

БЛИНОВА

Алиса Владимировна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПАССИВНОЙ НАНОИМПРЕГНАЦИИ КОРНЯ ЗУБА
ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ АПИКАЛЬНЫМ ПЕРИОДОНТИТОМ**

3.1.7. Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре пародонтологии.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Румянцев Виталий Анатольевич

Официальные оппоненты:

Митронин Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой кариесологии и эндодонтии, заслуженный врач РФ, декан стоматологического факультета.

Разумова Светлана Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», заведующая кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.071.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 170100, Тверь, ул. Советская, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России по адресу: 170100, Тверь, ул. Советская, 4 и на сайте www.tvergma.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Мурга
Владимир Вячеславович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В литературе приводятся противоречивые данные об эффективности эндодонтического лечения зубов. Считается, что доля благополучных исходов составляет около 82,8% — если учитывать только факт сохранения зуба в полости рта, без учёта его функционального статуса [Bhagavatula P. et al., 2021]. При анализе данных трёхмерных рентгенологических методов исследователи сообщают о 70,8% положительно завершившихся клинических случаев при сроке наблюдения, составляющем 4 года, и 53,6% — после наблюдения в течение более 10 лет [Restrepo-Restrepo F.A., et al., 2019]. По некоторым данным, эффективность эндодонтического лечения зубов в отдалённые сроки наблюдения не превышает 53-64% для однокорневых и 39-40% для многокорневых зубов [Петрикас А.Ж., с соавт., 2014]. После проведения повторного эндодонтического лечения заживления костной ткани удаётся добиться в 65,2% случаев [Signor B., et al., 2021].

Причиной осложнений и клинических неудач являются микробные ассоциации, персистирующие в сложной системе корневых каналов (КК), включающей латеральные ответвления, область апикальной дельты и, что особенно важно, — многочисленные дентинные трубочки (ДТ), пронизывающие корень зуба на всём его протяжении. Они являются резервуаром микроорганизмов, неуязвимым для механической и плохо доступным для медикаментозной обработки. Бактериальную биоплёнку обнаруживают в дентине корня зуба на глубине 300 — 1000 мкм от поверхности стенки корневого канала [Фаустов Л.А. с соавт., 2011].

Для решения проблемы необходима разработка способов противомикробного воздействия на все пространства системы корневых каналов (СКК) зуба. Одной из удачных попыток стала методика электрофоретической импрегнации корня зуба комплексным ионным препаратом — гидроксидом меди-кальция (ГМК), частицы которого имеют наноразмеры и потому легко проникают в ДТ. Однако этот, предложенный профессором А. Кнаппвост, метод депофореза ГМК требовал дополнительного оборудования (источников электрического тока), предполагал, как минимум, три визита к врачу и длился в среднем 20–30 дней [Günther-Schade K. et al., 2013]. Для реализации несколько иной технологии гальванофореза ГМК, разработанной профессором В.А. Румянцевым, необходимы специальные гальванические штيفты [Румянцев В.А. с соавт., 2018]. В зависимости от диагноза и клинической картины, процедура проводится в течение от 7–10 суток до 3 месяцев. Требуется регулярные визиты к стоматологу для контроля процесса лечения и замены штифтов в КК.

Современная эндодонтия стоит перед проблемой сочетания одно- и многосеансных методов лечения апикального периодонтита с пролонгированным противомикробным воздействием на персистирующую в СКК корня зуба и ДТ микрофлору. На сегодняшний день нет достаточно эффективных препаратов, обладающих необходимой противомикробной активностью.

В 2017 году на базе НИТУ МИСиС (Москва) была разработана новая методика получения коллоидных нанодисперсных растворов наночастиц металлов и их оксидов. Физико-химические свойства таких коллоидных систем обусловили их выраженную бактерицидную активность по отношению к микробной биопленке полости рта [Леонтьев В.К. с соавт., 2017]. В научной литературе недостаточно данных о возможности использования нанопрепаратов в

эндодонтической практике, на повседневном клиническом приёме они представлены мало. Исходя из изложенного, представляется актуальной разработка методов наноимпрегнации СКК зуба при эндодонтическом лечении осложнённого кариеса с одновременным удешевлением, ускорением и упрощением лечебных процедур.

Степень разработанности темы исследования. Исследования, близкие к теме диссертации, связаны с поиском новых и улучшении существующих методов медикаментозной обработки КК зубов. В частности, предлагается модифицировать препараты гидроксида кальция (ГК), используемые для временного пломбирования, диспергировав активные частицы до наноразмерного уровня [Farzaneh B., et al., 2018] или добавив в состав пасты наночастицы серебра [Javidi M., et al., 2014]. Изучается применение растворов наночастиц: серебра [Kushwaha V., et al., 2018], золота [Topala F., et al., 2021], оксида цинка [Almeida J., et al., 2018], переходных металлов [Gao L., et al., 2016] — для ирригации КК. Для борьбы с эндодонтической инфекцией рекомендуется использовать силеры с противомикробными свойствами — в состав которых входят нанотрубки с хлоргексидином [Marica A., et al., 2021] и частицами ванадата серебра [Tülü G., et al., 2021]. Активно изучаются методы импрегнации гуттаперчевых штифтов нанопрепаратами серебра [Mozayeni M.A., et al., 2017] или амоксициллина, адсорбированного на частицах наноструктурированного углерода [Lee D.K., et al., 2015].

Цель исследования. Повышение эффективности эндодонтического лечения больных хроническим апикальным периодонтитом с помощью нового метода пассивной наноимпрегнации системы корневых каналов и дентинных трубочек корня зуба.

Задачи исследования:

1. Изучить возможность и целесообразность использования препаратов на основе наночастиц металлов при эндодонтическом лечении хронического апикального периодонтита.
2. В экспериментальном лабораторном исследовании изучить физико-химические свойства гидроксида меди-кальция и его суспензий в дистиллированной воде, гидрозолях наночастиц меди, оксидов меди (I, II) и серебра.
3. В сравнительном клинико-лабораторном исследовании изучить динамику пассивной импрегнации дентина корня зуба новым материалом для временного пломбирования корневых каналов на основе комбинации гидроксида меди-кальция и наночастиц металлов.
4. В сравнительном клинико-лабораторном исследовании с помощью молекулярно-генетического метода оценить противомикробную активность нового комбинированного препарата.
5. Обосновать и разработать алгоритм клинического применения метода пассивной наноимпрегнации пространств корневого дентина зуба при лечении хронического апикального периодонтита.
6. В клиническом исследовании оценить эффективность применения нового метода пассивной наноимпрегнации пространств корня зуба при эндодонтическом лечении хронического апикального периодонтита.

Научная новизна

1. Впервые в лабораторных электронно-микроскопических исследованиях изучена структура и свойства высокоэффективного противомикробного препарата гидроксида меди-

кальция, а также гидрозолей наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II) и серебра, а также водной суспензии ГМК и её смеси с гидрозолями перечисленных частиц.

2. Впервые в сравнительном экспериментальном лабораторном исследовании с помощью рентгенофлуоресцентного элементного микроанализа поперечных спилов корней зубов изучена динамика пассивной диффузии нанопрепаратов в микроскопические пространства дентина корней зубов.

3. Впервые в сравнительном клинико-лабораторном исследовании с помощью молекулярно-генетического метода изучена противомикробная активность нанопрепаратов для пассивной наноимпрегнации дентина при эндодонтическом лечении хронического апикального периодонтита.

