутствие дефектов костной ткани в периапикальной зоне. Клинически — удовлетворительное состояние пломбы на зубе 1.6, перкуссия отрицательна, холодовая проба отрицательна, ЭОД = 6 мкА.

На рисунке 4.14 дополнительно представлены внутриротовые фотографии пациентов, демонстрирующие отдаленные результаты лечения кариеса зубов.

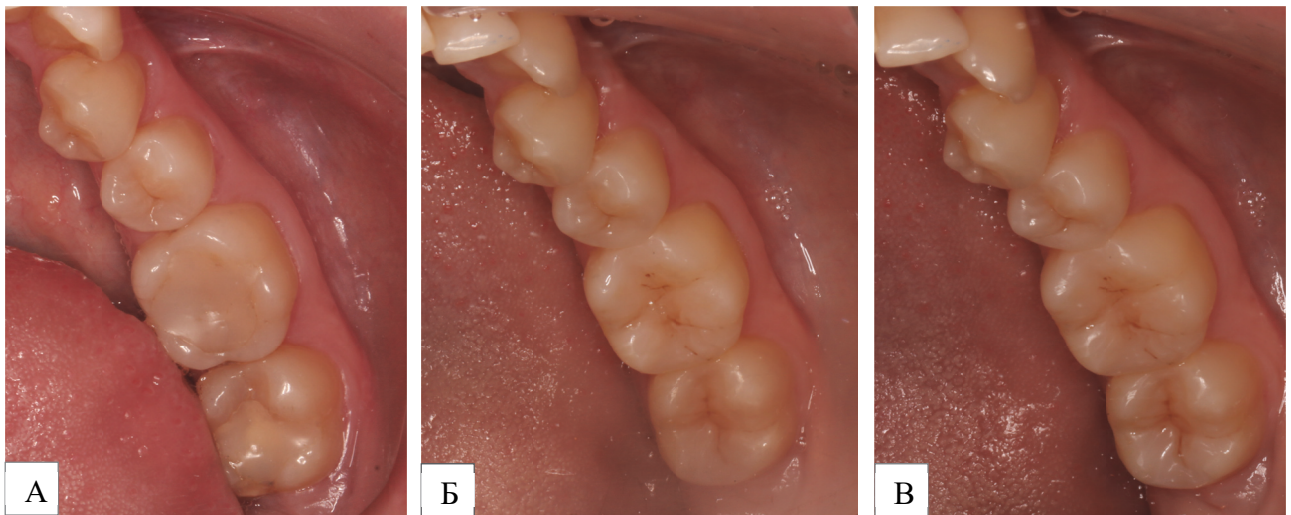


Рисунок 4.14 — Отдаленные результаты наблюдения за пломбами других клинических случаев после лечения кариеса зубов 36, 37 предложенными методами: А — до лечения; Б — 2 года; В — 4 года

Резюме к главе 4

Начальный анализ результатов клинического обследования пациентов показал, что группы больных до начала лечения были сопоставимы по основным характеристикам. Средний возраст участников составил $30,27 \pm 12,9$ лет, большинство пациентов чувствовали себя хорошо (58,7 %), несмотря на хорошее самочувствие 33,3 % обследуемых имели соматические заболевания. У 56,7 % зубов был диагностирован первичный кариес, а у 43,3 % — рецидивирующий. Интенсивность кариеса варьировала от умеренной до высокой, при этом у 54,6 % пациентов гигиена полости рта была неудовлетворительной. У 85,3 % обследованных наблюдалась низкая скорость слюноотделения. По ряду изученных показателей эти пациенты являлись кариесвосприимчивыми. Результаты подчеркивают необходимость улучшения профилактических мер, повышения мотивации и индивидуального подхода к лечению, особенно у кариесвосприимчивых пациентов с выявлением рецидива кариеса и функциональной перегрузкой зубов.

Анализ динамики показателей лечения кариеса предложенными нами методами спустя 48 месяцев показал, что метод пассивной диффузии (ПД) продемонстрировал наилучшие результаты в отдаленные сроки наблюдений: в этой группе зафиксировано наименьшее число рецидивов кариеса (3,4 %), отсутствие положительной

перкуссии и периапикальных изменений на рентгенограммах. Метод гальванофореза и антисептическая обработка раствором хлоргексидина выявили более частые случаи рецидивов (9,7 % и 11,0 % соответственно) и периапикальных изменений. Снижение электровозбудимости пульпы было наименее выражено в группе ПД (6,2 %), тогда как в группах ГФ и ХГ этот показатель составил 27,6 % и 28,5 % соответственно. Это говорит о нежелательной реакции пульпы зубов на лечение почти у трети обследованных.

При оценке антимикробной активности нового комплекса препаратов на основе ГКК и гидрозоля наночастиц меди для антисептической обработки кариозной полости в отношении микроорганизмов *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria spp.*, *Bacillus spp.*, *Candida spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, было отмечено уменьшение колоний микроорганизмов во всех группах исследований. При применении антисептической обработки дентина стенок полостей методом пассивной наноимпрегнации рост микроорганизмов был подавлен в 100 % случаев.

Применение нового комплексного нанопрепарата в качестве средства выбора при лечении кариеса зубов обеспечивает положительную клиническую и рентгенологическую динамику. Пассивная наноимпрегнация дентина кариозной полости новым комплексным нанопрепаратом при его экспозиции в кариозной полости зуба в течение 1 часа позволяет получить качественную антисептическую обработку околопульпарных участков дентинных канальцев и препятствовать персистенции микроорганизмов в толще дентина, с последующим уменьшением риска развития рецидивирующего кариеса и его осложнений у кариесвосприимчивых пациентов.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Целью предпринятого нами диссертационного исследования явилось повышение эффективности лечения и профилактики рецидивирующего кариеса зубов у кариесвосприимчивых пациентов путем управляемой импрегнации и obturation дентинных канальцев противомикробными нанопрепаратами.

Перед планированием работы были проведены пилотные исследования, в ходе которых, в результате анализа литературных источников и пробных лабораторных серий изучения возможности использования современных нанопрепаратов, были сформированы основные направления и задачи диссертационной работы.

В начале запланированного диссертационного исследования мы провели лабораторный анализ состава и свойств препаратов ГKK «Купрал» и «Купродент». По результатам сравнения химического состава этих нанопрепаратов можно сделать вывод о том, что включения посторонних химических элементов в образце последнего обусловлены, скорее всего, качеством кальцийсодержащего исходного сырья. Зарегистрированные при элементном анализе включения магния и кремния в конечном изделии, скорее всего, находятся в виде гидроксида магния и диоксида кремния. Эти соединения, хоть и являются, по данным литературы, токсикологически безопасными, однако могут отрицательно влиять на антибактериальные свойства препарата [128].

Обнаруженные в ходе исследования различия в размерах частиц и их пространственной конфигурации также могут иметь клиническое значение. Известно, что средний диаметр ДК, пронизывающих дентин корня зуба, составляет $3,5 \pm 0,30$ мкм и имеет тенденцию к уменьшению с возрастом в связи с отложениями перитубулярного дентина до $2,9 \pm 0,50$ мкм [2]. По некоторым данным, у взрослых людей диаметр ДК в корне зуба ограничен 800–1000 нм. Следовательно, способность проникать в просвет ДК и эффективно их obturировать у препарата «Купрал», имеющего наноразмерные частицы, будет выше. Для повышения каче-

ства препарата «Купродент» необходимо обратить внимание на предотвращение кристаллизации препарата с образованием диффузионных контактов между частицами ГКК или разработку и внедрение агентов, обеспечивающих дополнительное диспергирование препарата и разрушение кристаллических пластин. Эта находка имеет непосредственное практическое значение и может оказаться полезной для производителя препарата «Купродент».

При разведении обоих препаратов дистиллированной водой были отмечены различия в структуре образующихся агрегатов частиц. В случае с «Купродентом» между наночастицами установился стабильный диффузионный контакт, причем в большинстве случаев наблюдалось слияние отдельных частиц ГКК. Такая значительная агрегация частиц ГКК произошла, по-видимому, по двум причинам: в ходе подготовки образцов произошло полное испарение не связанной дисперсной фазы дисперсионной среды (дистиллированной воды), в результате этого произошла концентрационная коагуляция наночастиц ГКК, обусловленная исчезновением гидратных оболочек. Вокруг кристаллической фазы ГКК, на границе с подложкой, был обнаружен однородный слой некристаллической фазы толщиной до 100 нм. Скорее всего, он состоит из адсорбированной кристаллогидратной воды, сконцентрированной вокруг скопления наночастиц дисперсной фазы ГКК. Видимо, именно эта кристаллогидратная вода и обеспечивает коалесценцию в большей степени, чем коагуляцию частиц ГКК, о чем косвенно говорит значительная степень слияния частиц. В то же время «Купрал» образовывал преимущественно линейные агрегаты наночастиц с точечными диффузионными контактами. Некристаллический наружный слой отсутствовал, а частицы в темнопольном изображении выглядели однородно прозрачными.

При смешивании суспензий с гидрозоном *серебра* происходит разрушение крупных кристаллогидратов ГКК, увеличивающее их размер с 20 нм до 50 нм. Основное количество частиц дисперсной фазы ГКК при разведении гидрозоном серебра высвобождается из кристаллогидратных оболочек агрегированной дисперсной фазы. Скорее всего, это явление связано с тем, что наночастицы серебра, являясь высокоэнергетическими, адсорбируются на поверхности более крупных частиц

ГКК, что приводит к разрушению кристаллогидратных оболочек вокруг них. А так как наночастицы серебра размером 0,5–2 нм окружены дополнительно псевдочастицами серебра, состоящими из кластеров атомов серебра, то на границе с диполями молекул воды гидратных оболочек происходит падение энергетического потенциала, что, в свою очередь, приводит к увеличению диффузионной подвижности наночастиц купрата кальция. По сути, гидрозоле серебра проявляет свойства раствора поверхностно-активного вещества (ПАВ), который модифицирует поверхность частиц купрата кальция, проявляя себя пептизатором, разрушает агрегированную дисперсную фазу. В результате чего диффузионная подвижность наночастиц ГКК повышается.

При использовании гидрозолей *меди и оксида меди (I, II)* для получения препаратов ГКК наблюдается уменьшение размеров наночастиц кристаллогидратов до 10 нм, а также высвобождение отдельных наночастиц ГКК непосредственно из кристаллогидратной оболочки. Объем высвобожденных наночастиц ГКК превышает таковой при применении воды или гидрозоля серебра. Кроме того, количество «свободных» наночастиц меди и оксида меди (II), которые не участвуют в агрегации, также увеличивается, что способствует пролонгированному антибактериальному эффекту в ДК при лечении и профилактике рецидива кариеса.