4. Впервые для лечения больных хроническим апикальным периодонтитом использована новая методика пассивной наноимпрегнации пространств дентина корня, не предполагающая применение физиотерапевтических процедур.

5. В сравнительном клинико-лабораторном исследовании доказана высокая эффективность новой методики в сравнении с традиционными методами лечения. Определена возможность сочетания новой методики с традиционными методами ирригации корневых каналов зубов. Определено влияние в этом случае традиционной антисептической обработки корневых каналов зубов на конечный результат, прогноз клинического и рентгенологического результатов эндодонтического лечения. Впервые разработан новый способ трансканального эндоосяльного гальванофореза ГМК и разработаны специальные гальванические штифты для его реализации.

Теоретическая и практическая значимость работы. Значимость исследования заключается в теоретическом, экспериментальном и клиническом обосновании применения новых методов лечения больных хроническим апикальным периодонтитом на основе современных нанотехнологий. В ходе разработки метода пассивной наноимпрегнации пространств дентина корня зуба были получены новые научные факты о структурной организации водных суспензий ГМК, гидрозолей наночастиц меди, оксида меди (I, II) и серебра. Обоснована возможность и целесообразность комбинирования перечисленных препаратов с целью усиления их электрокинетических и противомикробных свойств.

Новый метод пассивной наноимпрегнации пространств дентина корня зуба в сочетании с традиционными, предусмотренными клиническими рекомендациями, методами лечения хронического апикального периодонтита, позволяет существенно повысить их эффективность. Полученные в ходе исследований новые теоретические факты дают толчок к дальнейшему изучению и внедрению нанотехнологий в практику эндодонтии и стоматологии в целом. Новая методика пассивной наноимпрегнации должна войти в повседневную практику врача-стоматолога-терапевта, как метод выбора при лечении хронического апикального периодонтита. Она не сопряжена с большими финансовыми затратами и не требует использования дополнительных приборов и оборудования.

Методология и методы исследования. Настоящее диссертационное исследование включало лабораторную и клинико-лабораторную части. Клинико-лабораторная часть, в свою очередь, включала три этапа исследований. Лабораторное исследование проводилось с 2019 по 2021 гг. на

базе кафедры физической химии НИТУ «МИСиС» (г. Москва)), клиничко-лабораторные исследования проводились с 2020 по 2022 гг. на базе стоматологической поликлиники ТГМУ, в клиничко-диагностической лаборатории ТГМУ, а также в лаборатории идентификации патогенов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (г. Санкт-Петербург).

В первом этапе клиничко-лабораторного исследования участвовали 53 добровольца, которым требовалось удаление 60 однокорневых зубов. Удалённые зубы обрабатывались препаратами гидроксокупрата кальция с помощью различных наноимпрегнационных технологий, после чего проводилась регистрация глубины проникновения медьсодержащих частиц в дентин.

На втором и третьем этапах клиничко-лабораторного исследования были проанализированы результаты обследования и лечения 29 больных хроническими формами апикального периодонтита, которым было вылечено 55 зубов, имеющих, в общей сложности, 69 корневых каналов. У всех больных проводилась оценка клинических показателей — жалоб на боль в зубе, наличия симптома болезненности при пальпации слизистой оболочки переходной складки в области зуба, наличия симптома болезненности при перкуссии зуба, а также наличия рентгенологических изменений в периапикальных тканях до и после эндодонтического лечения, проведённого с применением метода пассивной наноимпрегнации дентина корня зуба (основная группа) или препаратов гидроксида кальция (группа сравнения). Кроме того, проводилось молекулярно-генетическое исследование содержимого корневых каналов зубов до и после эндодонтического лечения с применением данных методик.

Положения, выносимые на защиту

1. Метод пассивной наноимпрегнации пространств корня зуба комплексным противомикробным и obtурирующим препаратом ГМК и гидрозолей наночастиц меди, оксидов меди (I, II) и серебра позволяет осуществлять транспорт этого препарата в дентин на глубину, сопоставимую с таковой при использовании физиотерапевтических воздействий (депофореза, гальванофореза, апексофореза), что сокращает время лечения и не требует использования дополнительных приборов и оборудования.

2. Дополнительное применение метода пассивной наноимпрегнации в составе протокола традиционного эндодонтического лечения уменьшает микробную контаминацию пространств корня зуба и способствует сокращению сроков лечения хронического апикального периодонтита по клиническим и рентгенологическим показателям.

Степень достоверности и апробация результатов. Настоящее диссертационное исследование включало лабораторную и клиничко-лабораторную части. Для сбора, обработки и хранения полученной в ходе исследований информации были созданы компьютерные базы данных, одна из которых получила государственную регистрацию. Статистическую обработку результатов проводили с применением компьютерной техники и программного обеспечения. «Microsoft® Office® 2010» (Microsoft Corporation, Tulsa, OK, USA), «IBM® SPSS® Statistics 23.0» (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) и «WinPEPI© 11.39» (J.H. Abramson). Размеры необходимых для получения достоверных статистических результатов выборок были определены с помощью модулей «Sample size» программ «COMPARE2 3.85» и «DESCRIBE 3.18» пакета «WinPEPI© 11.64».

Проверку распределения данных на нормальность проводили с использованием критерия Шапиро — Уилка. Распределения всех значимых количественных переменных были близки к нормальному. Количественные данные, где это возможно, представлены в виде $M \pm SD$. В противном

случае использованы медианы, квартили и графические изображения распределений в виде схематичных коробчатых графиков по Тьюки. Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и долей (%).

Статистическую значимость различий между качественными переменными оценивали при помощи точного критерия Фишера (Fisher's exact test). При сравнении различий в более чем двух группах использовалось апостериорное попарное сравнение категорий с поправкой Сидак. Различия между количественными величинами в двух группах оценивались при помощи теста Стьюдента. При очевидно ненормальных распределениях использовались тест Манна-Уитни для независимых переменных. Для определения силы и статистической значимости взаимосвязей качественных переменных производился анализ четырёхпольных таблиц с определением отношений шансов (ОШ) и их 95%-х доверительных интервалов (ДИ). Во всех случаях в качестве пограничного уровня статистической значимости принимали значение одно- или двустороннего критерия $p = 0,05$.

Результаты исследований доложены на:

- 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием «Молодёжь, наука, медицина», Тверь, 17–18.04.2019 г.;
- II Международном пародонтологическом конвенте «Пародонтология: от науки к практике», Тверь, 27–29.11.2019 г.;
- этапах конкурса «Умник» Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере, 11.2019 г.;
- Международной научно-практической конференции «Новое в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», Тверь, 28.11.2019 г.;
- XII Петербургском международном инновационном форуме, Санкт-Петербург, 13–15.11.2019 г.;
- XIV Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, Казань, 6.04.2020 г.;
- XV Международной (XXIV Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, Москва, 04.2020 г.;
- Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня основания медицинского вуза в Крыму «Теоретические и практические аспекты современной медицины», Симферополь, 15.04.2021 г.;
- Симпозиуме «Современные аспекты стоматологии» в рамках конференции «Актуальные вопросы стоматологии», Киров, 13.05.2021 г.;
- VII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста», Рязань, 7.10.2021 г.;
- Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Инновации в медицине и фармации — 2021», Минск, 10.2021 г.;
- VIII Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука», Тверь, 12.2021 г.;
- 5-th International Conference on Wound Care, Tissue Repair and Regenerative Medicine, Paris, France, 15–16.04.2022 г.;

- VII международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», Екатеринбург, 17–18.05.2022 г.

Материалы диссертации заслушаны и обсуждены на совместном заседании кафедр стоматологического профиля Тверского ГМУ 26 мая 2022 г.

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 6 — в центральной, рекомендованной ВАК печати, и 3 за рубежом. Получены 3 патента РФ, свидетельство на регистрацию базы данных и ноу-хау.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены на кафедрах терапевтической стоматологии и пародонтологии, а также в стоматологической поликлинике ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, стоматологическом кабинете ФГБУЗ МСЧ № 174 ФМБА России (г. Протвино, Московская область), стоматологическом отделении ООО «Центр здоровья «Сибирь» (г. Чехов, Московская область), частной стоматологической клинике ООО «Стоматологическая клиника Доброго Доктора» (г. Серпухов, Московская область). Полученные результаты используются в учебном процессе кафедр стоматологического профиля Тверского ГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора в выполнение работы. Автором лично проведено изучение современной научной литературы по теме исследования, выявлена актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, разработан алгоритм отбора пациентов для участия в исследовании. Автор принимала непосредственное участие в выборе методов обследования больных, самостоятельно проводила стоматологическое обследование пациентов, анализ амбулаторных карт, результатов рентгенологических и лабораторных обследований, разъясняла больным необходимость выполнения всех назначений и рекомендаций. Лично автором была проведена статистическая обработка результатов исследования, их систематизация, интерпретация и анализ. Автором лично проведено оформление диссертации, неоднократно представлены результаты исследования на научных конференциях, лично и в соавторстве опубликованы научные работы по всем разделам диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует шифру и формуле паспорта научной специальности 3.1.7 «Стоматология»; отрасли наук: медицинские науки.

Объём и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), 3 глав собственных исследований, их обсуждения и заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 303 источника, из них — 13 отечественных и 290 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 195 страницах, содержит 48 рисунков и 21 таблицу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Рабочая гипотеза исследования

Рабочая гипотеза диссертационного исследования базируется на следующих положениях:

1. С учетом известных электронно-микроскопических исследований, зуб представляет из себя микро- и наноструктурированный орган, имеющий множество микропространств, труднодоступных для механической и медикаментозной обработки.

2. В глубине дентина зуба при кариесе и его осложнениях персистирует микробная биопленка, демонстрирующая устойчивость к противомикробным препаратам и проявляющая резистентность к существующим методам механической и медикаментозной антисептической обработки.

3. Современные нанотехнологии позволяют добиться дозированной доставки противомикробных препаратов в глубину дентина и их депонирования в нём с целью предупреждения рецидива инфекционного процесса. Мы предположили, что методы депо- и гальванофореза, требующие дополнительного оборудования и предполагающие несколько регулярных визитов в клинику, могут быть усовершенствованы путём комбинации ГМК и суспензий наночастиц металлов. Такая комбинация может привести к созданию новых препаратов и технологий их применения, позволяющих существенно упростить процесс эндодонтического лечения зубов и повысить их эффективность.

Материал и методы исследования

Настоящее диссертационное исследование включало лабораторную и клинико-лабораторную части (рисунок 1).



Рисунок 1 — Дизайн диссертационного исследования

Лабораторное исследование носило описательный характер и включало в себя изучение физико-химических характеристик гидрозолей наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II) и серебра, а также водной суспензии ГМК и её смеси с гидрозолями перечисленных выше частиц. Проводилась регистрация следующих признаков: размер и форма частиц, пространственное взаимодействие частиц друг с другом и характер контакта между ними, наличие кристаллической фазы в исследуемом препарате.

Клинико-лабораторное исследование представляло собой комплексное открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование, разделенное на 3 этапа.

На первом этапе в качестве единиц наблюдения выступали спилы корней удалённых зубов (всего 60 спилов). На втором этапе в качестве единиц наблюдения выступали отдельные корневые каналы зубов, пролеченных эндодонтически (69 корневых каналов). На третьем этапе в качестве единиц наблюдения выступали зубы, пролеченные эндодонтически, для которых регистрировали ряд клинических показателей до и после проведенного лечения (всего 55 зубов у 29 пациентов).

Лабораторное исследование

В лабораторном исследовании участвовал препарат гидроксида меди-кальция (ГМК, Купрал[®], «Humanchemie GmbH», Германия). С химической точки зрения ГМК представляет собой гидроксокупрат кальция с формулой: $\text{Ca}[\text{Cu}(\text{OH})_4]$. Жидкие нанодисперсные системы (гидрозоли) металлов и их оксидов были получены в лаборатории кафедры физической химии НИТУ «МИСиС» (Москва) методом конденсации низкотемпературной плазмы в искровом разряде. Для описания наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II) и серебра в их гидрозолях, построения распределения частиц по размерам, а также для анализа дзета-потенциала частиц использовали двухугловой анализатор «Malvern Zetasizer Nano ZS».

Непосредственно перед исследованием ГМК разводили дистиллированной водой в соотношении 1:1. В следующей экспериментальной серии новый препарат на основе ГМК создали путем его разведения гидрозолями наночастиц меди, оксида меди (I) и оксида меди (II) с концентрацией 15-30 мг/л в том же соотношении. В третьей серии исследований ГМК разводили гидрозолями наночастиц серебра массовой концентрацией частиц, равной 3 мг/л (рисунок 2). Для электронно-микроскопического исследования полученных дисперсных систем использовали просвечивающий электронный микроскоп «LEO 912 ABOMEGA» (KarlZeiss) с энергетическим фильтром и системой Келлера.



Рисунок 2 — Дизайн лабораторного исследования

Первый этап клинико-лабораторного исследования

На первом этапе клинико-лабораторного исследования было необходимо изучить динамику пассивной импрегнации дентина корня зуба наночастицами металлов и ГМК, по сравнению с существующими физиотерапевтическими импрегнационными методами. В исследование были включены 53 добровольца (32 мужчины и 21 женщина) в возрасте от 42 до 65 лет, кото-

рым требовалось удаление 60 однокорневых зубов, не лечившихся ранее эндодонтически, на базе хирургического отделения стоматологической поликлиники ТГМУ (таблица 1).

Таблица 1 — Дизайн первого этапа клинико-лабораторного исследования

Группы		Число пациентов (N)		Число удалённых зубов (n)
		мужчины	женщины	
1	Контроль 1	6	8	15
2	Контроль 2	9	6	15
3	Экспериментальная 1	10	3	15
4	Экспериментальная 2	7	4	15
Всего		32	21	60

Критериями не включения пациентов стали: необходимость удаления многокорневого зуба, в т.ч. ретенированных третьих моляров; облитерация корневых каналов в зубе, подлежащем удалению; патологическая резорбция корня зуба; фрагментация и перелом корня зуба в ходе операции и другие состояния и заболевания, которые могли бы воспрепятствовать участию пациента в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования: отказ добровольца от дальнейшего участия в исследовании; возникновение в ходе операции удаления зуба ситуаций, угрожающих безопасности добровольца; возникновение в ходе операции удаления зуба иных причин, препятствующих проведению исследования.