В ходе исследования установлено, что под воздействием пассивной импрегнации и градиента концентрации или гальванического тока препарат ГКК проникает в толщу дентина по ДК. Максимальная глубина проникновения, зарегистрированная в настоящем исследовании, составила более 30 мкм. Учитывая создание максимальной массовой концентрации 10,3 % высокодисперсных частиц, содержащих медь, в области дна полостей и постепенное ее уменьшение до 0,2 %, можно предположить, что проникновение частиц со средним размером $277 \pm 26,4$ нм происходит как под влиянием гальванического тока, так и за счет градиента концентрации. Но постепенно процесс тормозится вследствие кристаллизации препарата и образования частиц большего размера, имеющих меньшую диффузионную способность. Четко определена средняя зона импрегнации дентина высокодисперсными частицами, содержащими медь, характерная для всех образцов с разными сроками

экспозиции, — это зона от 2 до 6 мкм от дна полостей. Было выявлено, что в течение первых суток наблюдается максимальное насыщение дентина высокодисперсными частицами, содержащими медь. В этот период коэффициент диффузии частиц максимален и составляет в среднем $7,2 \pm 0,07$ мкм²/сутки. Далее скорость импрегнации дентина частицами уменьшается, теряется их способность проникать в ДК и в последующем диффузия практически прекращается. Таким образом, можно предположить, что терапевтический эффект при проведении пассивной импрегнации ГКК в области дна кариозной полости может быть достигнут уже по истечении первых минут экспозиции [58].

Учитывая диаметр дентинных канальцев в области дна полостей — около 0,5 мкм и его постепенное увеличение до 2–3 мкм в зоне околопульпарного дентина [147], можно предположить, что возможна импрегнация дентина на большую глубину, при условии, что препарат ГКК не будет образовывать крупные конгломераты кристаллов из-за увеличения в этом случае количества дентинной жидкости. Возможным вариантом замедления кристаллизации частиц может быть добавление к препарату ГКК гидрозоля наночастиц серебра или меди размерами 1–5 нм. Известно, что, образуя с заряженными частицами ГКК комплексные структуры, они могут многократно повышать их кинетическую энергию [59]. Однако и обнаруженные в ходе настоящего исследования находки позволяют говорить о том, что наноимпрегнация дентина в области дна кариозной полости способна надежно обтурировать ДК в этой зоне, оказывая выраженное пролонгированное противомикробное действие, аналогичное таковому в случаях эндодонтического лечения зубов с применением методов наноимпрегнации дентина корня [16]. Поэтому можно надеяться, что, будучи подтвержденной в клинических исследованиях, описанная методика может использоваться как вариант выбора с целью лечения и профилактики рецидивирующего кариеса зубов, особенно при наличии глубоких полостей. И, конечно, ее применение желательно у кариесвосприимчивых пациентов, имеющих повышенный риск рецидивирования кариеса зубов.

При проведении гальванофореза препарата водной суспензией «Купрала» в течение 1 суток, концентрация меди в дентине и глубина его пропитывания ча-

стицами препарата оказались больше по сравнению с использованием в комплексе с гидрозолями металлов. Это позволяет заключить, что при введении этого препарата в дентин зуба методом гальванофореза нет необходимости комбинировать его с другими наночастицами.

При использовании гальванофореза препарата «Купродент», разбавленного гидрозолем наночастиц меди и оксида меди (II), наблюдается значительное увеличение диффузии частиц в дентин. После суточной экспозиции комплексного препарата концентрация частиц меди на глубине 1,2 мкм, а также коэффициент и скорость его диффузии увеличиваются примерно в 6 раз. При 14-дневной экспозиции глубина проникновения препарата в дентин еще удваивается. А глубина проникновения препарата «Купродент» в ДК увеличивается при более длительной его экспозиции. Поэтому, этот препарат ГКК можно рассматривать, например, для повышения эффективности эндодонтического лечения корневых каналов или, например, для терапии воспалительных заболеваний пародонта.

Изучение применения препарата «Купродент» при варианте его пассивной диффузии и экспозиции около 1 часа выявило наличие частиц меди только в поверхностном слое дентина кариозной полости, в то время как в глубине дентина они не обнаружены, вероятно, из-за большого размера частиц препарата. При разведении гидрозолем наночастиц меди и оксида меди (II) наблюдалось увеличение показателей диффузии частиц в дентин, однако они были меньше, чем при использовании гальванофореза. Для достижения эффекта импрегнации препаратом в варианте его использования, как пассивной диффузии, требуется длительность экспозиции более 1 суток.

Вполне объяснимой находкой явилось явление более глубокого проникновения комплексного препарата ГКК и наночастиц металлов в сравнении с водными суспензиями оригинальных препаратов (см. таблица 3.2). Это происходит по той причине, что высокоэнергетические наночастицы металлов, агрегируя частицы ГКК по градиенту концентрации увлекают их в глубину ДК.

Следует также отметить, что глубина проникновения комплексного препарата в ДК больше в случае использования «Купрала» в сравнении с «Купроден-

том». Как уже указывалось выше, это объяснимо тем, что частицы «Купрадента» по своим размерам больше, чем у «Купрала», и к тому же имеют форму пластин (см. главу 3).

Проведенные в клинической части работы микробиологические исследования пристеночного и околопульпарного дентина кариозных полостей показали наличие разнообразной микробиоты, среди которой были выявлены не только типичные кариесогенные микроорганизмы, но и представители других видов. Опосредованно это также указывает на то, что выбранные для нашего исследования добровольцы относились к лицам с повышенной кариесвосприимчивостью.

Использование антисептической обработки дентина стенок и дна кариозных полостей методом пассивной наноимпрегнации препаратом «Купрал» с разведением наночастицами меди привело к подавлению роста микроорганизмов, таких как *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria*, *Bacillus spp.*, *Candida spp.*, *Klebsiella spp.* и *Enterococcus spp.* в 100 % случаев.

В клинической части исследований было обнаружено, что проведенное лечение кариеса дентина с применением новых предложенных технологий положительно сказывается на прогнозе заболевания. Это подтверждается тем, что в сравнении с контрольной группой пациентов число выявленных случаев рецидивирования кариеса или его осложнений было заметно меньше, чем в опытных подгруппах. Разумеется, определить наличие рецидива кариеса в те сроки, которые отведены для подготовки диссертационного исследования в рамках аспирантуры достаточно сложно. Нет четких диагностических признаков развития рецидива. Показатели ЭОД, рентгенологических исследований, температурная проба дают только относительную информацию. Удалять пломбу, чтобы визуально или иным способом оценить наличие рецидива, с нашей точки зрения, не этично. Поэтому приходится ориентироваться только на эти относительные показатели. Однако, данные, полученные нами в лабораторных и клинико-лабораторных исследованиях, а также при проведении микробиологического анализа, позволяют с большой вероятностью предполагать, что использование новых технологий позволяет осуществлять деконтаминацию и obturation ДК околопульпарного дентина, то есть предотвращать развитие рецидива.

К тому же с нашей точки зрения здесь вполне уместно сравнение с аналогичными методами, используемыми при эндодонтическом лечении зубов, где многократно доказано именно такое положительное действие изученных нами препаратов ГКК [59]. Учитывая, что в практических целях мы рекомендуем не осуществлять лечение с использованием длительной (несколько суток) экспозиции, и, основываясь на данных нашего клинико-лабораторного исследования, мы не ожидаем проникновения компонентов препарата на большую глубину, как это происходит в случае эндодонтического лечения. Именно поэтому препарат не может оказать какого-либо влияния на состояние пульпы зубов, а если таковое и случится, то оно не сильно будет отличаться от действия общепризнанных лечебных подкладок с гидроксидом кальция.

Нельзя не отметить при обсуждении результатов клинических исследований, что оно, в целом, положительно повлияло на стоматологический статус больных. Это подтверждается данными объективного сравнительного клинического исследования до и после проведенного лечения (см. глава 4). По-видимому, на этот результат повлияло повышение мотивации пациентов к соблюдению гигиены полости рта, получение ими от врача дополнительной информации о причинах и течении кариозного процесса, коррекция индивидуальной гигиены полости рта и питания. Именно в таком подходе нуждаются лица, имеющие повышенный риск развития кариеса зубов и множественные кариозные поражения.

Поэтому мы считаем, что использование нового комплекса нанопрепаратов в качестве основного средства для антисептической обработки дентина при лечении кариеса демонстрирует положительные клинические и рентгенологические результаты. Пассивная обработка дентина кариозной полости данной группой нанопрепаратов при экспозиции в течение 1 часа обеспечивает эффективную антисептическую обработку околопульпарных слоев дентина и ДК. Это предотвращает сохранение микроорганизмов в глубине дентина, что, в свою очередь, исключает риск развития рецидивирующего кариеса и его осложнений у пациентов с повышенной предрасположенностью к кариесу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем диссертационном исследовании предпринята попытка обосновать метод контролируемой пассивной импрегнации околопульпарного дентина зуба с применением противомикробных препаратов ГKK в комбинации с гидрозолями наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II) и серебра как в лабораторном исследовании, так и в клиническом при профилактике рецидивирующего кариеса зубов у кариесвосприимчивых пациентов. Были проведены лабораторные исследования с целью выявления наиболее активного химического соединения для антисептической обработки околопульпарного дентина, изучена их пространственная конфигурация и свойства. На этапе клинико-лабораторного исследования на удаленных зубах подтверждена достаточно эффективная антисептическая обработка (наноимпрегнация) толщи дентина в результате процесса пассивной диффузии в ДК уже в первые часы после экспозиции препарата без дополнительных устройств и модификаций. Клинический этап продемонстрировал достаточную эффективность исследуемых методов лечения при наблюдении за пациентами в течение 48 месяцев.

Применение метода пассивной импрегнации околопульпарного дентина в комбинации с современными методами адгезивной подготовки, изоляции рабочего поля и пломбирования кариозной полости, снижает риск возникновения рецидива кариеса не только у кариесвосприимчивых пациентов, но и у кариесрезистентных.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным направлением, с нашей точки зрения, являлось бы усовершенствование устройств, которые позволят проводить контролируемую наноимпрегнацию дентина с использованием метода гальванофореза, дальнейшая и долгосрочная оценка пассивной наноимпрегнации околопульпарного дентина комплексом препаратов ГKK. Регулируя экспозицию нанопрепаратов в кариозной полости, можно управлять процессом наноимпрегнации дентина, что дает возможность контролировать скорость и глубину проникновения противомикробных и obtурирующих наночастиц препарата, то есть осуществлять индивидуальный подход к лечению и профилактике рецидивирующего кариеса зубов. Такой метод может учитывать клинические особенности развития и течения кариеса дентина, зависящие от степени кариесвосприимчивости пациента, его возраста, характеристик ротового микробиома, локализации кариозной полости, которые могут влиять на эффективность лечения при использовании управляемой наноимпрегнации. Данный подход может повысить результативность традиционных методов лечения кариеса, предотвращать возникновение вторичного и рецидивирующего кариеса, а также снижать риск развития пульпита. Разработанный алгоритм лечения кариеса позволит эффективно внедрить метод управляемой наноимпрегнации дентина в клиническую практику.