После удаления зубы не обрабатывались какими-либо антисептическими препаратами и хранились в стерильном 0,9% растворе хлорида натрия при температуре +4°C. После создания полости доступа при помощи ручных инструментов проводилась механическая обработка КК. Медикаментозная обработка осуществлялась с помощью 3% раствора гипохлорита натрия. Затем было проведено 4 серии исследований с применением трёх разных методик:

- *Первая методика.* КК заполняли пастой на основе водной суспензии ГМК. Срок позиционирования пасты в КК — 7 дней (контроль 1);
- *Вторая методика.* КК заполняли пастой на основе водной суспензии ГМК и затем осуществляли гальванофорез заряженных частиц препарата с помощью внутриканальных гальванических штифтов, внекорневая часть которых выполнена из цинка, а внутрикорневая — из меди. Гальванофорез проводили в течение 7 дней (контроль 2);
- *Третья методика.* КК зубов заполняли пастой на основе суспензии ГМК, разведённого гидрозоле меди, оксида меди (I) и оксида меди (II) с массовой концентрацией дисперсной фазы 15–30 мг/л. Срок позиционирования пасты — 7 дней (экспериментальная группа 1);
- *Четвёртая методика.* КК зубов заполняли пастой на основе суспензии ГМК, разведённого гидрозоле меди, оксида меди (I) и оксида меди (II) с массовой концентрацией дисперсной фазы 15–30 мг/л. Срок позиционирования пасты — 14 дней (экспериментальная группа 2);

Полости в зубах закрывали временными пломбами из стеклополиалкенаатного цемента, при второй методике использовали также дренаж из хлопчатобумажной нити для обеспечения

работы гальванического элемента. На протяжении срока позиционирования препаратов зубы находились в 0,9% растворе хлорида натрия, чтобы обеспечить осмотическое постоянство капиллярной системы дентина удалённых зубов. Поперечные спилы корней зубов толщиной 2 мм готовили с помощью алмазных дисков.

Дальнейшее исследование проводили на базе кафедры физической химии НИТУ «МИСиС» (Москва). Для оценки диффузии частиц ГМК и наночастиц меди использовали рентгеновский аналитический микрозонд «РАМ 30-μ» и растровый электронный микроскоп «Tescan» (Vega 3SB) с энергодисперсионным анализатором.

Второй и третий этапы клинико-лабораторного исследования

На втором и третьем этапах клинико-лабораторного исследования были проанализированы результаты обследования и лечения 29 больных хроническими формами апикального периодонтита, реализованные в стоматологической поликлинике ТГМУ на протяжении 2020 — 2022 гг. В основную и контрольную группы были *включены* добровольцы в возрасте от 18 до 65 лет обоего пола (таблица 2).

Таблица 2 — Дизайн второго и третьего этапов клинико-лабораторного исследования

Группы	Число пациентов (n1)		Число зубов (n2)	Число корневых каналов (n3)
	мужчины	женщины		
Основная	6	10	35	44
Сравнения	5	8	20	25
Всего	11	18	55	69

Критериями невключения пациентов стали: наличие в анамнезе острых и хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации, аутоиммунных заболеваний; острых и хронических инфекционных заболеваний, включая COVID-19, онкологических заболеваний в любой фазе, психических расстройств, системных заболеваний крови; химиотерапия, лучевая терапия или цитотоксическая терапия менее чем за 5 лет до включения в исследование; гепатит В или С, ВИЧ-инфекция по данным анамнеза и медицинской документации; приём пациентами лекарственных средств из группы бисфосфонатов; беременность и период грудного вскармливания; наличие в подлежащем лечению зубе облитерированных или непроходимых КК; III степень подвижности зуба, подлежащего лечению; гиперчувствительность к компонентам используемых для лечения препаратов, в т.ч. препаратам меди и серебра, и другие заболевания, которые могли бы воспрепятствовать участию пациента в исследовании или повлиять на оценку исследуемых параметров.

Критерии исключения пациентов из исследования: отказ добровольца от дальнейшего участия в исследовании; возникновение в ходе исследования ситуаций, угрожающих безопасности добровольца; развитие у добровольца заболеваний, описанных в критериях невключения; возникновение необходимости применения лекарственных препаратов и/или процедур, описанных в критериях невключения.

Распределение единиц наблюдения проводилось произвольно, в зависимости от того, какой интраканальный антисептический препарат применялся для временного пломбирования корневых каналов:

- В *основной группе* проводили пассивную наноимпрегнацию дентина корня зуба с помощью нового препарата на основе ГМК и гидрозоля наночастиц серебра в течение 7 дней;
- В *группе сравнения* использовали препараты гидроксида кальция, срок экспозиции составлял 14 дней.

Клинические исследования были проведены на кафедре пародонтологии ФГБОУ ВО Тверского государственного медицинского университета Минздрава России, а лабораторные — в клиничко-диагностической лаборатории ТГМУ, а также в лаборатории идентификации патогенов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (Санкт-Петербург).

Для идентификации микрофлоры в СКК зубов на втором этапе клиничко-лабораторного исследования использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. С помощью тест-системы «Дентоскрин» (ООО Научно-производственной фирмы «Литех», Россия) в комплектации «OneStep-PB-96» провели детекцию следующих микроорганизмов: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*.

Перечень клинических методов исследований пациентов включал в себя методы субъективного обследования (выяснение жалоб и сбор анамнеза), а также объективные методы исследования: стоматологический осмотр, холодовой тест, перкуссию зубов, пальпацию слизистой оболочки по переходной складке и рентгенологические методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

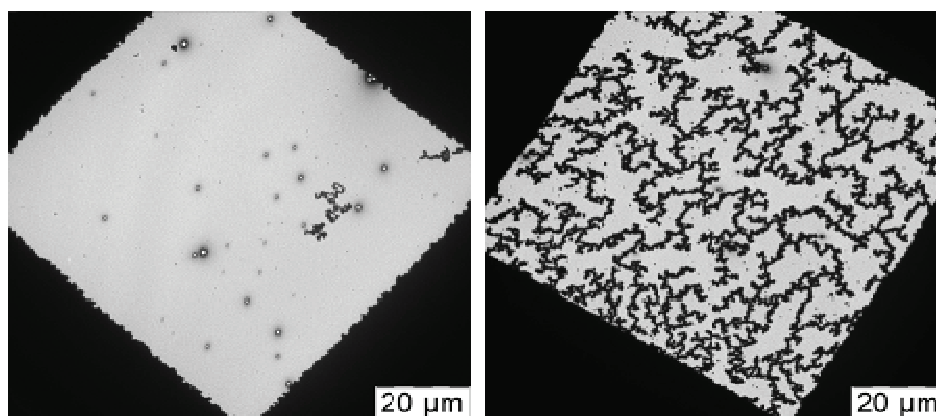
Результаты лабораторного исследования

1. Противомикробный препарат ГМК «Купрал[®]» («Humanchemie GmbH», Германия) в водной суспензии представлен агрегатами микрочастиц размерами 40 — 60 мкм. Такие агрегаты, в свою очередь, образованы сферическими частицами со средним размером $287 \pm 23,4$ нм. Эти частицы образуются путем коалесценции кристаллогидратов оксида меди (II) и оксида кальция, имеющих средний размер $12 \pm 3,2$ нм. Помимо кристаллогидратов, наночастицы представлены аморфными формами оксидов металлов со средним размером $4 \pm 1,6$ нм.

2. Локальный нагрев суспензии ГМК в дистиллированной воде пучком электронов во время электронно-микроскопического исследования способствует коагрегации кристаллогидратов с образованием более крупных частиц со средним размером $61 \pm 7,3$ нм. Можно предположить, что нагрев частиц ГМК в водном растворе, который неизбежно происходит во время депофореза под влиянием достаточно сильного электрического тока (1 мА), способствует разрушению гидратных оболочек, ускоренной агрегации кристаллогидратов, возникновению диффузных контактов между микрочастицами. Такие большие частицы не всегда могут проникать в дентинные трубочки корня зуба и перемещаться в них под действием электрического поля.

3. Впервые при электронно-микроскопическом изучении нового противомикробного препарата, представляющего собой суспензию ГМК в гидрозоле наночастиц меди, оксида меди (I) и оксида меди (II) размерами 0,5–3 нм, открыто явление образования сложной наноразмерной структуры.

Наночастицы дисперсной фазы, вследствие своих малых размеров и высокой удельной поверхностной энергии, проникают внутрь поверхностного слоя сферических частиц ГМК, проявляя свойства поверхностно-активного вещества. Это приводит к снижению когезии в агрегатах ГМК. Поэтому адгезия и смачиваемость ГМК на плёнке значительно возрастают (рисунок 3). Замечено также сохранение дисперсности суспензии ГМК в гидрозоле наночастиц меди, оксида меди (I) и оксида меди (II) и отсутствие коалесценции кристаллогидратов при нагреве электронным пучком.



А

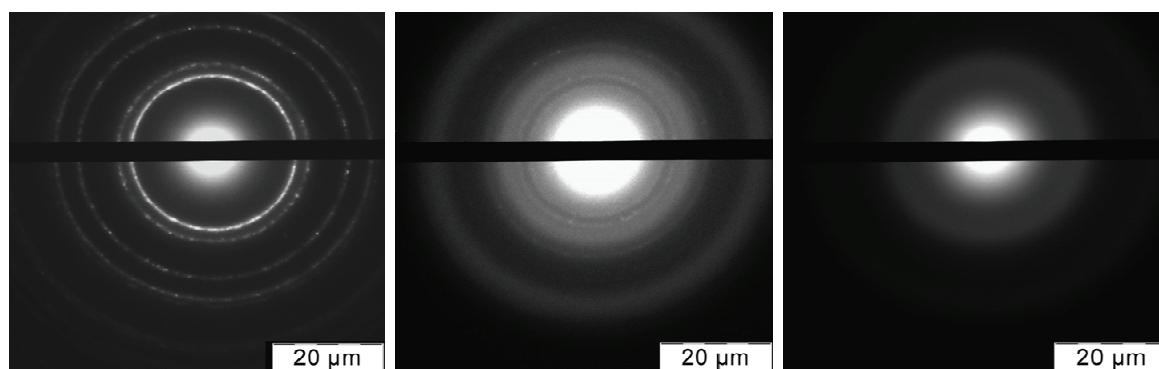
Б

Рисунок 3 — Электронная микрофотография пасты ГМК:

А — в дистиллированной воде;

Б — в гидрозоле наночастиц меди, оксидов меди (I, II)

4. Разведение ГМК водными растворами, содержащими нанодисперсную фазу, состоящую из металлов первой группы побочной подгруппы химической таблицы Д.И. Менделеева, в первую очередь, серебра, способно обеспечивать аналогичную модификацию частиц ГМК (рисунок 4). Таким образом, в клиническом исследовании гидрозолей наночастиц меди, оксида меди (I) и оксида меди (II) может быть заменён на сертифицированный препарат «Нанаргол» — раствор коллоидного серебра с концентрацией 3 мг/л.



А

Б

В

Рисунок 4 — Темнопольное изображение частиц ГМК:

А — в дистиллированной воде;

Б — в гидрозоле наночастиц меди, оксидов меди (I, II);

В — в гидрозоле наночастиц серебра. Размывание светлых колец свидетельствует об увеличении дисперсности кристаллической фазы, т.е. уменьшении размеров частиц

5. Обнаруженные в ходе исследования феномены позволяют предположить, что применение пасты ГМК в сочетании с гидрозолями наночастиц меди, оксидов меди (I, II) или серебра может стать альтернативной использованием ГМК с аппаратами и приборами для депо- и гальванофореза. Если при реализации процедур депо- и гальванофореза движение частиц ГМК в дентин корня зуба достигается за счёт электрокинетического воздействия, то в случае с применением препаратов ГМК, комбинированных с наночастицами металлов и их оксидов, основной движущей силой является осмотическое давление в капиллярной системе ДТ. При разведении ГМК гидрозолями наночастиц крупные частицы ГМК аккумулируют удельную поверхностную энергию более мелких частиц меди, оксидов меди (I, II) или серебра и становятся способны по градиенту концентрации проникать в глубину дентина более глубоко и интенсивно.

Результаты первого этапа клинико-лабораторного исследования

1. После экспозиции в КК удалённых зубов в течение 7 дней пасты ГМК на водной основе без дополнительных физиотерапевтических воздействий при последующем рентгенофлуоресцентном анализе дентина на глубине 50, 200 и 500 мкм от стенки КК медь, как химический элемент, не была зарегистрирована.

2. В дентине корней удалённых зубов, обработанных методом гальванофореза ГМК, медь обнаруживалась в точках, удаление которых от стенок КК составило около 200 мкм.

3. В точках максимального удаления от просвета КК (на расстоянии около 500 мкм) медь наиболее часто обнаруживалась в образцах, обработанных новым препаратом на основе ГМК и гидрозоля наночастиц меди, оксида меди (I) и оксида меди (II) с массовой концентрацией дисперсной фазы 15–30 мг/л.

4. При обработке СКК корня зуба новым препаратом на основе ГМК и гидрозоля наночастиц меди, оксида меди (I) и оксида меди (II) в течение 3 и 5 дней достигнуть максимальной глубины импрегнации дентина не удалось (рисунок 5).