Интересным было бы изучение возможности использования для лечения наночастиц других металлов, таких, как тантал, ванадий, магнетит. Мы лишь на примере наночастиц серебра и меди затронули эту проблему, которая ожидает своего дальнейшего решения.

С использованием теоретических, экспериментальных и клинических данных будет создан алгоритм для профилактики и лечения рецидивирующего кариеса дентина с применением метода наноимпрегнации, адаптированный для использования в практической работе врача.

ВЫВОДЫ

1. Препарат «Купрал» (Humanchemie GmbH, Германия) в настоящем исследовании продемонстрировал более выигрышные электронно-микроскопические свойства: размер частиц, дисперсность препарата, отсутствие примесей — по сравнению с препаратом «Купродент» («Владмива», Россия).

2. В гидрозолях наночастиц меди, оксида меди (I, II) и серебра ГKK формирует комплексную наноразмерную структуру, где наночастицы дисперсной фазы проникают во внутренний слой частиц ГKK, проявляя свойства поверхностно-активного вещества, что приводит к разрушению коагуляционных контактов между частицами ГKK и накоплению высокой удельной поверхностной энергии металлических наночастиц.

3. Частицы комплексного препарата ГKK и гидрозолей наночастиц меди, ее оксидов и серебра, имеющие размеры менее $287 \pm 23,4$ нм, по градиенту концентрации проникают в пространство околопульпарного дентина, включая ДК, на глубину более 12 мкм уже в течение первого часа экспозиции в кариозной полости без дополнительных физиотерапевтических воздействий.

4. При оценке антимикробной активности новых препаратов на основе ГKK для антисептической обработки кариозной полости в отношении микроорганизмов *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria spp.*, *Bacillus spp.*, *Candida spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, отмечено в разной степени уменьшение числа колоний микроорганизмов во всех группах исследований, но наиболее выражено при применении метода пассивной импрегнации, когда рост микроорганизмов был подавлен в 100 % случаев.

5. Применение нового комплексного нанопрепарата в качестве препарата выбора для антисептической обработки кариозной полости при лечении кариеса зубов у кариесвосприимчивых пациентов за 48 месяцев наблюдений демонстрирует уменьшение числа возможных осложнений и положительную клиническую и рентгенологическую динамику. Пассивная наноимпрегнация дентина кариозной полости новым комплексом нанопрепаратов при его экспозиции в кариозной полости зуба до 1 часа позволяет получить качественную противомикробную обработку околопульпарных слоев дентина и obturировать основную массу ДК.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для снижения вероятности возникновения рецидива кариеса и его осложнений целесообразно добавить в протокол лечения антисептическую обработку дентина до протравливания методом пассивной диффузии новым комплексом препаратов ГКК с наночастицами меди.

2. Гидрозоли наночастиц меди, оксида меди (I) и серебра наиболее оптимально получать методом конденсации низкотемпературной плазмы в искровом разряде.

3. С целью производства предложенного комплекса препаратов для внедрения в практику метода пассивной наноимпрегнации дентина при лечении кариеса, необходимо решать вопрос с изготовлением двухкомпонентной системы: пасты ГКК и гидрозоля с наночастицами меди или их готовой смеси.

4. Лечение кариеса дентина зубов с целью профилактики его рецидива предполагает, в дополнение к существующему протоколу лечения кариеса зубов, применение метода пассивной наноимпрегнации околопульпарного дентина. После механической обработки кариозной полости проводят ирригацию полости гидрозолем наночастиц меди 5 мл в течение 1 минуты. С помощью гладилки вносят ГКК в сформированную влажную полость и распределяют тонким слоем примерно 1 мм по поверхностям дентина дна и стенок полости. Экспозиция препарата составляет 1 час. После экспозиции промывают полость водой из пюстера в течение 20 секунд, проводят протравливание эмали и дентина, адгезивную подготовку и пломбирование композитным материалом с восстановлением коронки зуба прямым методом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГКК — гидроксокупрат кальция (гидроксид меди-кальция)

ГФ — гальванофорез

ДК — дентинные каналлыцы

ИГ — индекс гигиены

КПУ — интенсивность кариеса

ПД — пассивная диффузия

СИЦ — стеклоиномерный цемент

ХГ — хлоргексидина биглюконат

ЭОД — электроодонтодиагностика

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алявия, О.Т. Влияние курения на секреторную активность слюнных желез / О.Т. Алявия, А.А. Нишанова, С.П. Гулямова // Стоматология. — 2018. — № 4. — С. 74-75.
2. Бекмурадов, Б.А. Современные материалы и методы obtурации системы корневых каналов зубов / Б.А. Бекмурадов, Ш.Ф. Джураева // Вестник Авиценны. — 2013. — Т. 56, № 3. — С. 111-116.
3. Боровский, Е.В. Биология полости рта: монография / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. — Изд. 2-е, стереотипное. — М. : Медицинская книга, Н. Новгород : Издательство НГМА, 2001. — С. 274-280.
4. Боровский, Е.В. Клинико-морфологическая характеристика кариеса эмали / Е.В. Боровский // Клиническая стоматология. — 2009. — № 4. — С. 40–41.
5. Боташева, В.С. Морфологическая характеристика твердых тканей зуба при кариозном поражении на фоне гипотиреоза / В.С. Боташева, А.Б. Кубанова // Медицинский алфавит. — 2018. — Т. 3, № 24. — С. 43-46.
6. Брагунова, Р.М. Адгезивная активность кариесогенных микроорганизмов к образцам композитного материала с антибактериальной добавкой / Р.М. Брагунова, С.Н. Разумова, Е.Г. Волина / Медицинский алфавит. — 2018. — Т. 3, № 24. — С. 26-27.
7. Варфоломеев, С.Д. Биокинетика: Практический курс: учебное пособие / С.Д. Варфоломеев, К.Г. Гуревич. — М. : ФАИР-ПРЕСС, 1999. — С. 568-589. — ISBN 5-8183-0050-1.
8. Василюк, В.В. Профилактика развития рецидивного кариеса зубов методом стерилизации кариозных полостей озоном / В.В. Василюк // Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. — 2016. — № 4. — С. 56-63.
9. Величко, И.В. Фотодинамическая терапия при лечении кариеса зубов: специальность 14.01.14 Стоматология : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Величко Ирина Владимировна ; ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт

стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздравсоцразвития России. — Москва, 2011. — 22 с. — Место защиты: ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздравсоцразвития России.

10. Влияние профилактических мероприятий на кариесогенную ситуацию среди молодого поколения / А.А. Тропина, М.В. Воробьев, Ш.Ф. Джураева [и др.] // Научное обозрение. — 2019. — № 1. — С. 55-59. — URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1067> (дата обращения: 21.10.2024).

11. Гречихин, С.С. Значение и применение нанотехнологий в стоматологии / С.С. Гречихин // Балтийский гуманитарный журнал. — 2021. — Т. 10, № 1 (34). — С. 86-88. — DOI: 10.26140/bgз3-2021-1001-0020

12. Гришай, В.С. Использование лазерного излучения при лечении стоматологических заболеваний / В.С. Гришай // Научный журнал Кубанского государственного университета. — 2017. — Т. 19, № 6-1. — С. 14-16.

13. Гянджалиев, Я.А. Целесообразность применения лечебных прокладок при лечении неосложненного кариеса / Я.А. Гянджалиев, А.М. Ризаханова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. — 2018. — Т. 8, № 7. — С. 265.

14. Диагностическая и прогностическая значимость гипоксия-зависимого фактора-1 α для развития кариозного поражения / О.А. Зорина, Н.Б. Петрухина, А.А. Тупицин [и др.] // Стоматология. — 2019. — Т. 98, № 4. — С. 15-19. — DOI: 10.17116/stomat20199804115

15. Еловикова, Т.М. Слюна как биологическая жидкость и ее роль в здоровье полости рта: учебное пособие / Т.М. Еловикова, С.С. Григорьев. — Екатеринбург : Издательский Дом «ТИРАЖ». — 2018. — 136 с. — ISBN 978-5-89895-892-3.

16. Заблочкая, М.В. Лечение острого апикального периодонтита с применением метода депофореза и холодной аргоновой зоны / М.В. Заблочкая, А.В. Митронин, Н.В. Заблочкая // Смоленский медицинский альманах. — 2018. — № 1. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-ostrogo-apikalnogo-periodontita-s-primeneniem-metoda-depoforeza-i-holodnoy-argonovoy-plazmy> (дата обращения: 21.10.2024).

17. Зайнуллина, Е.В. Профилактика вторичного и рецидивного кариеса у лиц с интенсивным поражением зубов : специальность 14.00.21 Стоматология : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Зайнуллина Елена Владимировна ; ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». — Пермь, 2008. — 23 с. — Место защиты: ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

18. Зюзькова, С.А. Стоматологический статус и особенности гомеостаза в полости рта у школьников с различным уровнем здоровья : специальность 14.00.21 Стоматология : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Зюзькова Светлана Александровна ; ГОУ ВПО Тверская ГМА Росздрава. — Тверь, 2006. — 18 с. — Место защиты: ГОУ ВПО Тверская ГМА Росздрава.

19. Изучение антимикробной активности композитных материалов / Р.М. Брагунова, С.Н. Разумова, А.Р. Мелкумян [и др.] // Медицинский алфавит. — 2018. — Т. 1, № 2. — С. 54-58.

20. Катола, В.М. Влияние микробиоты полости рта на развитие воспаления и соматических заболеваний / В.М. Катола, С.В. Тарасенко, В.Е. Комогорцева // Российский стоматологический журнал. — 2018. — Т. 22, № 3. — С. 162-165. — DOI: 10.18821/1728-2802-2018-22-3-162-165

21. Клемин, В.А. Комбинированные зубные пломбы / В.А. Клемин, А.В. Борисенко, Л.В. Ищенко. — М. : Медицинское информационное агентство, 2008. — 304 с. — ISBN: 5-89481-587-8.