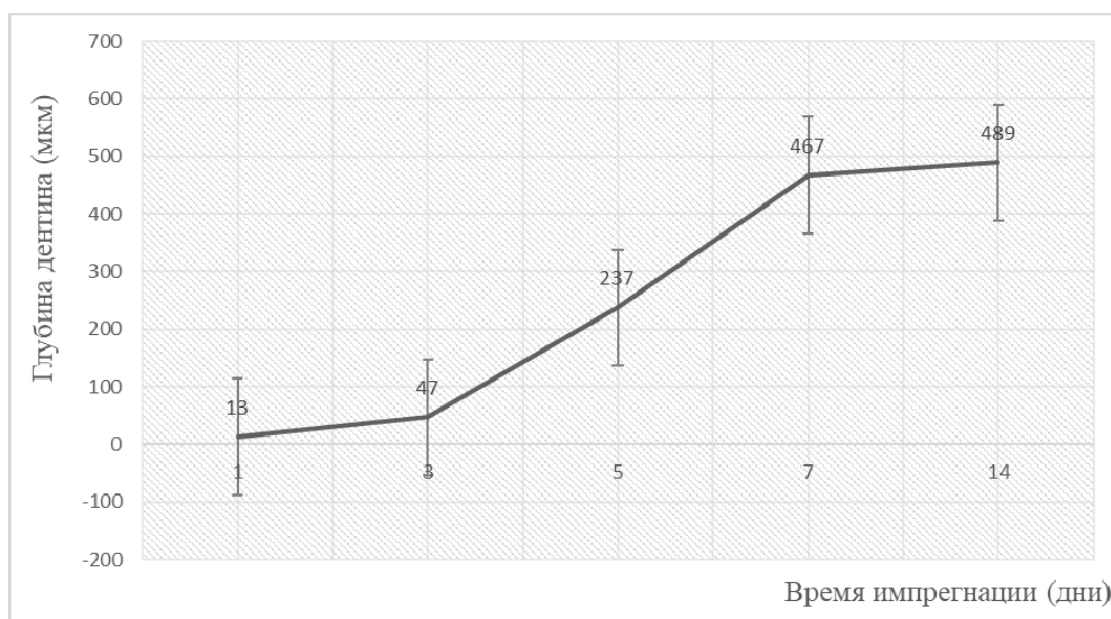


Рисунок 5 — График диффузии частиц меди в дентин удаленных зубов с течением времени при использовании нового препарата на основе ГМК

5. Статистически значимых различий между группой, в которой новый препарат ГМК позиционировался в течение 7 дней, и группой, в которой аппликация проводилась в течение 14 дней, обнаружено не было. Следовательно, при планировании дальнейших этапов клинико-лабораторного исследования было целесообразно использовать 7-дневную экспозицию нового препарата ГМК в КК.

Результаты второго этапа клинико-лабораторного исследования

1. Наиболее выраженный бактерицидный эффект новый препарат на основе ГМК и гидрозоля наночастиц серебра продемонстрировал против бактерий, входящих в «красный комплекс» пародонтопатогенов: *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*. Важно отметить, что *P. gingivalis* и *T. denticola*, по данным литературы, часто ассоциируются с присутствием в микробной биоплёнке ещё одного микроорганизма, инфицирующего СКК, микроскопические дентинные трубочки и провоцирующего хронический воспалительный процесс в тканях периодонта — *E. faecalis*.

2. В основной группе, где использовался новый комплексный препарат, было обнаружено меньшее количество бактериальной ДНК *P. intermedia*, по сравнению с контрольной группой, однако эти различия не были статистически значимыми.

3. Несмотря на то, что количество генетического материала, характерного для микроорганизма *F. nucleatum*, после позиционирования нового препарата ГМК сократилось на порядок (с $10^{3,18}$ до $10^{1,43}$ ГЭ/мл), статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения обнаружено не было.

4. Статистически значимых различий в представительстве *A. actinomycetemcomitans* до и после эндодонтического лечения у всех пациентов, вне зависимости от принадлежности к основной группе или группе сравнения, установить не удалось в связи с малым объёмом выборки единиц наблюдения, у которых был обнаружен данный микроорганизм.

Результаты третьего этапа клинико-лабораторного исследования

Сводные данные, иллюстрирующие динамику клинических и рентгенологических показателей в основной группе и группе сравнения, показаны в таблице 3 на графике типа forest-plot (рисунок 6). Исходя из представленных данных, отражающих шанс устранения того или иного симптома после проведенного лечения, вероятность исчезновения жалоб на боль в причинном зубе в 1,91 раза выше в основной группе, по сравнению с группой сравнения. Через 6 месяцев в основной группе в 2,47 раза чаще наблюдались рентгенологические признаки заживления периапикальных воспалительных очагов и регенерация костной ткани челюстей. В свою очередь, вероятность исчезновения болезненности при пальпации и перкуссии выше в группе сравнения в 4,76 и 1,38 раза, соответственно.

Однако стоит принять во внимание, что статистическая значимость отношения шансов оценивалась, исходя из значений 95%-го доверительного интервала. Учитывая этот факт, можно заметить, что для всех перечисленных выше объективных клинических критериев доверительный интервал включал значение 1,0, т.е. статистическая разница между основной группой и группой сравнения по данным показателям отсутствовала. В то же время, при анализе данных

рентгенологического обследования уже через 6 месяцев нижняя граница доверительного интервала приближалась к единице, однако пересечение этого значения было зафиксировано только при повторном контрольном обследовании через 12 месяцев после завершения лечения. Таким образом, через 12 месяцев вероятность заживления радиолуцентного очага была в 4,82 раза выше в основной группе, где применялся новый интраканальный противомикробный препарат, — и эти различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Таблица 3 — Отношение шансов (ОШ) исчезновения симптомов и рентгенологических признаков периапикального воспалительного процесса у пациентов основной группы, по сравнению с группой сравнения

Симптомы	ОШ	L 95% ДИ*	U 95% ДИ**
Жалобы на боль	1,91	0,33	10,97
Болезненность при пальпации	0,21	0,01	12,22
Болезненность при перкуссии	0,72	0,18	2,95
Рентгенологические изменения через 6 месяцев	2,47	0,83	7,38
Рентгенологические изменения через 12 месяцев	4,82	1,08	21,48

* L 95% ДИ — нижняя граница доверительного интервала
 ** U 95% ДИ — верхняя граница доверительного интервала