22. Клинико-лабораторная оценка и обоснование способа гальванофореза гидроксида меди-кальция при эндодонтическом лечении апикального периодонтита / В.А. Румянцев, Г.Е. Бордина, А.В. Ольховская, В.В. Опешко // Стоматология. — 2015. — Т. 94, № 1. — С. 14-19. — DOI: 10.17116/stomat201594114-19

23. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе кариес зубов. Утверждены Постановлением № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года,

актуализированы 02 августа 2018 года — URL: <https://e-stomatology.ru/director/protokols/archive/> (дата обращения 21.10.2024).

24. Клиническое обоснование применения модифицированных электромагнитным полем пломбировочных материалов для повышения качества лечения и профилактики вторичного кариеса зубов / Н.С. Моисеева, А.А. Кунин, Д.Ю. Харитонов, А.В. Подопригора // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2019. — Т. 13, вып. 4. — С. 58-62. — DOI: 10.24411 / 2075-4094-2019-16476

25. Кнаппвост, А. Показания к применению и механизмы кариеспрофилактического действия препаратов глубокого фторирования — эмаль-герметизирующего и дентин-герметизирующего ликви́дов / А. Кнаппвост // Проблемы стоматологии. — 2005. — № 2. — С. 3-9.

26. Козерожец, И.В. Разработка метода получения и исследование субмикронных и наноразмерных частиц оксидов алюминия с низким содержанием примесей: специальность 02.00.04 Физическая химия : автореф. дис. ... канд. хим. наук / Козерожец Ирина Владимировна ; Учреждение Российской академии наук Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН. — Москва, 2011. — 24 с. : ил. — Библиограф.: с. 22-23. — Место защиты: Учреждение Российской академии наук Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН.

27. Леонтьев, В.К. Профилактика стоматологических заболеваний: учебник / В.К. Леонтьев, Г.Н. Пахомов. — М. : Издатель КМК Инвест, 2006. — 416 с. — ISBN 5-9900267-2-2.

28. Леус, П.А. Методы и долгосрочные цели вторичной профилактики кариеса зубов / П.А. Леус // Современная стоматология. — 2018. — № 2. — С. 9-14.

29. Леус, П.А. Микробный биофильм на зубах. Физиологическая роль и патогенное значение / П.А. Леус // Стоматологический журнал. — 2007. — Т. 2. — С. 100-111.

30. Луцаева, И.В. Изучение воздействия наночастиц TiO₂ и Al₂O₃ на бактерии *Pseudomonas Fluorescens* и *Bacillus Mucilaginosus* / И.В. Луцаева, Ю.Н. Моргалев // Вестник Томского государственного университета. Биология. —

2009. — Т. 8, № 4. — С. 97-105. — URL: <http://vital.lib.tsu.ru/vital/access/manager/Repository/vtls:000709398> (Дата обращения 21.10.2024).

31. Митронин, А.В. Оценка эффективности наноимпрегнационных методов лечения гиперестезии дентина зубов в экспериментальном исследовании / А.В. Митронин, Н.В. Заблочкая, М.В. Заблочкая // *Эндодонтия Today*. — 2017. — Т. 15, № 3. — С. 22-25.

32. Моисеева, Н.С. Влияние электромагнитного поля на микроструктурные свойства стоматологических материалов / Н.С. Моисеева // *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. — 2018. — Т. 20, № 12. — С. 120–123.

33. Морфофункциональные изменения клеток *Bacillus cereus* под воздействием наночастиц металлов и оксидов металлов / Г.А. Фролов, И.А. Лундовских, М.Б. Тарасов [и др.] // *Дезинфекционное дело*. — 2020. — Т. 114, № 4. — С. 5-18.

34. Наноимпрегнация дентина зубов при экспериментальном лечении кариеса: оценка с помощью электронной микроскопии / В.А. Румянцев, О. Полунина, В. Опешко, Д.А. Моисеев // *Пародонтология*. — 2016. — Т. 21, № 3. — С. 68-71.

35. Николаев, А.И. Практическая терапевтическая стоматология: учебное пособие / А.И. Николаев, Л.М. Цепов. — СПб. : Санкт-Петербургский Институт стоматологии, 2001. — 390 с. — ISBN 5-94517-001-1.

36. Николаенко, С.А. Влияние воздушно-абразивной обработки на адгезию к дентину при применении самопротравливающих адгезивных посредников / С.А. Николаенко, Е.А. Челнокова // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2008. — Т. 49, № 1. — С. 25-29.

37. Оценка эффективности антисептических растворов для медикаментозной обработки кариозной полости посредством микробиологического анализа / А.А. Родионова, Е.Д. Юрцева, Е.В. Володина, М.С. Подпорин // *FORCIPE: материалы всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука — 2021»* — 2021. — Т. 4, № S1. — С. 786. — URL: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/3562>

38. Пародонтология: национальное руководство / под ред. О.О. Янушевича, Л.А. Дмитриевой. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — Серия «Национальные руководства». — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — С. 135. — ISBN 978-5-9704-4365-1.

39. Платонова, А.Ш. Профилактика вторичного и рецидивирующего кариеса зубов : специальность 14.00.21 Стоматология : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Платонова Альфия Шамильевна ; Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т. — М., 2005. — С.24. : ил. — Место защиты: Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т.

40. Повестка заседания Совета Стоматологической ассоциации России от 26.04.2011 РЕШЕНИЕ Совета Стоматологической Ассоциации России от 26 апреля 2011 года г. Москва «О Федеральной государственной Программе профилактики основных стоматологических заболеваний в Российской Федерации» — URL: https://e-stomatology.ru/star/work/2011/solution_april/03_profilakt.htm (дата обращения 21.10.2024).

41. Разработка метода наночастиц оксида алюминия методом химического осаждения с дальнейшим термическим разложением / Д.С. Добровольский, Н.А. Беловощев, Л.А. Насырова [и др.] // Успехи в химии и химических технологиях. — 2017. — Т. 31, № 13. — С. 31-33.

42. Рейзвих, О.Э. Взаимосвязь частот стоматологических заболеваний с уровнем соматического здоровья детей (обзор литературы) / О.Э. Рейзвих, С.А. Шнайдер, Н.О. Нонева // Инновации в стоматологии. — 2014. — № 3. — С. 125-133.

43. Ремпель, А.А. Материалы и методы нанотехнологий: учебное пособие / А.А. Ремпель, А.А. Валеева. — Екатеринбург : Издательство Уральского университета. — 2015. — С. 8-10. — ISBN 978-5-7996-1401-0.

44. Румянцев, В.А. Оценка наноимпрегнации дентина зубов с помощью электронной микроскопии при экспериментальном лечении кариеса / В.А. Румянцев, О.С. Полунина // Верхневолжский медицинский журнал. — 2015. — № Т. 14, № 4. — С. 8-10.

45. Серцова, А.А. Создание негорючих полимерных композиций с применением наночастиц соединений металлов в качестве замедлителей горения / А.А. Серцова, С.И. Маракулин, Е.Н. Субчева, Е.В. Юртов // VI Международная конференция «Деформация и разрушение материалов и наноматериалов»: сборник материалов VI Междун. конф., 10-13 ноября 2015 г. — Москва : ИМЕТ РАН, 2015. — С. 683.

46. Состояние соматического и стоматологического здоровья у беременных женщин / Г.Т. Ермуханова, А.Ж. Есим, М.Н. Шарифканова [и др.] // Вестник КазНМУ. — 2013. — Т. 2, № 3. — С. 210-214. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-somaticheskogo-i-stomatologicheskogo-zdorovya-u-beremennyh-zhenshin> (дата обращения: 27.10.2025).

47. Спектроскопическое исследование изменений вторичной структуры белков биологических жидкостей полости рта с помощью синхротронной инфракрасной микроскопии / П.В. Середин, Д.Л. Голощапов, Ю.А. Ипполитов, J. Vongsvivut // Оптика и спектроскопия. — 2019. — Т. 127, № 6. — С. 917-923. — DOI: 10.21883/OS.2019.12.48686.159-19

48. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: руководство / Л.И. Аруин [и др.] ; под ред. Д.С. Саркисова. — М. : Медицина, 1987. — 445 с.

49. Сунцов, В.Г. Возможные пути профилактики вторичного и рецидивного кариеса у подростков с декомпенсированной формой кариеса / В.Г. Сунцов, Е.В. Ландинова // Клиническая стоматология. — 2003. — № 3. — С. 54-55.

50. Терапевтическая стоматология: национальное руководство / под ред. Л.А. Дмитриевой, Ю.М. Максимовского. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 888 с. — ISBN 978-5-9704-6097-9.

51. Тишков, Д.С. Реминерализация эмали с помощью полиамидоамина и адгезивной смолы, содержащей наночастицы фосфата кальция / Д.С. Тишков // Региональный вестник. — 2020. — Т. 44, № 5. — С:19-21.

52. Трущелёв, С. Медицинская диссертация: современные требования к содержанию и оформлению: руководство / С. Трущелёв ; под ред. И.Н. Денисова. — Изд. 4-е, перераб, доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 496 с. — ISBN 978-5-9704-2690-6.

53. Флейшер, Г.М. Воздушно-абразивная (кинетическая) методика лечения зубов / Г.М. Флейшер // Научные известия. — 2018. — № 11. — С. 80-85.

54. Хадыева, М.Н. Клинико-статистический анализ заболеваемости кариесом зубов у детей с учетом семейного типа и морфофункционального развития

ребенка / М.Н. Хадыева, А.Н. Галиуллин, Ю.Ю. Якимова // Международный научно-исследовательский журнал. — 2023. — Т. 134, № 8. — DOI: 10.23670/IRJ.2023.134.145

55. Хоменко, Л.А. Экспериментальная оценка нанотвердости зрелой эмали постоянных зубов под влиянием современных средств экзогенной профилактики кариеса / Л.А. Хоменко, Г.В. Сороченко, А.В. Савичук // Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения стоматологических заболеваний : сборник науч. трудов респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 20-летию 2-й каф. тер. стоматологии УО «Белорус. Гос. Мед. Ун-т» и юбилею проф. П.А. Леуса / Белорус. Гос. Мед. Ун-т ; под общ. ред. Т.Н. Манак, Л.Г. Борисенко. — Минск : БГМУ, 2018. — С. 167-171.

56. Шабашова, Н.В. Микробиоценоз и внутриэпителиальная иммунная система желудочно-кишечного тракта человека / Н.В. Шабашова // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии после дипломного образования. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 166-178. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiotsenoz-i-vnutriepitelialnaya-immunnaya-sistema-zheludочно-kishechnogo-trakta-cheloveka/viewer>

57. Шабашова, Н.В. Микробиоценоз и внутриэпителиальная иммунная система желудочно-кишечного тракта человека / Н.В. Шабашова // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 166-178.