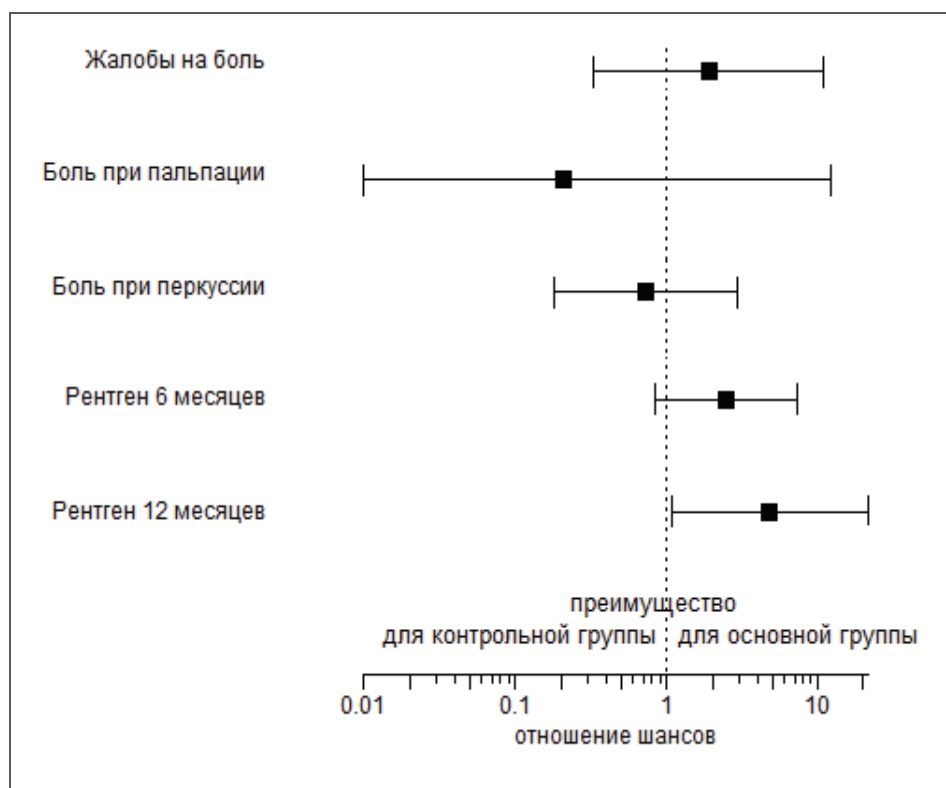


Рисунок 6 — Отношение шансов исчезновения клинических симптомов и рентгенологических признаков периапикального воспалительного процесса у пациентов основной группы, по сравнению с группой сравнения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем диссертационном исследовании предпринята попытка обосновать принципы консервативного лечения хронического апикального периодонтита с помощью нового метода наноимпрегнации системы корневых каналов и дентинных трубочек корня зуба комплексным препаратом ГМК и гидрозолей наночастиц металлов (меди, оксида меди (I), оксида меди (II) и серебра). Для этого проведены лабораторное сравнительное электронно-микроскопическое исследование комплексных препаратов, а также три этапа клинико-лабораторных исследований, в ходе которых удалось оценить эффективность этой методики современными высокоинформативными методами. В ходе первого этапа были изучены пространственные характеристики процесса импрегнации СКК; на втором этапе определена противомикробная активность нового комплексного препарата ГМК и наночастиц металлов; на третьем этапе — подтверждена эффективность новой технологии в ходе лечения и наблюдения за больными с помощью клинических и рентгенологических методов. Доказана высокая эффективность метода наноимпрегнации при лечении одно- и многокорневых зубов с хроническим апикальным периодонтитом. Применение технологии рекомендовано у пациентов с диагнозом «хронический апикальный периодонтит» в составе традиционного эндодонтического лечения с целью повышения его эффективности.

Перспективы дальнейшего использования результатов исследований

Полученные результаты исследований позволят в дальнейшем обосновать и развивать концепцию лечения зуба как микро- и наноструктурированного органа. Настоящее исследование открывает широкий горизонт возможностей для разработки новых методов дозированной доставки противомикробных препаратов в глубину дентина и их депонирования в нем с целью предупреждения рецидива инфекционного процесса. Такие методы не будут требовать дополнительных физиотерапевтических воздействий и дорогостоящих приборов.

Предложенные методы лечения могут дополняться и совершенствоваться, в частности, в ходе сертификации и государственной регистрации новых лекарственных препаратов, содержащих наночастицы металлов и их оксидов. Так, в начале 2022 года прошел испытания и получил декларацию о соответствии концентрат коллоидного раствора наночастиц серебра и меди под коммерческим названием «Нанаргол Pro».

ВЫВОДЫ

1. По результатам анализа информационных источников установлено, что препараты на основе наночастиц металлов обладают выраженной противомикробной активностью. Водные коллоидные дисперсии гидроксида меди-кальция, обладающего, помимо противомикробного, obtурирующим действием, также обеспечивают эффективную деконтаминацию пространств корневого дентина, что является необходимым условием качественного эндодонтического лечения зубов.

2. В гидрозольях наночастиц меди, оксида меди (I, II) и серебра ГМК образует комплексную наноразмерную структуру: наночастицы дисперсной фазы проникают внутрь поверх-

ностного слоя частиц ГМК, проявляя свойства поверхностно-активного вещества. Это приводит к разрушению коагуляционных контактов между агрегатами частиц ГМК и аккумуляции ими высокой удельной поверхностной энергии наночастиц металлов.

3. Частицы комплексного препарата ГМК и гидрозолей наночастиц меди, её оксидов и серебра, имеющие размеры $287 \pm 23,4$ нм, за счет диффузии проникают в пространства дентина, включая дентинные трубочки, на глубину до 500 мкм без дополнительных физиотерапевтических воздействий, то есть способствуют наноимпрегнации дентина корня зуба.

4. В ходе реализации метода пассивной наноимпрегнации дентина корня зуба комплексным препаратом ГМК и гидрозолей наночастиц металлов происходит более активная, по сравнению с традиционными препаратами на основе ГК, элиминация патогенных бактерий *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* в СКК. С учетом корреляции представительства этой микрофлоры в корневых каналах зубов с другими агрессивными эндодонтопатогенами, достигается деконтаминация СКК. Бактерицидный эффект нового препарата по отношению к микроорганизмам видов *P. intermedia*, *F. nucleatum* и *A. actinomycetemcomitans* выражен, но сопоставим с таковым, характерным для препаратов ГК.

5. Пассивная наноимпрегнация корня зуба новым комплексным нанопрепаратом при его экспозиции в корневом канале зуба в течение 7 суток позволяет в дальнейшем использовать традиционный протокол эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита.

6. Дополнительное применение нового комплексного нанопрепарата в качестве препарата выбора для временной экспозиции в КК при лечении хронических форм апикального периодонтита в ближайшие сроки наблюдения обеспечивает положительную клиническую и рентгенологическую динамику: в 1,91 раза более высокую вероятность исчезновения болевого синдрома в течение 7 дней после первого посещения; в 2,47 раза более активную регенерацию костной ткани в периапикальной зоне через 6 месяцев, в 4,82 раза более активную — через 12 месяцев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности лечения хронического апикального периодонтита целесообразно включать в протокол эндодонтического лечения предложенный метод пассивной наноимпрегнации системы корневых каналов и дентинных трубочек корня зуба.

2. В качестве источника наночастиц предлагается использовать гидрозоль наночастиц серебра, полученный методом конденсации низкотемпературной плазмы в искровом разряде.

3. При планировании серийного производства препарата для реализации метода пассивной наноимпрегнации системы корневых каналов и дентинных трубочек корня зуба рекомендуется разработка двухкомпонентной системы: пасты гидрокоскупрата кальция и жидкости, содержащей наночастицы серебра. Перед применением компоненты препарата рекомендуется смешивать пластиковым шпателем на бумажном блоке в объемном соотношении 1:1.

4. Алгоритм пассивной наноимпрегнации предполагает 2 визита пациента в клинику и заключается в следующем. Во время первого посещения проводится изоляция рабочего поля, создание доступа к устьям корневых каналов, механическая обработка каналов ручными и машинными инструментами до минимального диаметра, соответствующего инструментам № 30