58. Экспериментальная оценка возможности профилактики рецидивирующего кариеса зубов методом гальванофоретической наноимпрегнации дентина / А.Р. Бессуднова, В.А. Румянцев, Г.А. Фролов [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. — 2023. — Т. 23, № 2. — С. 13-18. — DOI: 10.55531/2072-2354.2023.23.2.13-18

59. Электронно-микроскопические свойства нового противомикробного нанопрепарата на основе гидроксида медиальция / В.А. Румянцев, Г.А. Фролов, А.В. Блинова [и др.] // Вестник Авиценны. — 2021. — Т. 23, № 4. — С. 532-41. — DOI: 10.25005/2074-0581-2021-23-4-532-541

60. Эффективность применения метода фотоактивируемой дезинфекции и материала «CalciCur» при лечении глубокого кариеса / В.Ф. Михальченко, А.В. Михальченко, О.А. Антипова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 1-1. — С. 1287.

61. Advancing dental implant surface technology—from micron- to nanotopography / G. Mendonça, D.B. Mendonça, F.J. Aragão, L.F. Cooper // Biomaterials. — 2008. — Vol. 29, N 28. — P. 3822-3835. — DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.05.012

62. Allaker, R.P. The use of nanoparticles to control oral biofilm formation / R.P. Allaker // Journal of Dental Research. — 2010. — Vol. 89, N 11. — P. 1175-1186. — DOI: 10.1177/0022034510377794

63. Antibacterial and physical properties of EGCG-containing glass ionomer cements / J.Hu, X. Du, C. Huang [et al.] // J Dent. — 2013. — Vol. 41, N 10. — P. 927–34. — DOI: 10.1016/j.jdent.2013.07.014

64. Antibacterial effect of chlorhexidine-containing glass ionomer cement in vivo: a pilot study / J.E. Frencken, S. Imazato, C. Toi [et al.] // Caries Res. — 2007. — Vol. 41, N 2. — P. 102–107. — DOI: 10.1159/000098042

65. Antibacterial properties of composite resins incorporating silver and zinc oxide nanoparticles on Streptococcus mutans and Lactobacillus / S. Kasraei, L. Sami, S. Hendi [et al.] // Restorative dentistry & endodontics. — 2014. — Vol. 39, N 2. — P. 109–114. — DOI: 10.5395/rde.2014.39.2.109

66. Antibacterial, physical and mechanical properties of flowable resin composites containing zinc oxide nanoparticles / S. Tavassoli Hojati, H. Alaghemand, F. Hamze [et al.] // Dent Mater. — 2013. — Vol. 29, N 5. — P. 495–505. — DOI: 10.1016/J.DENTAL.2013.03.011. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23562673/> (Accessed: 21.10.2024).

67. Anti-biofilm dentin primer with quaternary ammonium and silver nanoparticles / L. Cheng, K. Zhang, M.A. Melo [et al.] // J Dent Res. — 2012. — Vol. 91, N 6. — P. 598-604. — DOI: 10.1177/0022034512444128

68. Antimicrobial substantivity of cavity disinfectants / M. Turkun, F. Ozata, E. User, M. Ates // Gen.Dent. — 2005. — Vol. 53, N 3. — P. 182-186.

69. Botelho, M.G. Inhibitory effects on selected oral bacteria of antibacterial agents incorporated in a glass ionomer cement / M.G. Botelho // *Caries Res.* — 2003. — Vol. 37, N 2. — P. 108–114.

70. Bowen, W.H. Biology of *Streptococcus mutans*-derived glucosyltransferases: role in extracellular matrix formation of cariogenic biofilms / W.H. Bowen, H. Koo // *Caries Research.* — 2011. — Vol. 45, N 1. — P. 69-86. — DOI: 10.1159/000324598

71. Bramhecha, A. Role of Arginine in Caries Prevention / Astha Bramhecha, Jogikalmat Krithikadatta // *Int J Dentistry Oral Sci.* — 2021. — Vol. 8, N 7. — P. 3230-3234. — DOI: 10.19070/2377-8075-21000658

72. Cardiovascular Risk Factors / S. Granados-Principal, N. El-Azem, J.L. Quiles [et al.]. — InTech Open, 2012. — 506 p. — ISBN 978-953-51-0240-3 — eBook (PDF) ISBN978-953-51-6881-2. — DOI: 10.5772/1079. — URL: <https://www.intechopen.com/chapters/31717> (Accessed: 21.10.2024).

73. Chen, Z. Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo / Z. Chen // *Toxicology Letters.* — 2006. — Vol. 163, N 2. — P. 109–120. — DOI: 10.1016/j.toxlet.2005.10.003

74. Chlorhexidine arrests subclinical degradation of dentin hybrid layers in vivo / J. Hebling, D.H. Pashley, L. Tjaderane, F.R. Tay // *J Dent Res.* — 2005. — Vol. 84, N 8. — P. 741-746. — DOI: 10.1177/154405910508400811

75. Clinical outcomes of dental treatment under general anesthesia and its effects on the caries activity and body growth of children: a 2-year retrospective study / J. Zhao, L. Yang, G. Lai, J. Wang // *Clinical oral investigations.* — 2022. — Vol. 26, N 5. — P. 4091–4098. — DOI: 10.1007/s00784-022-04377-1

76. Comparison of quaternary ammonium-containing with nano-silver-containing adhesive in antibacterial properties and cytotoxicity / F. Li, M.D. Weir, J. Chen, H.H. Xu // *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials.* — 2013. — Vol. 29, N 4. — P. 450–461. — DOI: 10.1016/j.dental.2013.01.012

77. Current approaches to produce durable biomaterials: Trends in polymeric materials for restorative dentistry applications / C.S. Pfeifer, F.S. Lucena, M.G. Logan [et al.] // *Dent Mater.* — 2024. — Vol. 40, N 12. — P. 2122-2134. — DOI:

10.1016/j.dental.2024.10.004 — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39424526/> (Accessed: 21.10.2024).

78. Current Insights into the Modulation of Oral Bacterial Degradation of Dental Polymeric Restorative Materials / N. Zhang, Y. Ma, M.D. Weir [et al.] // *Materials* (Basel). — 2017. — Vol. 10, N 5. — P. 507. — DOI: 10.3390/ma10050507. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28772863/> (Accessed: 21.10.2024).

79. Degradation in the dentin-composite interface subjected to multi-species biofilm challenges / Y. Li, C. Carrera, R. Chen [et al.] // *Acta Biomater.* — 2014. — Vol. 10, N 1. — P. 375–383. — DOI: 10.1016/j.actbio.2013.08.034

80. Dental caries // N.B. Pitts, D.T. Zero, P.D. Marsh [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* — 2017. — № 3. — P. 17030. — DOI: 10.1038/nrdp.2017.30

81. Designing Multiagent Dental Materials for Enhanced Resistance to Biofilm Damage at the Bonded Interface / M.A. Melo, S. Orrego, M.D. Weir [et al.] // *ACS applied materials & interfaces.* — 2016. — Vol. 18, N 8. — P. 11779–11787. — DOI: 10.1021/acsami.6b01923

82. Detecting approximal dental caries with transillumination: a clinical evaluation / S.K. Choksi, J.M. Brady, D.H. Dang, M.S. Rao // *J. Am. Dent. Assoc.* — 1994. — Vol. 125, N 8. — P. 1098–1102. — DOI: 10.14219/jada.archive.1994.0130

83. Detecting secondary caries lesions: A systematic review and meta-analysis / F. Brouwer, H. Askar, S. Paris, F. Schwendicke // *J. Dent. Res.* — 2016. — Vol. 95, N 2. — P. 143–151. — DOI: 10.1177/0022034515611041

84. Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery / L. Zhang, D. Pornpattananankul, C.M. Hu, C.M. Huang // *Current Medicinal Chemistry.* — 2013. — Vol. 17, N 6. — P. 585–594. — DOI: 10.2174/092986710790416290

85. Direct composite resin fillings versus amalgam fillings for permanent or adult posterior teeth / M.G. Rasines Alcaraz, A. Veitz-Keenan, P. Sahrman [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2014. — N 3. — DOI: 10.1002/14651858.CD005620.pub2

86. Double nucleophilic addition to iminomalonate, leading to the synthesis of quaternary α -amino diesters and desymmetrization of the products / M. Shimizu,

M. Mushika, I. Mizota, Y. Zhu // RSC Adv. — 2019. — Vol. 40, N 9. — P. 23400-23407. — DOI: 10.1039/c9ra04889h

87. Effect of energy density on properties and marginal integrity of posterior resin composite restorations. / K.S. Vandewalle, J.L. Ferracane, T.J. Hilton [et al.] // Dent Mater. — 2004. — Vol. 20, N 1. — P. 96–106. — DOI: 10.1016/s0109-5641(03)00124-6

88. Effect of general somatic diseases on oral inflammatory process and oral health status of Armenian adult population / L. Akopyan, G. Arsenov, E. Selimyan [et al.] // Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. — 2020. — Vol. 4, N 2. — C. 14-21. — DOI: 10.1016/s0109-5641(03)00124-6

89. Featherstone, J.D. The continuum of dental caries—evidence for a dynamic disease process / J.D. Featherstone // Journal of Dental Research. — 2004. — Vol. 83, Spec No C — C. 39-42. — DOI: 10.1177/154405910408301S08

90. Ferracane, J.L. Models of Caries Formation around Dental Composite Restorations / J.L. Ferracane // J Dent Res. — 2017. — Vol. 96, N 4. — P. 364-371. — DOI: 10.1177/0022034516683395. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28318391/> (Accessed: 21.10.2024).

91. Ferracane, J.L. Resin composite — state of the art / J.L. Ferracane // Dental Materials. — 2011. — Vol. 27, N 1. — P. 29–38. — DOI: 10.1016/j.dental.2010.10.020

92. Fure, S. Effect of chlorhexidine gel treatment supplemented with chlorhexidine v and resin on Mutans Streptococci and Actinomyces on root surface / S. Fure, C.G. Emilson // Caries Res. — 1990. — Vol. 24, N 4. — P. 242-247. — DOI: 10.1159/000261275

93. Guo, Y. Effects of Hybrid Coat on shear bond strength of five cements: an in vitro study / Y. Guo, H.D. Zhou, Y.Z. Feng // J Adv Prosthodont. — 2017. — Vol. 9, N 6. — P. 447–452. — DOI: 10.4047/jap.2017.9.6.447

94. Hahn, C.L. Relationships between caries bacteria, host responses, and clinical signs and symptoms of pulpitis / C.L. Hahn, F.R. Liewehr // Journal of Endodontics. — 2007. — Vol. 33, N 3. — P. 213-219. — DOI: 10.1016/J.JOEN.2006.11.008

95. Health effects of nanoparticles / C. Ostiguy, G. Lapointe, M. Trottier [et al.]. — IRSST, 2006. — 52 p. — ISBN 13 : 978-2-89631-061-6 (PDF) — URL: <https://pharesst.irsst.qc.ca/rapports-scientifique/984/> (Accessed: 21.10.2024).

96. Hoshino, T. Evolution of Cariogenic Character in *Streptococcus mutans*: Horizontal Transmission of Glycosyl Hydrolase Family 70 Genes / T. Hoshino, T. Fujiwara, S. Kawabata // Csi. Rep. — 2012. — N 2. — P. 518. — DOI: 10.1038/srep00518

97. In vitro and in vivo investigation of the biological and mechanical behaviour of resin-modified glass-ionomer cement containing chlorhexidine. / A.R. Castilho, C. Duque, T. De C. Negrini [et al.] // J Dent. — 2013. — Vol. 41, N 2. — P. 155–163. — DOI: 10.1016/j.jdent.2012.10.014

98. In vitro evaluation of composite containing DMAHDM and calcium phosphate nanoparticles on recurrent caries inhibition at bovine enamel-restoration margins / W. Zhou, X. Peng, X. Zhou [et al.] / Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials. — 2020. — Vol. 36, N 10. — P. 1343–1355. — DOI: 10.1016/j.dental.2020.07.007

99. Inflammatory and immunological aspects of dental pulp repair / M. Goldberg, J.C. Farges, S. Lacerda-Pinheiro [et al.] // Pharmacological Research. — 2008. — Vol. 58, N 2. — P. 137–147. — DOI: 10.1016/j.phrs.2008.05.013

100. Iron level participates in the pathological damages of dental caries in infant rats by affecting enamel mineralization / Libin Xu, Jiaying Wang, Rui Han [et al.] // Journal of Clinical Pediatric Dentistry. — 2023. — Vol. 47, N4. — C. 86–94. — DOI: 10.22514/JOCPD.2023.039

101. Is secondary caries with composites a material-based problem / I. Nedeljkovic, W. Teughels, J. De Munck [et al.] // Dent Mater. — 2015. — Vol. 31, N 11. — P. 247–277. — DOI: 10.1016/j.dental.2015.09.001

102. Khalichi, P. Effect of composite resin biodegradation products on oral streptococcal growth / P. Khalichi, D.G. Cvitkovitch, J.P. Santerre // Biomaterials. — 2004. — Vol. 25, N 24. — P. 5467–5472. — DOI: 10.1016/j.biomaterials.2003.12.056. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15142727/> (Accessed: 21.10.2024).

103. Koo, H. The exopolysaccharide matrix: a virulence determinant of cariogenic biofilm / H. Koo, M.L. Falsetta, M.I. Klein // *Journal of Dental Research*. — 2013. — Vol. 92, N 12. — P. 1065-1073. — DOI: 10.1177/0022034513504218

104. Lin, D. Phytotoxicity of nanoparticles: inhibition of seed germination and root growth / D. Lin // *Environmental Pollutants*. — 2007. — Vol. 150, N 2. — P. 243–250. — DOI: 10.1016/j.envpol.2007.01.016

105. Longevity of composite restorations is definitely not only about materials / F.F. Demarco, M.S. Cenci, A.F. Montagner [et al.] // *Dent Mater*. — 2023. — Vol. 39, N 1. — P. 1-12. — DOI: 10.1016/j.dental.2022.11.009. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36494241/> (Accessed: 21.10.2024).

106. Longevity of posterior resin composite restorations in adults: a systematic review / A. Astvaldsdottir, J. Dagerhamn, J.W. van Dijken [et al.] // *J Dent*. — 2015. — Vol. 43, N 8. — P. 934–954. — DOI: 10.1016/j.jdent.2015.05.001

107. Long-term antibacterial effects and physical properties of a chlorhexidine-containing glass ionomer cement / L.S. Türkün, M. Türkün, F. Ertugrul, [et al.] // *Jes-thet Restor Dent*. — 2008. — Vol. 20, N 1. — P. 29–44. — DOI: 10.1111/j.1708-8240.2008.00146.x

108. Low shrinkage light curable nanocomposite for dental restorative material / M.H. Chen, C.R. Chen, S.H. Hsu [et al.] // *Dental Materials*. — 2013. — Vol. 22, N 2. — P.138-145. — DOI: 10.1016/j.dental.2005.02.012

109. Marginal integrity and secondary caries of selectively excavated teeth in vitro. / F. Schwendicke, M. Kern, U. Blunck [et al.] // *Journal of dentistry*. — 2014. — Vol. 42, N 10. — P. 1261–1268. — DOI: 10.1016/j.jdent.2014.08.002

110. Marsh, P.D. Dental plaque as a biofilm and a microbial community — implications for health and disease / P.D. Marsh // *BMC Oral Health*. — 2006. — Suppl 6. — P. 14. — DOI: 10.1186/1472-6831-6-S1-S14

111. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review, Part I: chemical, physical, and antibacterial properties / M. Parirokh, M. Torabinejad // *Journal of Endodontics*. — 2010. — Vol. 36, N 1. — P. 16-27. — DOI: 10.1016/j.joen.2009.09.006

112. Mjör, I.A. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 1: normal structure and physiology / I.A. Mjör, M. Ferrari, K.J. Heyeraas // Quintessence Int. — 2001. — Vol. 32, N 6 — P. 427-446. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11491623/> (Accessed: 21.10.2024).

113. Mjör, I.A. Clinical diagnosis of recurrent caries / I.A. Mjör // J Am Dent Assoc. — 2005. — Vol. 136, N 10. — P. 1426–1433.

114. Mjör, L.A. Secondary caries: a literature review with case reports / L.A. Mjör, F. Toffenetti // Quintessence Int. — 2000. — Vol. 31, N 3. — P. 165–179.

115. Model resin composites incorporating zno-NP: activity against *S. Mutans* and physicochemical properties characterization / N.L. Brandão, M.B. Portela, L.C. Maia [et al.] // J Appl Oral Sci. — 2018. — N 26. — P. e20170270. — DOI: 10.1590/1678-7757-2017-0270

116. Nanotechnology applications in oral pathology: A scoping review / A. Sajithkumar, M. Shenoy, K.R. Vinod, D. Nadakkavukkaran // J Oral Maxillofac Pathol. — 2025. — Vol. 29, N 1. — P. 127-136. — DOI: 10.4103/jomfp.jomfp_187_24

117. Neelakantan, P. Bacteriology of deep carious lesions underneath amalgam restorations with different pulp-capping materials--an in vivo analysis / P. Neelakantan, C.V. Rao, J. Indramohan // J Appl Oral Sci. — 2012. — Vol. 20, N 2. — P. 139-145. — DOI: 10.1590/s1678-77572012000200003. — URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3894753/> (Accessed: 21.10.2024).

118. Novel Antibacterial Resin-Based Filling Material Containing Nanoparticles for the Potential One-Step Treatment of Caries / N. Angel Villegas, M.J. Silvero Compagnucci, M. Sainz Ajá [et al.] // J Healthc Eng. — 2019. — P. 6367919. — DOI: 10.1155/2019/6367919

119. Novel hydroxyapatite nanorods improve anti-caries efficacy of enamel infiltrants. / D.M. Andrade Neto, E.V. Carvalho, E.A. Rodrigues [et al.] // Dent Mater. — 2016. — Vol. 32, N 6. — P. 784-93. — DOI: 10.1016/j.dental.2016.03.026

120. Oral diseases: a global public health challenge / M.A. Peres, L.M.D. Macpherson, R.J. Weyant [et al.] // Oral health. — 2019. — Vol. 394, N 10194. — P. 249-

260. — DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327369/> (Accessed: 21.10.2024).

121. Oral microbiota in human systematic diseases / X. Peng, L. Cheng, Y. You [et al.] // *Int J Oral Sci.* — 2022. — Vol. 14, N 1 — P. 1-8. — DOI: 10.1038/s41368-022-00163-7

122. Patient Experience and Expectations in Oral Health Care: A Nation-Wide Survey / L. Levin, A. Khehra, S. Kowal, K. Romer // *Int Dent J.* — 2025. — Vol. 75, N 2. — P. 1003-1010. — DOI: 10.1016/j.identj.2024.10.011. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39510930/> (Accessed: 21.10.2024).

123. Peters, O.A. Root canal preparation with a novel nickel-titanium instrument evaluated with micro-computed tomography: canal surface preparation over time / O.A. Peters, C. Boessler, F. Paqué // *Journal of Endodontics.* — 2010. — Vol. 36, N 6. — P. 1068-1072. — DOI: 10.1016/j.joen.2010.02.023

124. Preparation, characterization and antimicrobial activities of chitosan/ L.H. Li, J.C. Deng, H.R. Deng [et al.] // *Agzno blend films. Chem Eng J.* — 2010. — N 160. — P. 378–382. — URL: https://www.researchgate.net/publication/222749428_Preparation_characterization_and_antimicrobial_activities_of_chitosanAgZnO_blend_films (Accessed: 21.10.2024).

125. Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases / S. Jepsen, J. Blanco, W. Buchalla [et al.] // *J Clin Periodontol.* — 2017. — Vol. 44, Suppl 18. — P. S85-S93. — DOI: 10.1111/jcpe.12687. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28266120/> (Accessed: 21.10.2024).

126. Prevention of secondary caries by silver diamine fluoride / M.L. Mei, I.S. Zhao, L. Ito [et al.] // *International dental journal.* — 2016. — Vol. 66, N 2. — P. 71–77. — DOI: 10.1111/idj.12207

127. Prevention of secondary caries using silver diamine fluoride treatment and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate modified glass-ionomer cement /

I.S. Zhao, M.L. Mei, M.F. Burrow [et al.] // J Dent. — 2017. — N 57. — P. 38-44. — DOI: 10.1016/j.jdent.2016.12.001

128. Recent Advances in the Use of Mesoporous Silica Nanoparticles for the Diagnosis of Bacterial Infections / D. Şen Karaman, A. Pamukçu, M.B. Karakaplan [et al.] // Int J Nanomedicine. — 2021. — N 16. — P. 6575-6591. — DOI: 10.2147/IJN.S273062

129. Remineralization potential of nano-hydroxyapatite on initial enamel lesions: an in vitro study / S. Huang, S. Gao, L. Cheng, H. Yu // Caries Research. — 2011. — Vol. 45, N 5. — P. 460-468. — DOI: 10.1159/000331207

130. Schwendicke, F. Incomplete caries removal: a systematic review and meta-analysis / F. Schwendicke, C.E. Dörfer, S. Paris // Journal of Dental Research. — 2015. — Vol. 92, N 4. — P. 306-314. — DOI: 10.1177/0022034513477425. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23396521/> (Accessed: 21.10.2024).