по ISO. Для медикаментозной обработки каждого корневого канала рекомендуется применение 5 мл водного раствора гипохлорита натрия (3,25%) в течение 10 минут с заменой препарата через каждые 2 минуты, 5 мл водного раствора ЭДТА (17%) в течение 1 минуты и 5 мл раствора хлорида натрия (0,9%) в течение 30 секунд. Комплексный препарат гидрокоскупрата кальция и гидрозоля наночастиц серебра на каналонаполнителе или ручном инструменте типа «K-file» вносится в канал на всю рабочую длину и распределяется по стенкам. В апикальную треть препарат может быть доставлен на кончике откалиброванного гуттаперчевого штифта. Устья изолируются тефлоновой лентой, полость доступа закрывается временной повязкой. Во время второго посещения через 7 дней проводится удаление временной повязки и тефлоновой ленты. Комплексный препарат удаляется из корневого канала путём вымывания стерильным 0,9%-м раствором натрия хлорида. Повторной ирригации антисептическими растворами не требуется. Корневой канал высушивается с помощью бумажных абсорберов и рекомендуется его пломбировать гуттаперчей с силером на основе эпоксидных смол комбинированным методом: для герметизации апикальной трети корневого канала, например, использовали методику латеральной конденсации, для пломбирования средней и коронковой трети — метод горячей вертикальной конденсации гуттаперчи.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Блинова, А.В. Наноматериалы в практике современной стоматологии (обзор литературы) / **А.В. Блинова**, В.А. Румянцев // Стоматология. — 2021. — Т. 100. — № 2. — С. 103–109.
2. Румянцев, В.А. Электронно-микроскопические свойства нового противомикробного нанопрепарата на основе гидроксида меди-кальция / В.А. Румянцев, Г.А. Фролов, **А.В. Блинова**, Я.Н. Карасенков, Е.В. Битюкова // Вестник Авиценны. — 2021. — Т. 23. — № 4. — С. 532–541.
3. Блинова, А.В. Деструктивные поражения апикального периодонта: достижения фундаментальной и прикладной науки в современных подходах к решению проблемы / **А.В. Блинова**, В.А. Румянцев // Наука молодых (Eruditio Juvenium). — 2021. — Т. 9. — № 3. — С. 471–480.
4. Блинова, А.В. Нанотехнологии — реальность современной стоматологии (обзор литературы) / / **А.В. Блинова**, В.А. Румянцев // Эндодонтия Today. — 2020. — Т. 18. — № 2. — С. 56–61.
5. Блинова, А.В. Нанотехнологии: поиск новых решений для профилактической стоматологии / А.В. Блинова // Вестник Авиценны. — 2021. — Т. 23 - № 1. — С. 78–84.
6. Блинова, А.В. Прошлое, настоящее и будущее гуттаперчи (обзор литературы) / **А.В. Блинова**, В.А. Румянцев // Эндодонтия today. — 2019. — Т. 17. — № 1. — С. 61–66.

В других изданиях:

7. Блинова, А.В. Эффективность обработки гуттаперчевых штифтов нанопрепаратами при эндодонтическом лечении апикального периодонтита по результатам ПЦР — анализа / **А.В. Блинова**, В.А. Румянцев, Г.А. Фролов, М.А. Горшкова // В сборнике: Молодежь, наука, медицина. Материалы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. — Тверь. — 2019. С. 133–136.
8. Блинова, А.В. Новый способ противомикробной обработки корневых каналов при эндодонтическом лечении зубов / А.В. Блинова // Материалы II Международного пародонтологического Конвента. — Тверь. — 2019. — С. 10–12.
9. Блинова, А.В. Рентгенофлуоресцентный элементный анализ спилов корней зубов, обработанных с применением наноимпрегнационных технологий / **А.В. Блинова**, В.А. Румянцев, А.Р. Бессуднова // В сборнике статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». — Екатеринбург. — 2022. — С. 2425–2432.
10. Блинова, А.В. Электронно-микроскопические свойства суспензий гидроксида меди кальция — перспективного стоматологического антисептика / **А.В. Блинова**, А.Р. Бессуднова // Инновации в медицине и фармации — 2021: сборник материалов Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных. — Минск. — 2021. — С. 25–28.
11. Блинова, А.В. Электронно-микроскопические свойства противомикробного эндодонтического антисептического препарата гидроксида меди-кальция (Купрал[®]) / **А.В. Блинова**, А.Р. Бессуднова // Сборник материалов VII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста». — Рязань. — 2021. — С. 69–71.
12. Блинова, А.В. Электронно-микроскопические свойства гидроксида меди-кальция (Купрал[®]) — эндодонтического антисептика / А.В. Блинова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня основания медицинского вуза в Крыму «Теоретические и практические аспекты современной медицины». — Симферополь, 15 апреля 2021 г. — 584 с. — С. 565–566.
13. Румянцев, В.А. Сравнительная оценка эндодонтической противомикробной наноимпрегнации дентина корней зубов / В.А. Румянцев, Г.А. Фролов, **А.В. Блинова** // Актуальные вопросы детской стоматологии: сборник Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. — Киров: Кировский государственный медицинский университет. — 2021. — 163 с. — С. 121–123.
14. Блинова, А.В. Технология депо- наноимпрегнации дентина препаратами меди в эндодонтическом лечении зубов / А.В. Блинова // Сборник тезисов по итогам работы XIV Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков — 2020. — Казань. — 572 с. — С. 73.
15. Куликова, А.А. Современные наноматериалы и нанопрепараты в стоматологии: обзор литературы / А.А. Куликова., А.Д. Николаева, Н.В. Заблоцкая, **А.В. Блинова**, В.А. Румянцев, Е.В. Битюкова // Верхневолжский медицинский журнал. 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 16–20.

16. Румянцев, В.А. Improving The Efficiency of Endodontic Dental Treatment with The Use of New Nano-Impregnation Technology / В.А. Румянцев, **А.В. Блинова**, Г.А. Фролов, Я.Н. Карасенков, М.С. Федорова, Ф.Б. Черджиева // *Medicine, Science and Education. Scientific And Informational Journal*. — Республика Армения. — 2020. — № 30. — P. 108–112.
17. Rumiantcev, V. The Copper-Calcium Hydroxide Nanoparticles Galvanophoresis for Cleaning Spaces of the Root of the Tooth / V. Rumiantcev, G. Bordina, **A. Blinova**, D. Moiseev, Iu. Iusurova // *Advances in Dentistry & Oral Health*. — США. — 2021. — Vol. 14. — № 4. — P. 555895.
18. Blinova, A. The new antimicrobial medication for endodontic treatment based on calcium hydroxocuprate and copper nanoparticles / A. Blinova // *Journal of Trauma and Critical Care*. — 2022. — Vol. 06. — 5-th International Conference on Wound Care, Tissue Repair and Regenerative Medicine (April 05-06, Paris, France).

Предметы интеллектуальной собственности:

1. Румянцев В.А., Блинова А.В., Федорова М.С. Способ консервативного лечения деструктивных форм апикального периодонтита // Патент РФ № 2 760 540, приоритет 26.11.2021, бюл. 33.
2. Блинова А.В., Румянцев В.А., Фролов Г.А., Карасенков Я.Н., Задорожный Д.В., Заблоцкая М.В. Способ противомикробной обработки дентина корня зуба при эндодонтическом лечении пульпита и периодонтита // Патент РФ № 2 729 726, приоритет 11.08.2020, бюл. № 23.
3. Румянцев В.А., Блинова А.В., Асаян А.Г., Колотушкина А.С., Опешко В.В., Румянцева Н.В., Афоненкова В.С. Способ ингибирования микробной биоплёнки зубного налета // Патент РФ №2 728 940, приоритет 03.08.2020, бюл. 22.
4. Федорова М.С., Блинова А.В., Румянцев В.А., Задорожный Д.В., Панкин П.И., Маслов А.Н. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с пульпитом и апикальным периодонтитом // Свид-во о гос. Регистрации базы данных № 2020620017. Дата регистрации: 09.01.2020.
5. Румянцев В.А., Блинова А.В. Способ повышения эффективности эндодонтического лечения зубов // Свидетельство на ноу-хау 01-142 от 14.10.2019.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ГК — гидроксид кальция
 ГМК — гидроксид меди-кальция (гидроксокупрат кальция)
 ГФ — гальванофорез
 ДИ — доверительный интервал
 ДТ — дентинные трубочки
 КК — корневой канал
 ОШ — отношение шансов
 СКК — система корневых каналов
 ПЦР — полимеразная цепная реакция