131. Secondary caries: prevalence, characteristics, and approach / I. Nedeljkovic, J. De Munck, A. Vanloy [et al.] // Clin Oral Investig. — 2020. — Vol. 24, N 2. — P. 683-691. — DOI: 10.1007/s00784-019-02894-0. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31123872/> (Accessed: 21.10.2024).

132. Selwitz, R.H. Dental caries / R.H. Selwitz, A.I. Ismail, N.B. Pitts // The Lancet. — 2007. — Vol. 369, N 9555. — P. 51-59. — DOI: 10.1016/s0140-6736(07)60031-2

133. Sheng J. Multi-target antimicrobial actions of zinc against oral anaerobes / J. Sheng, P.T. Nguyen, R.E. Marquis // Arch Oral Biol. — 2005. — Vol. 50, N 8. — P. 747-757.

134. Shrestha, A. Antibacterial Nanoparticles in Endodontics: A Review / A. Shrestha, A. Kishen // Journal of Endodontics. — 2016. — Vol. 42, N 10. — P. 1417-1426. — DOI: 10.1016/j.joen.2016.05.021. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27520408/> (Accessed: 21.10.2024).

135. Strategies to prevent hydrolytic degradation of the hybrid layer — A review / L. Tjäderhane, F.D. Nascimento, L. Breschi [et al.] // Dental Materials. — 2013. — Vol. 29, N 10. — P. 999-1011. — DOI: 10.1016/J.DENTAL.2013.07.016. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23953737/> (Accessed: 21.10.2024).

136. Strategies to prevent hydrolytic degradation of the hybrid layer — A review / L. Tjäderhane, F.D. Nascimento, L. Breschi [et al.] // *Dental Materials*. — 2013. — Vol. 29, N 10. — P. 999-1011. — DOI: 10.1016/J.DENTAL.2013.07.016. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23953737/> (Accessed: 21.10.2024).

137. Takahashi, N. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives / N. Takahashi, B. Nyvad // *Critical reviews in oral biology and medicine*. — 2011. — Vol. 90, N 3. — P. 294-303. — DOI: 10.1177/0022034510379602

138. The Biology of *Streptococcus mutans* / J.A. Lemos, S.R. Palmer, L. Zeng [et al.] // *Microbiol Spectr*. — 2019. — Vol. 7, N 1. — P. 10. — DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0051-2018

139. The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases / D.T. Graves, J.D. Corrêa, T.A. Silva // *J Dent Res*. — 2019. — Vol. 98, N 2. — P. 148-156. — DOI: 10.1177/0022034518805739

140. The copper-calcium hydroxide nanoparticles galvanophoresis for cleansing spaces of the root of the tooth / V. Rumiantcev, G. Bordina, A. Blinova [et al.] // *Adv Dent & Oral Health*. — 2021. — Vol. 14, N 4. — P. 1-6.

141. The effect of a chlorhexidin containing cavity disinfectant on the clinical performance of high viscosity glass ionomer cement following 24-month result / N.K. Ersin, A. Aykut, U. Candan [et al.] // *Am J Dent*. — 2008. — Vol. 21, N 1. — P. 39-43.

142. The Predictive Potentiality of Salivary Microbiome for the Recurrence of Early Childhood Caries / C. Zhu, C. Yuan, S. Ao [et al.] // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. — 2018. — N 8. — P. 423. — DOI: 10.3389/fcimb.2018.00423

143. The role of matrix metalloproteinases (mmps) in human caries / C. Chaussain-Miller, F. Fioretti, M. Goldberg, S. Menashi // *Journal of Dental Research*. — 2006. — Vol. 85, N 1. — P. 22-32. — DOI: 10.1177/154405910608500104

144. Tjäderhane, L. Dentin bonding: can we make it last / L. Tjäderhane // *Oper Dent*. — 2015. — Vol. 40, N 1. — P. 4–18. — DOI: 10.2341/14-095-BL

145. Toward dental caries: Exploring nanoparticle-based platforms and calcium phosphate compounds for dental restorative materials / A.A. Balhaddad, A.A. Kansara, D. Hidan [et al.] // *Bioact Mater*. — 2018. — Vol. 4, N 1. — P. 43-55. — DOI:

10.1016/j.bioactmat.2018.12.002. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30582079/> (Accessed: 21.10.2024).

146. Toxicity of nanosized and bulk ZnO, CuO and TiO₂ to bacteria *Vibrio fischeri* and crustaceans *Daphnia magna* and *Thamnocephalus platyurus* / M. Heinlaan, A. Ivask, I. Blinov [et al.] // *Chemosphere*. — 2008. — Vol. 71, N 7. — P. 1308–1316. — DOI: 10.1016/J.CHEMOSPHERE.2007.11.047

147. Tubule density and diameter in coronal dentin from primary and permanent human teeth / T.L. Lenzi, A. Guglielmi Cde, V.E. Arana-Chavez, D.P. Raggio // *Microsc Microanal.* — 2013. — Vol. 19, N 6. — P. 1445-1449. — DOI: 10.1017/S1431927613012725

148. Tziafas, D. Designing new treatment strategies in vital pulp therapy / D. Tziafas, A.J. Smith, H. Lesot // *Journal of Dentistry*. — 2000. — Vol. 28, N 2. — P. 77-92. — DOI: 10.1016/S0300-5712(99)00047-0

149. Walshaw, P.R. Clinical considerations for optimal dentinal bonding / P.R. Walshaw // *Quintessence Int.* — 1996. — Vol. 27, N 9. — P. 619-625.

150. Wang, B. Acute toxicity of nano- and micro-scale zinc powder in healthy adult mice / B. Wang // *Toxicology Letters*. — 2006. — Vol. 161, N 2. — P.115–123. — DOI: 10.1016/j.toxlet.2005.08.007

151. Xu, T. Tetrapod-like nano-particle znoacrylic resin composite and its multi-function property / T. Xu, C.S. Xie // *Prog Org Coat.* — 2003. — Vol. 46, N 4. — P. 297–301. — DOI: 10.1016/S0300-9440(03)00016-X

152. Yap, A.U. Fluoride release and antibacterial properties of new-generation tooth-colored restoratives / A.U. Yap, E. Khor, S.H. Foo // *Oper Dent.* — 1999. — Vol. 24, N 5. — P. 297–305.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Протокол исследования электронной микрофотографии

Образец № ____

Исследуемый препарат: (нужное выделить) «Купрал»/ «Купродент».

Дополнительный компонент: (добавление гидрозоля наночастиц металлов) да/нет. (нужное выделить) Гидрозоль серебра/меди.

Метод лечения в лабораторной модели: (нужное выделить) гальванофорез/пассивная диффузия.

Экспозиция: ____ суток

Исследуемый зуб: (нужное выделить) резец/ премоляр/ моляр.

Таблица 1. Количественный состав химических элементов в исследуемых спектрах образца № ____



Элементы	Спектр №__, вес (%)	Спектр №__, вес (%)	Спектр №__, вес (%)	Спектр №__, вес (%)	Среднее значение, вес (%)
O					
Ca					
Cu					
P					
Mg					
Na					
C					
S					
Cl					
Zn					
Si					
Al					

В образце №__ представлено (количество) __ спектров исследования №__, №__, №__, №__ и т.д., на границе и/или в толще импрегнированного дентина дна обработанной полости зуба, резца/ премоляра/ моляра.

Из расчетов и вычисления расстояния между спектрами №__, №__, №__, №__ и т.д. в масштабе ____ % получены следующие данные: (____ %) ____ мкм = ____ мм; 1 мкм = ____ мм.

Таблица 2. Расстояние между исследуемыми спектрами № __, № __, № __, № __ и т.д.

№ начального спектра	№ конечного спектра	Расстояние между спектрами, мм	Расстояние между спектрами, мкм
Спектр № __	Спектр № __		
Спектр № __	Спектр № __		
Спектр № __	Спектр № __		
Спектр № __	Спектр № __		

Анализ элементного состава и концентрации высокодисперсных частиц меди в дентинных канальцах, образец № __

Оценка количественного состава образца № __ проходила в одной линейной группе точек в __ спектрах на протяжении __ мкм от границы исследования. Максимальная концентрация высокодисперсных частиц Cu составила __ %, при средней концентрации __ %. Максимальная глубина проникновения и визуализация высокодисперсных частиц Cu в количестве __ % при помощи электронного микроскопа в данном образце составляет __ мкм.

Определим коэффициент диффузии (D) и скорость диффузии (v) на отрезках между спектрами исследования (спектр №1-№2, спектр №2-№3 и т.д.) :

$$D = \frac{x^2}{(\text{от } 2 \text{ до } 6) \cdot t}, \text{ мкм/сутки} \quad v = \frac{x}{t}, \text{ мкм/сутки}$$

где x — глубина проникновения, мкм

t — время проникновения, сутки

$$D_{\text{№} _ - \text{№} _} = \frac{x^2}{4 \cdot t} = _ \text{ мкм/сутки} \quad v_{\text{№} _ - \text{№} _} = \frac{x}{t} = _ \text{ мкм/сутки}$$

Импregnация поверхности и/или в толще дентина зуба образца № __ в течение __ суток высокодисперсными частицами, атомами и ионами составных компонентов препарата _____ под влиянием гальванофореза/пассивной диффузии в лабораторной модели по экспоненте достигает максимальной концентрации вещества (C_{max}) __ % на поверхности дентина. При коэффициенте диффузии ($D_{\text{№} _ - \text{№} _}$) __ мкм/сутки и скорости диффузии ($v_{\text{№} _ - \text{№} _}$) __ мкм/сутки на глубине __ мкм концентрация меди составила __ %. Далее вещество продиффундировало на __ мкм и концентрация частиц Cu составила __ % при коэффициенте диффу-

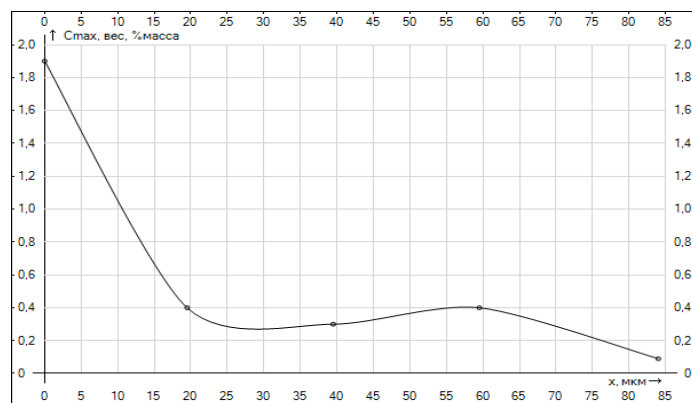


Рисунок № __. Для каждого образца рисуем график концентрации высокодисперсных частиц, содержащих медь, в дентине зубов на различной глубине в течение различного времени. Ось x — глубина проникновения(мкм), ось y — концентрация меди (%).

зии ($D_{№_№_}$) ____ мкм/сутки и скорости диффузии ($v_{№_№_}$) ____ мкм/сутки. На расстоянии ____ мкм от границы исследования и величина коэффициента ($D_{№_№_}$) и скорости $v_{№_№_}$ диффузии осталась неизменной/ изменилась, по сравнению с предыдущим спектром исследования, а концентрация частиц Си увеличилась/уменьшилась на ____ %, что составило ____ %^а. На расстоянии ____ мкм, при сохранении значения коэффициента и скорости диффузии ____ мкм/сутки и ____ мкм/сутки соответственно, следов высокодисперсных частиц Си в концентрации менее 0,1 %^{масса} обнаружено не было.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Добровольное информированное согласие пациента

Я., (Ф.И.О.).....,

проживающий по адресу:,

информирован о состоянии моего здоровья, необходимости госпитализации, обследования и лечения в соответствии со статьей 20 Федерального закона от 20.11.2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» с изменениями от 2016 г. Подтверждаю, что текст информированного согласия мной прочитан, поняты смысл и назначение данного документа. Я даю добровольное согласие на обследование и лечение. Мое решение является свободным и добровольным и представляет собой информированное согласие на проведение медицинского вмешательства на предложенных условиях на кафедре пародонтологии (в Стоматологической клинике) ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России.

Мне в доступной форме сообщена информация о необходимых исследованиях, врачебных процедурах и манипуляциях, а также целях, методах оказания медицинской помощи, связанном с ними риске, возможных вариантах медицинского вмешательства, о его последствиях, а также о предполагаемых результатах оказания медицинской помощи, связанных с предполагаемым, одобренным мною, планом стоматологического лечения.

Я даю добровольное согласие на проведение в случае необходимости следующих диагностических процедур и манипуляций:

1. *осмотр врача, приглашенных консультантов, обучающихся*
2. *анализы крови, мочи, другие общеклинические, биохимические, микробиологические исследования*
3. *методы лучевой диагностики (рентгенография, КТ, МРТ и др)*
4. *методы функциональной диагностики (PerioTest, ЭОД и др.)*

Я даю добровольное согласие на проведение в случае необходимости следующих лечебных процедур и манипуляций:

1. *пероральный и парентеральный прием лекарственных препаратов*
2. *физиотерапевтические процедуры*
3. *терапевтическое лечение стоматологических заболеваний*
4. *использование в ходе терапевтического лечения сертифицированных нанопрепаратов меди, кальция, серебра (в т.ч. «Купрал»® , «Нанаргол»®, «Купродент»®)*

Я разрешаю воспользоваться информацией, полученной при обследовании и лечении в научно-практических целях.

Я проинформировал(а) врача о всех случаях аллергии к медикаментозным препаратам в прошлом и об аллергии в настоящее время.

Я подтверждаю, что предложенная мне анкета о перенесённых заболеваниях, включая хронические, инфекционные, аллергические, общем состоянии моего здоровья заполнена мной лично. Я понимаю, что несу ответственность за умышленное сокрытие или искажение сведений о моём здоровье.

Я доверяю лечащему врачу и медицинскому персоналу принимать решения, основанные на их профессиональных знаниях, опыте и практических навыках.

Ни при каких обстоятельствах мне не должны выполняться следующие диагностические и лечебные манипуляции (*перечислить*).
.....
.....

Подпись: Дата:

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Анкета здоровья стоматологического пациента

ФИО _____ **Номер амбулаторной карты** _____

1. Как бы Вы оценили состояние своего здоровья? (прекрасное, хорошее, удовл., плохое)
2. Наблюдаетесь ли вы под наблюдением у какого-либо врача? По какой причине?

3. Были ли у Вас какие-либо хирургические вмешательства? Если да, то какие:

4. Устанавливался ли Вам кардиостимулятор или какой-либо другой искусственный протез?

5. В настоящее время Вы принимаете какие-либо лекарства? Если да, то какие:

6. Была ли у Вас когда-то необычная реакция на анестетик или другие лекарства?

7. Есть ли у Вас аллергия на медь, серебро или другие вещества / материалы?

8. Пожалуйста, обведите любую из патологий, которые у Вас были или имеются сейчас:
9. Беременны ли Вы? Кормите ли Вы в настоящий момент грудью?

Бронхиальная астма
Хроническая обструктивная болезнь лёгких
Гипертоническая болезнь
Ишемическая болезнь сердца
Сахарный диабет
Онкологические заболевания, химиотерапия
Эпилепсия
Глаукома

Нарушение свёртываемости крови
Травмы головы и шеи
Гепатиты В, С, Д, Е
Мигрень
Заболевания почек и печени
Ревматизм
Язвенная болезнь желудка
Герпес

10. Хотите ли Вы указать ещё какие-либо сведения о своём здоровье?

Подпись пациента: _____ Дата: _____

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Протокол обследования стоматологического пациента

Дата осмотра _____
 ФИО пациента _____
 Номер амбулаторной карты _____
 Место работы _____
 Пол _____
 Возраст _____

Зубная формула

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

Предварительный диагноз

Жалобы

Анамнез

Состояние здоровья на момент обследования	
Наблюдение к врачу общего профиля	
Хирургические вмешательства	
Наличие кардиостимулятора	
Прием препаратов	
Аллергологический анамнез	
Соматические заболевания	
Беременность	
Дополнительные сведения	
Последнее посещение стоматолога	
Какое лечение ранее проводилось у стоматолога	
Домашний гигиенический уход	
Вредные привычки	

Данные объективного обследования

Голова, шея, мягкие ткани (кожные покровы, лимфатические узлы)
 Оценка височно-нижнечелюстных суставов
 Оклюзия (предварительно):
 Язык
 Слизистая оболочка и состояние опорного аппарата зубов
 Характеристика имеющихся реставраций
 Твердые ткани зубов
 Интерпретация рентгеновских снимков

ЭОД зубов, мКА

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

Показатель

Значение

Интерпретация

Интенсивность кариеса зубов (КПУ)		12,8-16,2 — высокий 16,3 и более — очень высокий
Количество зубов с первичным кариесом (с)	___ из ___ ранее леченных или пораженных кариесом	___ % — интенсивность первичного кариеса у данного пациента от общего числа леченных или пораженных кариесом зубов
Количество зубов с рецидивирующим, вторичным кариесом (пс)	___ из ___ ранее леченных или пораженных кариесом	___ % — интенсивность рецидивирующего или вторичного кариеса у данного пациента от общего числа леченных или пораженных кариесом зубов
Индекс гигиены (по Грину-Вермиллиону)	___ балла	0,0-1,2 балла — хороший 1,3-3,0 балла — удовлетворительный 3,1-6,0 балла — неудовлетворительный
Скорость слюноотделения (не стимулированная)	___ мл/мин	0,1-0,3 мл/мин — низкая 0,3-0,4 мл/мин — норма от 0,4 мл/мин — высокая

Назначения, план обследования и лечения

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Дневник лечения стоматологического пациента

ФИО пациента: _____

Номер амбулаторной карты: _____

Дата лечения: _____

Диагноз

Жалобы

Анамнез

Данные объективного исследования

Конфигурация лица

Слизистая оболочка полости рта

Окклюзия (предварительная оценка):

Осмотр ____ зуба:

Зондирование

Термодиагностика

Перкуссия

Витальное окрашивание твердых тканей зуба кариес-детектором

Электроодонтометрия ____ мкА

Диагностика состояния зубочелюстной системы с помощью методов и средств лучевой визуализации:

Индекс гигиены полости рта ____

КПУ ____

Индекс разрушения окклюзионной поверхности зуба ____

Лечение

Анестезия

Латексная изоляция

Инструментальная обработка кариозной полости

Медикаментозная обработка кариозной полости

Восстановление

Проверка окклюзии. Полировка.

Назначения

Не принимать пищу и не полоскать рот в течение 2 часов

Ограничение пребывания углеводов во рту (сосательные, жевательные конфеты)

Профилактический осмотр и рентгенологическая диагностика через 6 месяцев

Дата: _____

Врач: _____

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

**Патент на изобретение № 2788728 «Композиция с пролонгированным
биоцидным эффектом и ополаскиватель полости рта на ее основе»**



ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Патент № 2839223 «Способ профилактики рецидива кариеса зубов,
пульпита»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2839223

**Способ профилактики рецидива кариеса зубов,
пульпита**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования "Тверской
государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Бессуднова Александра Романовна (RU), Румянцев
Виталий Анатольевич (RU), Блинова Алиса Владимировна
(RU), Заболева Екатерина Валерьевна (RU), Андреев Алексей
Алексеевич (RU), Опешико Владимир Витальевич (RU)*

Заявка № 2024133792

Приоритет изобретения 12 ноября 2024 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 28 апреля 2025 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 12 ноября 2044 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

документ подписан электронной подписью
Сертификат: 06926700610081542016700002026
Подписан: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.03.2024 по 03.10.2025

Ю. С. Зубов



ПРИЛОЖЕНИЕ 3

**Свидетельство о государственной регистрации
базы данных № 2025620172 «Микробиологический анализ результатов
профилактики рецидивирующего кариеса зубов»**

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**

о государственной регистрации базы данных

№ 2025620172

**Микробиологический анализ результатов
профилактики рецидивирующего кариеса зубов**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(RU)*

Авторы: *Бессуднова Александра Романовна (RU), Румянцев
Виталий Анатольевич (RU)*



Заявка № 2024626493

Дата поступления **18 декабря 2024 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных **13 января 2025 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат: 0692a761ca1000b5424c76070cc2026
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 01.01.2024 по 01.10.2025

Ю.С. Зубов

ПРИЛОЖЕНИЕ И

Свидетельство о государственной регистрации
базы данных № 2025620361 «Клинико-анамнестическая характеристика
пациентов с кариесом зубов»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2025620361

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с
кариесом зубов

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(RU)*

Авторы: *Бессуднова Александра Романовна (RU), Румянцев
Виталий Анатольевич (RU)*



Заявка № 2024626481

Дата поступления 18 декабря 2024 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 21 января 2025 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

документ подписан электронной подписью
Сертификат: СКР287636230056415367055022026
Владелец: **Зубов Юлий Сергеевич**
Действителен с 20.01.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов