

# Комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести с использованием инъекционной формы биоматериала Аллоплант

Э.Р. МУЛДАШЕВ, С.А. МУСЛИМОВ, Э.Р. ГИЗАТУЛЛИНА, А.И. ЛЕБЕДЕВА

ФГУ «Всероссийский Центр глазной и пластической хирургии Росздрава»  
МУ «Стоматологическая поликлиника №2»

Уфа, Россия

---

*РЕФЕРАТ.* В статье представлены результаты применения инъекционной формы биоматериала Аллоплант в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. определены показания и разработана методика клинического применения указанного биоматериала.

*КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:* биоматериал аллоплант, инъекционная форма, хронический генерализованный пародонтит

---

## ВВЕДЕНИЕ

Диспергированный биоматериал Аллоплант использован нами при лечении различных воспалительных заболеваний пародонта. Однако наибольший клинический материал накоплен при лечении хронического генерализованного пародонтита.

При введении инъекционной диспергированной формы биоматериала Аллоплант используется медицинский одноразовый шприц с иглой диаметром не менее 1,1 мм.

Инъекции биоматериала выполняются в соответствии Приказом №770 МЗ РСФСР ОСТ 42-21-285 от

10.06.85 «Отраслевой стандарт, который указывает методы, средства и режим дезинфекции, предстерилизационной очистки, стерилизации инструментария и оборудования медицинского назначения».

### *Подготовка пациента к манипуляции*

Применение инъекционной формы ДБМА в комплексной схеме лечения хронических воспалительных заболеваний пародонта проводятся на предварительном и поддерживающем этапах лечения. Первичные пациенты на предварительном этапе лечения проходят полную диагностику стомато-



Рис. 1. Методика введения ДБМА в слизистую оболочку десны

логического статуса (при необходимости больной направляется к узким специалистам). После постановки диагноза, пациенту назначается индивидуальная комплексная схема лечения, которая максимально учитывает особенности анамнеза данного человека. Затем проводится профессиональная гигиена полости рта, а также мотивация и инструктаж пациента по проведению эффективной личной гигиены полости рта. После проведения вышеописанных мероприятий проводятся инъекции биоматериалом Аллоплант. Пациент информируется в доступной форме о цели данной манипуляции.

Местное введение диспергированного биоматериала Аллоплант выполняется в условиях стоматологического кабинета. Врач-стоматолог подробно собирает аллергологический анамнез, так как данная манипуляция проводится под инфильтрационной анестезией. После проведения анестезии вводится диспергированный биоматериал Аллоплант. Инъекция производится однократно в область переходной складки слизистой оболочки десны верхней и нижней челюстей (от 4 до 6 инъекций в область одной челюсти) (рис. 1).

Для приготовления взвеси вскрывается колпачок флакона с порошком, затем стерильной иглой прокалывается резиновая пробка, присоединяется шприц, место укола обрабатывается 70%-м этиловым спиртом. Во флаконе 150–250 мг мелкодиспергированного порошка Аллоплант разводят в 5 мл изотонического раствора хлорида натрия непосредственно перед введением.

Для получения положительного и долговременного результата лечения хронического генерализованного пародонтита, необходимо провести весь комплекс лечебных мероприятий (при необходи-

мости провести ортопедическое лечение, выбрать адекватные хирургические вмешательства, а так же при патологии прикуса провести ортодонтическое лечение). На поддерживающем этапе лечения можно провести повторные инъекции через каждые 2-3 месяца по показаниям в зависимости от течения болезни. Обязателен диспансерный учет пациентов с патологией пародонта.

Каких-либо специфических осложнений, обусловленных местной и общей реакцией на составляющие компоненты диспергированного биоматериала Аллоплант, не наблюдалось.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования динамики изменений морфологических и общеклинических показателей при различных стадиях пародонтита, а также после лечения данной патологии, с введением в комплексную схему лечения инъекционной формы ДБМА, под нашим наблюдением находилось 45 пациентов мужского и женского пола без системных общесоматических заболеваний. При этом распределение по степени тяжести пародонтита среди обследуемых было следующее:

1. Хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести — 10 случаев.
2. Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести — 27 случаев.
3. Хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени — 8 случаев.

Из обследуемых пациентов было 17 мужчин и 28 женщин. Возрастное распределение среди наших пациентов было следующее:

1. Зрелый возраст I период — 18 человек.
2. Зрелый возраст II период — 25 человек.
3. Пожилой возраст — 2 человека.

Для количественной и качественной оценки состояния тканей пародонта до и после лечения проводились осмотр, сбор анамнеза, количественная оценка налета и зубного камня с помощью упрощенного индекса гигиены Greene, Wermillion (1964), что давало представление об уровне гигиены полости рта. Глубина пародонтального кармана определялась с помощью градуированного пародонтального зонда. Уровень воспалительно-деструктивных изменений в пародонте определяли при помощи пародонтального индекса по Russel (1956). Для диагностики состояния костной ткани,

количественной характеристики деструктивных изменений в альвеолярных отростках челюстей мы проводили рентгенологическое исследование. В одних случаях это были ортопантограммы, в других — визиограммы.

При проведении электронно-микроскопического исследования кусочки биопсийной ткани десны фиксировали в 2,5%-м глютаральдегиде, приготовленном на коакоделатном буфере (pH 7,2–7,4) с последующей дофиксацией в 1%-м растворе OsO<sub>4</sub>. Фиксатор с раствором альцианового синего использовали для проведения электронно-гистохимических исследований. Материал обезживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в эпон-812 по общепринятой методике (Б. Уикли, 1975). Предварительно готовились полутонкие срезы толщиной 1 мкм и окрашивались толуидиновым синим. На ультратоме LKB-III 8800 (Швеция) готовили полутонкие и ультратонкие срезы. Ультратонкие срезы контрастировали 2%-м водным раствором уранилацетата, цитратом свинца по Рейнольдсу (Уикли Б., 1975) и изучали в трансмиссионных микроскопах JEM-7A и Jeol-100XB (Япония) при увеличениях 5,8 000 — 20 000.

На серийных парафиновых срезах толщиной 5 мкм с минимальной площадью 1 см<sup>2</sup> проводили иммуногистохимические исследования. Использовались моноклональные антитела к TGF-β1 (трансформирующий фактор роста), TNF-α (фактор некроза опухолей) фирмы Santa Cruz Biotechnology, Inc., 1999-2002.

Для изучения экспрессии цитокинов (TGF-β1 и TNF-α), локализующихся внутриклеточно, определялось процентное соотношение положительно окрашивающихся клеток. Для анализа экзогенных цитокинов, находящихся во внеклеточном матриксе использовался полуколичественный метод при увеличении в 160 раз.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### *Результаты клинико-морфологических и тензометрических исследований*

Известно, что ХГП приводит к глубоким патоморфологическим изменениям в эпителии и собственной пластинке слизистой оболочки десны. Учитывая это, нами первоначально проведены гистологические исследования десны у пациентов с ХГП различной степени тяжести.

Так, при гистологическом исследовании биопсийного материала десен, пораженных пародонитом легкой степени, в основном определялись изменения в эпителии десны в виде десквамации и акантоза. Также выявлялись признаки гидропической дистрофии клеток эпителия, выражающиеся в вакуолизации и увеличении объема цитоплазмы клеток. Определялись гиперемия и отек субэпителиальных тканей, усиленное слущивание клеток рогового слоя. Были выявлены участки набухания базальной мембраны с последующим лизисом. В соединительнотканной основе десны в просвете единичных капилляров определялся стаз эритроцитов, микротромбозы, разрушение эпителиоцитов и базальной мембраны. Отмечался склероз субэпителиальных отделов, набухание коллагеновых волокон, местами их фрагментация.

В глубоком слое собственной пластинки слизистой оболочки пучки волокон II порядка достигают в диаметре 90 мкм, межпучковые промежутки до 30 мкм. Протяженность данных пучков до 400 мкм, в последующем они делятся на пучки I порядка. Между пучками II порядка имеются солитарные пучки диаметром от 6 до 15 мкм. На всем протяжении пучковых структур выявляется поперечная исчерченность. Толщина пучков волокон I порядка колеблется от 15 до 30 мкм. Межпучковые пространства — от 5 до 12 мкм.

При средней степени тяжести хронического генерализованного пародонтита выявлялся выраженный отек клеток и межклеточных пространств на всем протяжении многослойного плоского эпителия, а клетки рогового слоя интенсивно слущивались. Выявлялся акантоз эпителия, его гиперплазия, местами отмечалась дезорганизация клеток. Ядра эпителиоцитов имели изрезанные края, часто выявлялись состояния пикноза и кариорексиса. Воспалительная инфильтрация обнаруживалась как в эпителиальном слое, так и в соединительнотканной основе. Обнаружилось характерное расширение венозного отдела микроциркуляторного русла. За счет повышенной проницаемости сосудов в субэпителиальных тканях обнаруживались эритроциты (рис. 2).

Соединительнотканная основа была умеренно инфильтрирована различными клетками: единичными нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, фибробластами. Однако макрофаги выявлялись редко, чаще всего они были представлены в виде зрелых форм с признаками функционального ис-

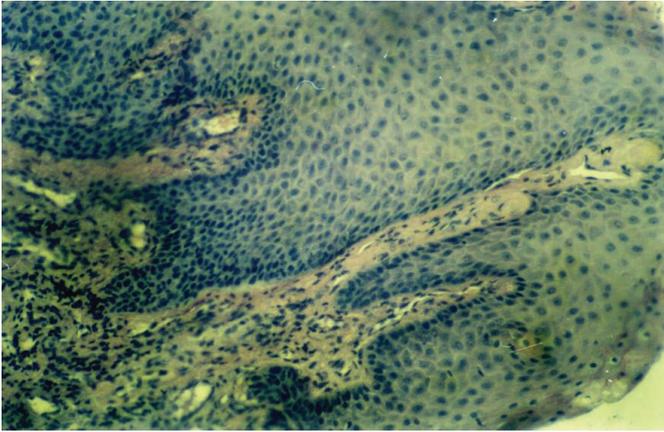


Рис. 2. Хронический генерализованный пародонтит, средней степени. Сагиттальный срез слизистой оболочки десны. Отек эпителиальных клеток, полнокровие сосудов и стаз эритроцитов. Геморрагическое пропитывание соединительно-тканой основы. Наличие круглоклеточной инфильтрации в строме. Дезорганизация коллагеновых волокон. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 12,5. Ок. 4

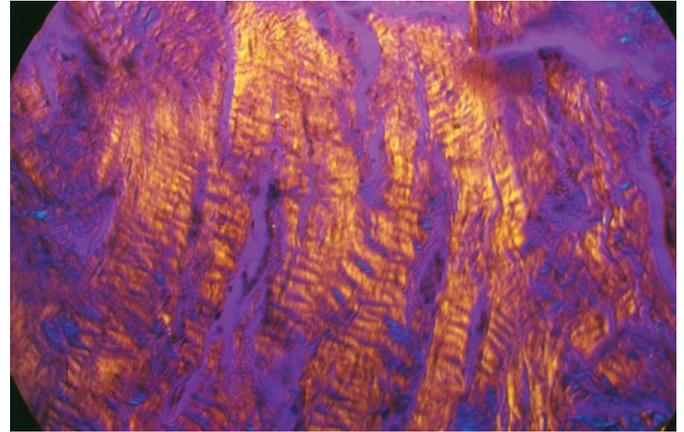


Рис. 3. Хронический генерализованный пародонтит средней степени. Горизонтальный срез собственной пластинки слизистой оболочки десны. Отёчность и деформация коллагеновых волокон (1). Пучок коллагеновых волокон толщиной 90 мкм (2). Окраска по Ван-Гизону, поляризационная микроскопия. Об. 20. Гомаль 3

тощения. Характерная патоморфологическая картина пародонтита средней степени тяжести включает в себя лимфо-макрофагальную инфильтрацию с присутствием сегментоядерных лейкоцитов. В небольшом количестве выявлялись полиморфные макрофаги, среди которых обнаруживались клетки с признаками выполнения фагоцитарной функции. В строме также выявлялись крупные по форме макрофаги. Встречались и малодифференцированные незрелые формы гистиоцитов в виде клеток со светлой цитоплазмой. В сетчатом слое происходила дезорганизация и лизис отдельных коллагеновых волокон. Признаки деструкции коллагеновых волокон обнаруживались в виде мукоидного набухания. Наряду с изменением фибриллярной структуры и общей архитектоники коллагеновых волокон, при окраске препаратов по Маллори выявились новообразованные коллагеновые волокна с хаотичной архитектоникой (рис. 3).

В глубоком слое собственной пластинки слизистой оболочки десны в области фиксации к надкостнице у основания толщина пучков составляет 60–100 мкм. Пучки волокон обладают выраженной оптической анизотропией и проявляют поперечную исчерченность. Подобная структура сохраняется на протяжении в среднем 200 мкм. Затем начинается фрагментация пучков на более мелкие. Межпучковые промежутки колеблются от 3 до 15 мкм.

На ультраструктурном уровне в толще соединительнотканной основы ткани десны выявлялись

клетки с поврежденной плазмолеммой. Остатки цитоплазматических органелл свободно лежали между фибриллами. Лимфоциты содержали большое количество митохондрий и лизосом, что свидетельствовало об их активации. Фибробласты имели хорошо выраженную эндоплазматическую сеть с резко расширенными каналами. В просветах ГЭР определялся мелкозернистый матрикс. Подобное строение клеток указывало на усиленную коллаген-синтетическую функцию и позволяло отнести вышеописанные клетки к коллагенобластам I типа. Полиморфные макрофаги выявлялись в небольшом количестве. Среди них обнаруживались клетки с признаками выполнения фагоцитарной функции. Цитоплазма их была заполнена большим количеством лизосом, фаголизосом и остаточных телец, а выросты протоплазмы представляли собой удлиненные псевдоподии, участвующие, как в захвате фагоцитируемых частиц, так и в межклеточных контактах. Помимо развитого вакуолярного аппарата, в клетках определялся пластинчатый комплекс с удлиненными цистернами, ГЭР был представлен короткими каналами с четкими фиксированными рибосомами на мембранах (рис. 4).

В строме также выявлялись крупные по форме макрофаги с широким ободком цитоплазмы и округлым ядром. В ядре хроматин конденсировался вдоль кариолеммы или в виде глыбок. В цитозоле содержались множественные остаточные тельца и фаголизосомы. Макрофаги с перегруженной цитоплазмой почти не образовывали эктоплазматиче-

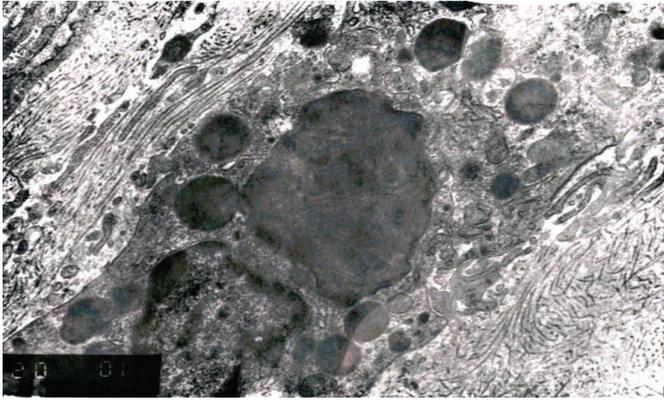


Рис. 4. Перегруженный макрофаг с признаками функционального истощения при пародонтите средней степени. Цитоплазма перегружена остаточными тельцами и фагосомами. Электронная микроскопия. Ув.  $\times 10000$



Рис. 5. Гигантская клетка инородных тел, лимфоцит, перегруженный макрофаг при пародонтите тяжелой степени. Электронная микроскопия. Ув.  $\times 8000$

ских выростов и их поверхность казалась сглаженной. Они объединялись в симпласты — гигантские клетки инородных тел (рис. 5). Встречались и мало дифференцированные незрелые формы гистиоцитов в виде клеток со светлой цитоплазмой. Среди малочисленных органелл выделялись мелкие лизосомы с темным содержимым, окаймленные одиночной мембраной, а также свободные рибосомы.

На электронно-микроскопическом уровне в коллагеновых волокнах обнаруживались изменения фибриллярной структуры и общей архитектоники. При тяжелой степени заболевания обнаруживались фрагментация и гомогенизация коллагеновых волокон в большей части стромы, исчезновение поперечной исчерченности сохранившихся фибрилл. С другой стороны, при окраске гистологических препаратов по Маллори выявлялись новообразованные коллагеновые волокна с хаотичной архитектоникой (рис. 6).

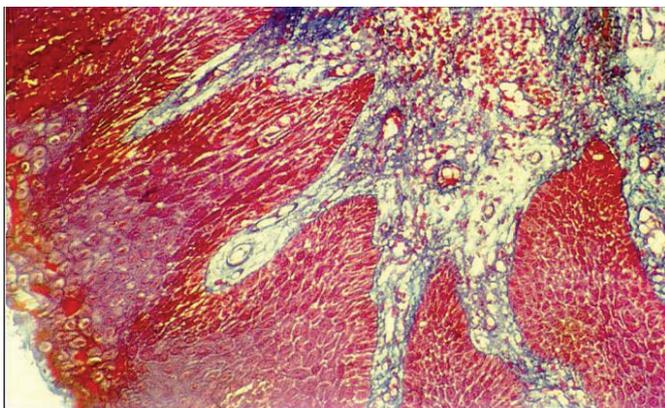


Рис. 6. Тонкие коллагеновые волокна с хаотичной архитектоникой при пародонтите тяжелой степени. Окраска по Маллори. Ув.  $\times 50$

Базальная мембрана на границе соединительнотканной основы и слизистой оболочки либо не определялась совсем, либо имелись лишь ее небольшие фрагменты с размытыми нечеткими контурами, что создавало предпосылки для нерегулируемого роста эпителия — акантоза.

Иммуногистохимически в соединительной ткани выявлялась экспрессия трансформирующего фактора роста- $\beta$ , выраженность которого коррелировала со степенью тяжести пародонтита. Если при легкой степени тяжести пародонтита цитокин выявлялся у  $12,01\% \pm 0,01$  клеток ( $p < 0,05$ ), то с прогрессированием болезни и развитием воспалительных процессов количество положительно окрашивающихся клеток при средней степени составляло  $24,54\% \pm 1,11$  ( $p < 0,05$ ), при средне-тяжелой —  $35,21\% \pm 0,12$  ( $p < 0,05$ ), а при тяжелой  $40,12\% \pm 1,12$  ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что при тяжелой степени заболевания данный цитокин об-

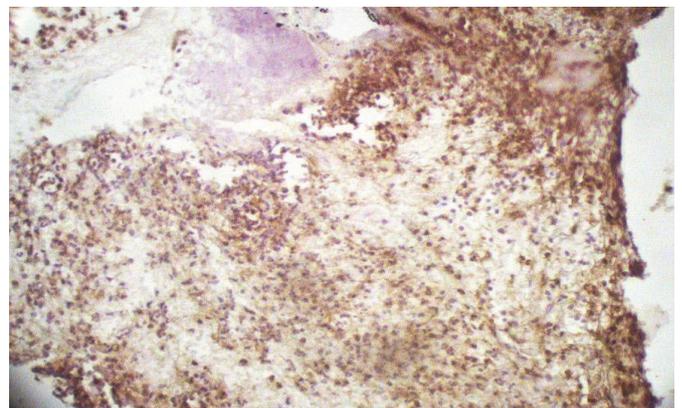


Рис. 7. Выявленная экспрессия TGF- $\beta 1$  в строме десны при пародонтите тяжелой степени. Докраска гематоксилином. Ув.  $\times 50$

наруживался как внутри клеток, так и во внеклеточном матриксе (рис. 7).

TNF- $\alpha$  при легкой степени пародонтита экспрессировался у  $5,11\% \pm 1,12$  клеток ( $p < 0,05$ ), при средней степени тяжести —  $10,22\% \pm 1,4$  ( $p < 0,05$ ), при средне-тяжелой —  $25\% \pm 1,12$  ( $p < 0,05$ ). А при тяжелой степени тяжести при развитии фиброзных процессов клеток, секретирующих TNF- $\alpha$  было значительно меньше ( $22,01\% \pm 1,3$  ( $p < 0,05$ )) (табл. 1).

**Таблица 1.** Полуколичественное определение экзогенных цитокинов при пародонтите

Степень тяжести заболевания	TGF- $\beta$ 1	TNF- $\alpha$
Легкая	+	+
Средняя	++	++
Средне-тяжелая	+++	++
Тяжелая	++++	+

При тяжелой стадии хронического генерализованного пародонтита гистологическое изучение биопсийного материала выявило выраженную дезорганизацию архитектоники эпителия десны. Происходила усиленная десквамация клеток рогового слоя, в зернистом слое эпителиальные клетки замещались липоцитами. В эпителии десны определялись атрофия и гиалиноз. Как эпителий, так и соединительнотканная основа были интенсивно инфильтрированы лимфоцитами, сегментоядерными лейкоцитами, плазматическими клетками, эритроцитами, большими скоплениями микробов, макрофагально-лимфоцитарными комплексами.

В сосочковом и сетчатом слоях была снижена гемодициркуляция за счет резкого сужения или полной облитерации просвета сосудов. Наблюдалась гиперплазия клеток их внутренней оболочки, склероз и гиалиноз средней оболочки. Коллагеновые волокна соединительнотканной основы набухали, лизировались, вплоть до появления некротических масс.

В собственной пластинке слизистой оболочки десны пучки коллагеновых волокон деформированы, резко увеличены в толщине и отечны. Толщина отдельных пучков достигает 90 мкм. Структура соединительнотканых пучков при окраске по Ван-Гизону выглядит гомогенной. При поляризационной микроскопии лишь в отдельных участках выявляются оптически активные пучки волокнистых структур. В целом соединительнотканная пластина теряет характерную для нормы пространственную

ориентацию пучков, происходит глубокая дезорганизация всего волокнистого каркаса.

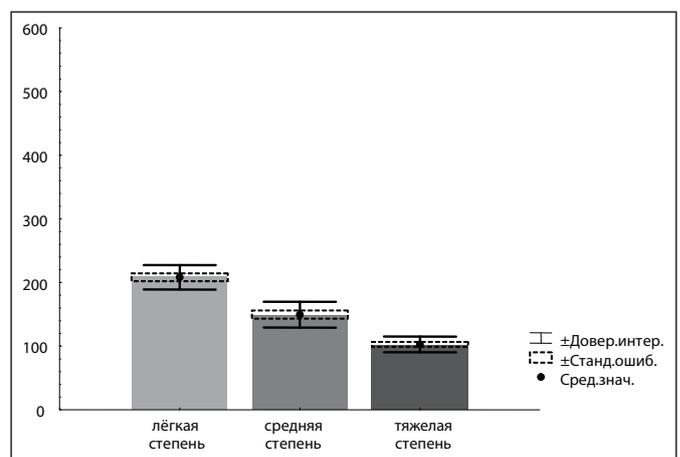
#### Результаты исследования тканевого напряжения десны при пародонтите

Тканевое напряжение слизистой оболочки десны при патологии также изменяется. Регистрация тканевого напряжения проводилась с учетом степени тяжести генерализованного пародонтита: легкой, средней и тяжелой. Независимо от степени выраженности процесса происходит снижение указанного показателя.

Так, при хроническом генерализованном пародонтите легкой степени тканевое напряжение слизистой оболочки десны падает до  $208,08 \pm 19,2$  [6,07] Па. При пародонтите средней степени выбранный показатель равен  $149,43 \pm 20,25$  [6,4] Па. Тяжелая степень хронического генерализованного пародонтита снижает тканевое напряжение данной области до  $102,77 \pm 12,32$  [3,9] Па (рис. 8, табл. 3).

Таким образом, тканевое напряжение при воспалительном процессе в слизистой оболочке десны падает. Это объясняется нарушением фиброструктуры и потерей нормальной фиброархитектоники данной области (рис. 9).

Представленные в настоящей статье данные указывают на дезорганизацию волокнистого остова десны при хроническом генерализованном пародонтите. Выраженность и характер деструктивных изменений зависят от клинической стадии заболевания. В основе патоморфологических изменений экстрацеллюлярного матрикса лежат клеточные механизмы — нарушения структуры и функции макрофагов и фибробластов, лимфоцитарная инфильтрация.



**Рис. 8.** Показатель тканевого напряжения слизистой оболочки десны. Хронический генерализованный пародонтит различной степени тяжести, Па

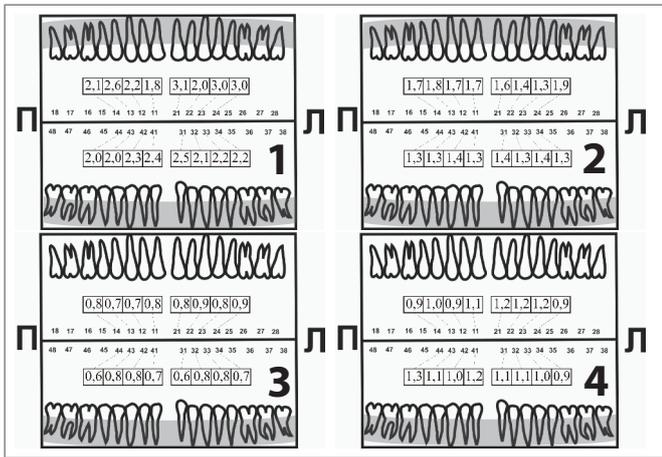


Рис. 9. Показатели тканевого напряжения слизистой оболочки десны, полученные на АКТ, в норме и при хроническом генерализованном пародонтите, мм рт. ст. **1** – пациентка X, 29 лет, здоровый пародонт; **2** – пациентка M., 20 лет, хронический генерализованный пародонтит легкой степени; **3** – пациентка З., 46 лет, хронический генерализованный пародонтит средней степени; **4** – пациентка Г., 60 лет, хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени

Клиническим проявлением патологических процессов в волокнистых компонентах десневой соединительной ткани является характерное снижение показателей тканевого напряжения пародонта. Причем прослеживается прямая зависимость между клинической формой пародонтита, степенью деструкции волокнистого остова и адекватным снижением напряженного состояния мягкого остова.

Таким образом, хронический генерализованный пародонтит может рассматриваться как своеобразная модель поражения волокнистого матрикса с вытекающей из этого динамикой изменений биомеханических параметров тканей.

#### Структурные изменения десны на фоне комплексного лечения с использованием инъекционной формы ДБМА

В комплексной схеме лечения хронических генерализованных пародонтитов легкой, средней и тяжелой степени мы использовали инъекционную форму ДБМА. Под нашим наблюдением находилось 45 пациентов мужского и женского пола I и II периодов зрелого возраста, не имеющих системных общесоматических заболеваний.

Результаты лечения оценивали по динамике изменений общеклинических, морфологических и ультраструктурных показателей. Для изучения последних проводился забор биопсийного материала

до лечения, после лечения через 7 дней, 1 месяц и 3 месяца. Биоптат брался таким образом, чтобы не повредить зубодесневое прикрепление и не сформировать патологический карман. Биоптаты брались с добровольного согласия пациентов.

Изменение пародонтального статуса пациентов в динамике нами было проведено с помощью стандартных стоматологических индексов.

Объективным показателем состояния пародонта при хроническом генерализованном пародонтите различной степени и на разных этапах комплексного лечения является пародонтальный индекс - ПИ (Russell J.) (табл. 2).

**Таблица 2.** Хронический генерализованный пародонтит легкой степени до и после комплексного лечения с применением ДБМА (ИЗК — индекс зубного камня; ИЗН — индекс зубного налета; ГПК — глубина пародонтального кармана; ПИ — пародонтальный индекс)

		Число пациентов	Среднее значение	Доверительный интервал	Стандартная ошибка
ИЗК	До лечения	10	1,11	0,40	0,13
	30-е сутки	10	0,02	0,06	0,02
	90-е сутки	10	0,06	0,13	0,04
ИЗН	До лечения	10	1,57	0,29	0,09
	30-е сутки	10	0,09	0,09	0,03
	90-е сутки	10	0,17	0,11	0,03
ГПК	До лечения	10	2,95	0,36	0,11
	30-е сутки	10	2,85	0,36	0,11
	90-е сутки	10	2,84	0,36	0,11
ПИ	До лечения	10	3,6	0,25	0,08
	30-е сутки	10	1,74	0,42	0,13
	90-е сутки	10	1,83	0,45	0,14

Пародонтальный индекс возрастает до  $5,15 \pm 0,69$  [0,13] при хроническом генерализованном пародонтите средней степени. Также после комплексного лечения с применением ДБМА «Стимулятор регенерации» снижается до  $3 \pm 0,29$  [0,06] на 30-е сутки, а на 90-е сутки данный показатель равен  $3 \pm 0,3$  [0,06] (табл. 3).

**Таблица 3.** Хронический генерализованный пародонтит средней степени до и после комплексного лечения с применением ДБМА

		Число пациентов	Среднее значение	Доверительный интервал	Стандартная ошибка
ИЗК	До лечения	27	1,85	0,24	0,08
	30-е сутки	27	0,19	0,06	0,02
	90-е сутки	27	0,37	0,09	0,03
ИЗН	До лечения	27	2,19	0,20	0,06
	30-е сутки	27	0,24	0,07	0,02
	90-е сутки	27	0,38	0,06	0,02
ГПК	До лечения	27	4,44	0,50	0,10
	30-е сутки	27	4,27	0,49	0,09
	90-е сутки	27	4,26	0,49	0,09
ПИ	До лечения	27	5,15	0,69	0,13
	30-е сутки	27	3,00	0,29	0,06
	90-е сутки	27	3,00	0,30	0,06

Увеличение пародонтального индекса наблюдается также при тяжелой степени хронического генерализованного пародонтита. До лечения выбранный показатель составляет  $6,66 \pm 0,44$  [0,16]. После комплексного лечения, включающего инъекционное введение ДБМА, на 30-е сутки происходит спад пародонтального индекса до  $4,75 \pm 0,4$  [0,14].

На 90-е сутки пародонтальный показатель сохраняет относительно высокое значение —  $4,76 \pm 0,44$  [0,16] (табл. 4).

**Таблица 4.** Хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени до и после комплексного лечения с применением ДБМА

		Число пациентов	Среднее значение	Доверительный интервал	Стандартная ошибка
ИЗК	До лечения	8	2,33	0,22	0,08
	30-е сутки	8	0,24	0,05	0,02
	90-е сутки	8	0,40	0,09	0,03
ИЗН	До лечения	8	2,78	0,19	0,07
	30-е сутки	8	0,33	0,09	0,03
	90-е сутки	8	0,50	0,05	0,02

ГПК	До лечения	8	5,10	0,37	0,13
	30-е сутки	8	5,04	0,38	0,13
	90-е сутки	8	5,01	0,39	0,14
ПИ	До лечения	8	6,66	0,44	0,16
	30-е сутки	8	4,75	0,40	0,14
	90-е сутки	8	4,76	0,44	0,16

Анализ изменений клинической симптоматики хронического генерализованного пародонтита на фоне комплексного лечения с применением ДБМА показал положительную динамику независимо от степени тяжести пародонтита. При этом глубина пародонтального кармана во всех исследуемых группах незначительно уменьшалась, это объясняется тем, что манипуляции проводились на предварительном этапе комплексного лечения (достоверного уменьшения глубины пародонтального кармана можно добиться на хирургическом этапе лечения). Уровень воспалительно-деструктивных изменений в пародонте, а в частности в слизистой оболочке десны мы определяли при помощи пародонтального индекса по Russell. Положительная динамика данного индекса достоверно показывает клиническое улучшение состояния слизистой оболочки рта.

Изучение гистологического материала, взятого в ранние сроки (7-е сутки) после введения биоматериала Аллоплант при хроническом генерализованном пародонтите легкой степени, показало уменьшение или исчезновение признаков отека клеток и межклеточных пространств. В цитоплазме эпителиоцитов появлялись зерна кератогиалина. Восстанавливалась и уплотнялась базальная мембрана. Цитоплазма клеток базального слоя содержала большое количество свободных рибосом, развитую сеть гранулярного эндоплазматического ретикулума, комплекс Гольджи. В поздние сроки (30-е сутки после введения ДБМА) структура эпителиальных клеток восстанавливалась, а в собственной пластинке десны увеличивалось количество новообразованных сосудов. Уменьшались или исчезали явления стаза эритроцитов.

У больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени на 7-е сутки после введения ДБМА улучшалось состояние эпителия, десквамации рогового слоя заметно уменьшались или исчезали. При пародонтите всех степеней тяжести после лечения ДБМА уже на 7 сутки на ультраструктурном уровне четко определялись кон-

туры базальной мембраны между эпителиальным слоем и соединительнотканной основой десны. В соединительнотканном слое пучки коллагеновых волокон были более плотными и оформленными.

Имело место снижение воспалительной инфильтрации стромы. Исчезали признаки стаза эритроцитов. В сосочковом слое появлялись новообразованные сосуды с веретеновидными эндотелиальными клетками. На 30-е сутки после введения ДБМА значительно улучшалась структура и архитектура многослойного плоского эпителия. В соединительнотканной основе не обнаруживались обширные очаги воспалительной инфильтрации, а клеточный состав в основном состоял из клеток фибробластического ряда: фибробласты и фиброциты. Увеличивалось количество новообразованных сосудов, воспалительная инфильтрация менялась на макрофагально-фибробластическую. Отмечалась также высокая плотность новообразованной капиллярной сети. При этом абсолютное большинство терминальных сосудов в функционирующем состоянии, что указывает на активацию метаболических процессов в области инъекции биоматериала.

При импрегнации препаратов нитратом серебра по Футу в сосочковом слое выявлялись тонкие коллагеновые волокна коричневого цвета, что указывает на их зрелое состояние. В более глубоких слоях стромы определялись плотно упакованные, расположенные под углом относительно друг друга, фуксинофильные пучки коллагеновых волокон. В стромах десен при пародонтите тяжелой степени после введения аллогенного биоматериала были обнаружены клетки, по структуре близкие к моноцитам крови. Они характеризовались округлой формой, бобовидным, реже овальным, плотным ядром с одним или двумя ядрышками. Хроматин в ядре равномерно распределен. Сравнительно гладкая поверхность клеток имела небольшие выпячивания. Некоторые из этих клеток имели короткие выросты цитоплазмы, инвагинации и псевдоподии, которые могли способствовать как миграции, так и формированию фагоцитарных вакуолей. Отношение ядра к цитоплазме было приближено к единице. Протоплазма моноцитоидных макрофагов относительно бедна органоидами. Встречались мелкие лизосомы, единичные митохондрии и большое количество свободных рибосом. На электроннограммах наблюдались контакты этих недифференцированных макрофагов с различными разрушающимися клетками. Помимо малодифференцированных макро-

фагов присутствовали и зрелые макрофаги фагоцитарного и секреторного типов. Профессиональные фагоциты содержали почковидное или глубоко расчлененное ядро, которое занимало эксцентричное положение (рис. 10). Ворсинчатая поверхность за счет длинных многочисленных цитоплазматических выростов, по-видимому, играла важную роль в формировании фагоцитарных вакуолей. Цитоплазма гистиоцитов имела более плотный вид, в сравнении с моноцитами ввиду большого количества мембранных и немембранных органелл.

Хорошо развитый ГЭР состоял из удлиненных каналов и рибосом. Комплекс Гольджи был представлен плоскими цистернами и мелкими пузырьками. Возле цитоплазматической мембраны располагалось множество вакуолей с гомогенным содержимым, фаголизосомы и фагосомы с остаточными тельцами. Такое строение свидетельствовало об усилении фагоцитарной и биосинтетической функции этих клеток. Зрелые макрофаги контактировали с моноцитоидными клетками и фибробластами посредством псевдоподий и экзоцитозных пузырьков (рис. 11).



Рис. 10. Фагоцитирующий макрофаг через 10 суток после введения ДБМА при тяжелой степени пародонтита. Электронная микроскопия. Ув.  $\times 10000$

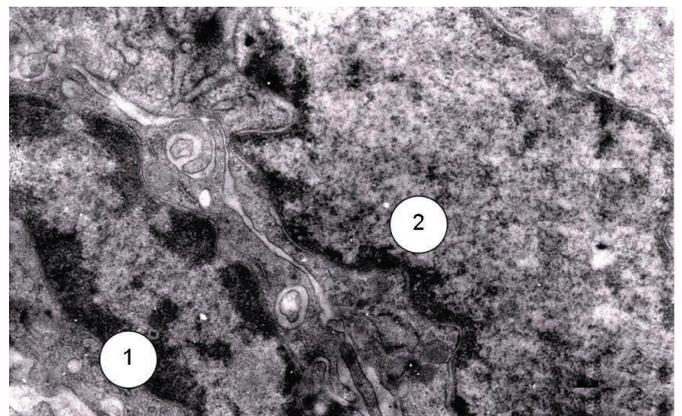


Рис. 11. Макрофагально (1) - фибробластический (2) контакт. 10 суток после введения ДБМА при тяжелой степени пародонтита. Электронная микроскопия. Ув.  $\times 14000$

Среди фибробластоподобных клеток в основном преобладали активные коллагенобласты I и II типа, и в меньшем количестве присутствовали фиброкласты. Коллагенобласты имели светлую цитоплазму с расширенными цистернами гладкого и гранулярного эндоплазматического ретикулума. В просвете каналов ГЭР некоторых клеток обнаруживались секреторные пузырьки с гомогенным содержимым. Фиброкласты определялись по наличию выпяченных признаков и фаголизосом с фрагментами коллагеновых фибрилл, миелиновых телец в протоплазме и длинных отростков (рис. 12).

При исследовании цитокинов TGF- $\beta$ 1 и TNF- $\alpha$  после введения ДБМА в биоптатах десен, пораженных пародонтитом в тяжелой степени, выявлялась следующая картина. Экспрессия TGF- $\beta$ 1 в собственной пластинке слизистой оболочки десны после лече-

ния значительно снижалась. Если через двое суток еще отмечалось стойкое повышение экспрессии TGF- $\beta$ 1 ( $39,90\% \pm 4,6$  клеток от общего количества ( $p < 0,05$ )), то на срезах уже спустя 7 дней количество клеток, секретирующих TGF- $\beta$ 1, выявлялось в количестве, равном  $28,7\% \pm 1,9$  при  $p < 0,05$ . Через 14 суток цитокин выявлялся у  $17,3\% \pm 2,9$  клеток при  $p < 0,05$ , а через 21 день у  $6,1\% \pm 0,03$  при  $p < 0,05$ . Спустя 30 суток этот фактор почти не выявлялся ( $4,1\% \pm 1,03$  при  $p < 0,05$ ) (рис. 13).

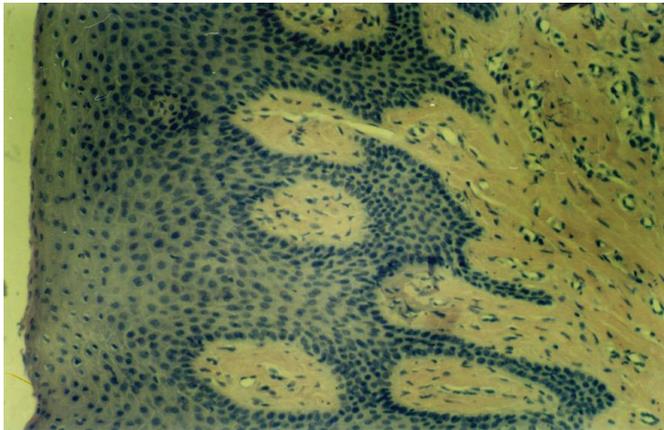
Противоположная картина наблюдалась при исследовании TNF- $\alpha$  в тканях десен после введения ДБМА. Наиболее выраженная его экспрессия при тяжелой степени заболевания соответствовала развившейся в очаге поражения стадии макрофагальной инфильтрации и наблюдалась на 2-е сутки у  $12,20\% \pm 0,4$  при  $p < 0,05$ , 7 суток —  $40,11\% \pm 5,01$  при  $p < 0,05$ , через 14 суток —  $31,50\% \pm 2,01$  при  $p < 0,05$ . По мере перехода в стадию фибробластической инфильтрации в пораженных тканях — на 21 сутки — экспрессия TNF- $\alpha$  выявлялась у  $22,90\% \pm 2,04$  клеток при  $p < 0,05$ , а через 30 суток —  $5,00\% \pm 0,05$  при  $p < 0,05$  (табл. 5).

**Таблица 5.** Полуколичественное определение экзогенных цитокинов после введения ДБМА в ткани десны при пародонтите тяжелой степени

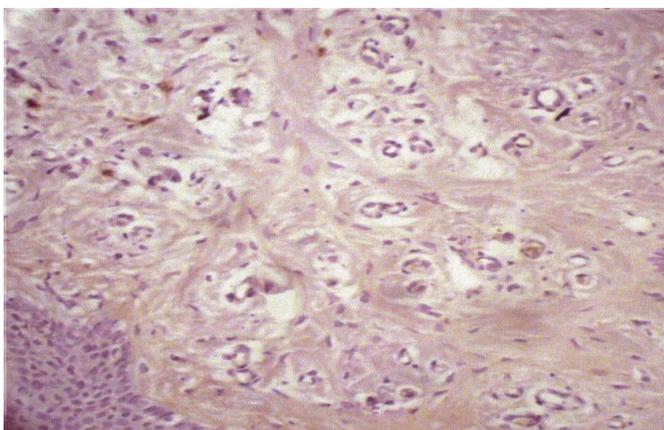
Сроки	TGF- $\beta$ 1	TNF- $\alpha$
2 суток	++++	+
27 суток	+++	++++
14 суток	++	+++
21 день	+	++
30 суток	+-	+

Через 3 месяца после введения ДБМА в соединительнотканном матриксе оставались в основном клетки фибробластического дифферона. Плотные оформленные пучки коллагеновых волокон содержали умеренное количество основного вещества и при окраске по Ван-Гизону приобретали фуксинофильные свойства, свидетельствующие о восстановлении фибриллярной структуры. Количество кровеносных сосудов было относительно небольшим.

Таким образом, при пародонтите различной степени тяжести через 3 месяца после комплексного лечения с использованием ДБМА наблюдалась тенденция к восстановлению структуры, архитектоники и тинкториальных свойств тканей. В тканях отсутствовала воспалительная инфильтрация, выявлялись базофилия базального слоя многослойного плоского ороговевающего эпителия при окраске гематоксилином и эозином и уплотнение



*Рис. 12. Хронический генерализованный пародонтит средней степени. 1 месяц после введения биоматериала. Уменьшение признаков отека эпителия. Увеличение количества новообразованных капилляров (1). Окраска гематоксилином и эозином. Об. Об. 12,5, Ок. 4*



*Рис. 13. Слабо выраженная экспрессия TGF- $\beta$ 1 в строме десны через 14 суток после введения ДБМА при тяжелой степени пародонтита. Докраска гематоксилином. Ув. x 50*

структуры фуксинофильных коллагеновых волокон при окраске по Ван-Гизону.

В эти же сроки после введения ДБМА в биопсийном материале даже у больных с тяжелой степенью пародонтита выявлялось улучшение структуры эпителия десны, исчезал отек. В инфильтратах уменьшалось количество сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов. На данном этапе инфильтрация была незначительна. Появились новообразованные сосуды. Отслеживались явные признаки восстановления структуры и архитектоники коллагеновых волокон.

Таким образом, введение ДБМА больным с разной степенью тяжести пародонтита вызывает увеличение количества новообразованных сосудов в слизистой оболочке десны, что опосредованно улучшает гемотканевые взаимодействия и приводит к улучшению структуры эпителия и соединительнотканной основы десны человека.

После комплексного лечения пародонтита независимо от степени его тяжести с применением ДБМА в виде инъекций происходит повышение показателя тканевого напряжения. На 7-е сутки после введения биоматериала регистрируемый показатель равен  $498,41 \pm 18,78$  [5,94] Па. В последующем тканевое напряжение слизистой оболочки десны постепенно падает и на 30-е сутки составляет  $464,28 \pm 7,65$  [2,42] Па. Позднее, на 90-е сутки выбранный биомеханический параметр имеет значение равное  $396,83 \pm 26,27$  [8,31] Па, что указывает на положительную динамику (рис. 14).

Таким образом, введение диспергированного биоматериала в очаг хронического воспаления десен, приводит к комплексу гистохимических, кле-

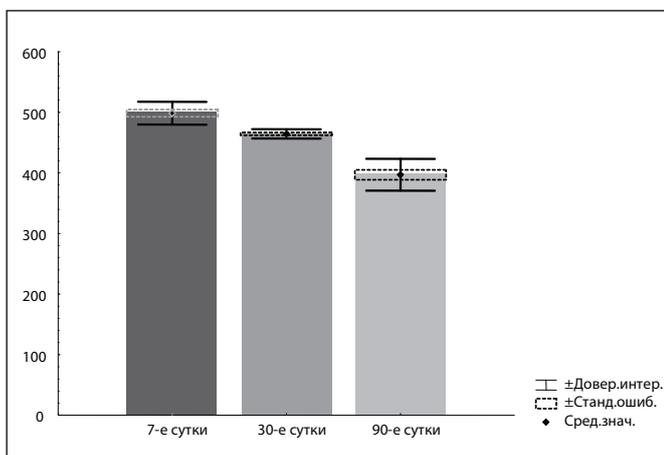


Рис. 14. Показатели тканевого напряжения слизистой оболочки десны после лечения с использованием ДБМА, Па

точных, экстрацеллюлярных и биомеханических трансформаций. В частности, активация TNF- $\alpha$  рассматривается как один из факторов ремоделирования внеклеточного матрикса и восстановления фиброархитектоники соединительной ткани десен. Кроме того, введение биоматериала приводит к коррекции тканевого напряжения, что также можно рассматривать в качестве пускового фактора в процессах репаративной регенерации. Существенно изменяется и клеточный состав соединительной ткани десны на фоне коррекции пародонтита с использованием биоматериала. В частности, увеличивается число функционально активных макрофагов, образуются макрофагально-фибробластические контакты, восстанавливаются пропорции клеток фибробластического дифферона.

Материалы данной статьи позволяют более широко осветить механизмы действия диспергированных форм биоматериалов и рассматривать их как инструмент избирательного моделирования тканевого напряжения. В свою очередь, тканевое напряжение является одним из морфогенетических факторов не только на этапах онтогенеза, но и при репаративной регенерации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования выявили структурные изменения волокнистого остова десны на фоне генерализованного пародонтита с адекватным снижением тканевого напряжения. Примечательно, что выраженность деструкции волокнистых компонентов, равно как и показатели падения тканевого напряжения, находится в прямой зависимости от стадии заболевания. Так, для хронического генерализованного пародонтита легкой степени характерно значительное падение тканевого напряжения до  $208,08 \pm 19,2$  Па и появление первых признаков деструкции волокнистого остова десны в виде фрагментации отдельных коллагеновых пучков, набухания коллагеновых волокон, склероза в субэпителиальном слое, отека и разрушения базальной мембраны.

При пародонтите средней степени тяжести значение тканевого напряжения прогрессивно снижается и достигает  $149,43 \pm 20,25$  Па.

Одновременно происходят более выраженные изменения в структуре волокнистого остова: перестройка общей архитектоники; дезорганизация и лизис отдельных коллагеновых волокон, появле-

ние новообразованных волокон с бессистемной ориентацией.

Для хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени характерно максимальное снижение тканевого напряжения до  $102,77 \pm 12,32$  Па. с глубокой дезорганизацией всего волокнистого остова десны. Происходит гомогенизация и фрагментация коллагеновых волокон, явления фиброза распространяются до глубоких слоев стромы, полностью теряется структура базальной мембраны.

Представленные нами данные по деструкции волокнистых компонентов в условиях падения тканевого напряжения полностью согласуются с результатами исследований А.К. Макарова (1987), который выделяет четыре типа ответных реакций структурных компонентов органов на моделирование тканевого напряжения. Первый тип реакции развивается при повышении тканевого давления и характеризуется деструкцией элементов органа, некрозом тканей, формированием на месте некроза рубцовой ткани. Второй тип реакции возникает при значительном снижении тканевого давления и заключается в резком разрастании элементов соединительнотканного каркаса, которое завершается склерозом органа. Третий тип реакции структурных элементов органов развивается при незначительном снижении тканевого давления. Он характеризуется интенсификацией обменных процессов преимущественно в эпителии органов, повышением митотической активности эпителиальных клеток, завершается гипертрофией паренхимы и усилением функции органов без изменения общего плана строения их стромы. Четвертый тип реакции характеризуется восстановлением целостности элементов соединительнотканного комплекса микроскопическим рубцом без изменения структуры интактных участков органа и развивается при нормализации тканевого давления в тканях, окружающих рану (Макаров А.К, Белохвостиков Ю.П., 1987).

Таким образом, в условиях хронического воспаления так же как и в норме просматривается прямая корреляция между фиброархитектоникой и показателями тканевого напряжения. Следует отметить, что факторы тканевого напряжения реализуются через совокупность клеточных и гуморальных механизмов, роль которых также исследована в данной работе. Так, в различные стадии воспалительной реакции выявлялись лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация. При электронномикроскопическом исследовании в лимфоцитах

и фибробластах выявлялись ультраструктурные признаки их высокой функциональной активности. Данный факт нашел подтверждение и в иммуногистохимических реакциях. В частности, в соединительной ткани определялась выраженная экспрессия трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ 1): при легкой степени пародонтита цитокин выявлялся в  $12,01\% \pm 0,01$  клеток с последующим увеличением до  $40,12\% \pm 1,12$  при тяжелой степени заболевания. Экспрессия фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ) также возрастала от легкой степени пародонтита (у  $5,11\% \pm 1,12$  клеток) к средней степени тяжести (у  $15\% \pm 1,12$  клеток) с некоторым снижением при тяжелой форме патологии (у  $12,01\% \pm 1,3$  клеток). Описанные тенденции в динамике экспрессии цитокинов также указывают на явления фиброза в соединительной ткани десны и функциональную недостаточность макрофагов на фоне хронического воспаления.

После проведенного нами комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита с включением в терапевтическую схему местного введения диспергированного биоматериала по разработанной нами методике также выполнены морфологические и биомеханические исследования десны на 7,30, и 90 сутки после аллотрансплантации.

При этом установлено, что тканевое напряжение на 7-е сутки резко возрастает до  $498,41 \pm 18,78$  Па, что превышает данный показатель в норме. Повидимому, на данном этапе коррекции тканевое напряжение поддерживается за счет трансплантированных протеогликанов, которые как известно обладают полианионными свойствами и удерживают значительное количество воды (Слуцкий Л.И., 1969).

В последующем на 30-е и 90-е сутки определяется четкая тенденция нормализации тканевого напряжения. Так, на 90-е сутки данный показатель достигает  $396,83 \pm 26,27$  Па. Однако описанная в отдаленные сроки наблюдения коррекция тканевого напряжения связана с регенерацией и ремоделирование анатомических структур мягкого остова десны. В частности, независимо от стадии процесса нами наблюдалось восстановление базальной мембраны, активная индукция ангиогенеза, снижение и полное исчезновение инфильтрации стромы. Клеточные популяции соединительной ткани десны были представлены в основном макрофагальным и фибробластическим дифферонами. Характерно также образование комплексов зрелых макрофагов с фибробластами.

Кроме того, происходило снижение экспрессии TGF- $\beta$ 1 на фоне повышения синтеза TNF- $\alpha$ . Подобная динамика цитокинов указывает на процессы ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса и является индикатором высокой фагоцитарной активности макрофагов (Пальцев М.А., Иванов А.А., 1995). Указанные клеточные механизмы в совокупности приводят к активной перестройке волокнистого остова, что в свою очередь обеспечивает нормализацию тканевого напряжения.

В цепи описанных репаративных процессов трудно определить начальное звено. Предположительно можно говорить о следующей динамике процессов: *инъекция биоматериала*  $\rightarrow$  *повышение тканевого напряжения*  $\rightarrow$  *активация макрофагального и фибробластического дифферонов*  $\rightarrow$  *экспрессия цитокинов*  $\rightarrow$  *ремоделирование волокнистого матрикса*  $\rightarrow$  *коррекция тканевого напряжения*.

Данная модель представляет собой замкнутый круг процессов, в котором невозможно абсолютизировать ни одно звено. И тканевое напряжение, по-видимому, является одним из факторов, определяющих положительную динамику всех описанных клеточных, экстрацеллюлярных и биомеханических явлений. Проведенные нами исследования на примере слизистой оболочки десны подтверждают теоретическую концепцию, представленную в работах Сорокина А.П. (1973) и Макарова А.К.:

- моделированием тканевого давления можно не только добиться необходимых преобразований структуры, но и, наоборот, предотвратить развитие нежелательных изменений в поврежденных и оперированных органах (Сорокин А.П., 1973).

- тканевое напряжение может служить свидетелем определенного процесса, происходящего в том или ином органе, и может являться причиной этих процессов (Макаров А.К., 1987).

- спомощью моделирования необходимых величин тканевого давления можно предупредить склероз,

атрофию и некроз участков и целого органа, стимулировать процессы регенерации органов, оптимизировать процессы заживления послеоперационных ран (Макаров А.К., Белохвостиков Ю.П., 1987).

Таким образом, проведенные нами исследования позволяют сформулировать ряд выводов, которые могут использоваться в практической деятельности врача-стоматолога:

- метод регистрации тканевого напряжения с использованием аппарата контактной (неинвазивной) тензометрии может быть использован для исследования упруго-деформативных свойств слизистой оболочки полости рта как в норме так и при патологических состояниях;

- снижение тканевого напряжения десны является ранним диагностическим тестом при развитии хронических воспалительных заболеваний пародонта. Показатели тканевого напряжения мягкого остова десны следует учитывать при диагностике заболеваний, а так же для оценки эффективности лечебных процедур в стоматологии;

- аллотрансплантация диспергированных форм биоматериалов может использоваться в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита с целью коррекции одного из патогенетических звеньев данного заболевания — стойкого снижения тканевого напряжения;

- использование ДБМА в схеме комплексного лечения хронических воспалительных заболеваний пародонта приводит к глубокой перестройке и ремоделированию патологически измененной фиброзной ткани десны и стимулирует процессы репаративной регенерации всех ее анатомических структур.

Полученные данные позволяют рассматривать технологию инъекционного введения биоматериала Аллоплант «Стимулятор регенерации» при лечении ХГП как один из методов регенеративной стоматологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акулович А.В. Патология пародонта. Ч. 1: Этиология и патогенез // Акулович А.В. // Мир медицины. 1999. № 3–4. С. 9–11.
2. Безрукова А.П. Пародонтология. М., 1999. 336 с.
3. Безрукова И.В. Быстропрогрессирующий пародонтит. Этиология. Клиника. Лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. 40 с.
4. Булгакова А.И. Гистоморфологические и иммунологические аспекты возникновения хронического генерализованного пародонтита. Уфа, 2003. 68 с.
5. Воложин А.И. Моделирование и лечение воспаления в пародонте // Воложин А.И., Виноградова С.И. // Патол. физиология. 1990. № 6. С. 49–51.
6. Грохольский А.П. Назубные отложения: их влияние на зубы, околозубные ткани и организм // Грохольский А.П., Кодола Н.А., Центило Т.Д.. Киев: Здоровье, 2000. 160 с.

7. Грудянов А.И. Пародонтология (избранные лекции). М., 1997. 33 с
8. Джемилева Т. Заболевания пародонта. София, 1999. 370 с.
9. Дмитриева Л.А. Клинические и микробиологические аспекты применения реставрационных материалов и антисептиков в комплексном лечении заболеваний пародонта // Дмитриева Л.А., Романов А.Е., Царев В.Н. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 96 с.
10. Доминик К. Пародонтопатии. Варшава, 1967. 380 с.
11. Канкян А.П. Болезни пародонта // Канкян А.П., Леонтьев В.К. Ереван, 1998. 358 с.
12. Курякина Н.В. Изменение показателей общего иммунитета в различные сроки после курса комплексного лечения у больных пародонтитом на фоне сахарного диабета // Курякина Н.В., Алексеева О.А. Пародонтология. 2000. № 1. С. 22-25.
13. Ланг Д.Е. Прогноз при лечении заболеваний пародонта // Ланг Д.Е. Квинтэссенция. 1991. № 5/6. С. 411-417.
14. Макаров А.К. Механическая роль элементов соединительнотканного каркаса паренхиматозных органов и влияния тканевого давления на стромально-паренхиматозные взаимоотношения // Макаров А.К. Проблемы реактивности и адаптации: материалы III зональной науч.-практич. конф. Анатомов, гистологов и эмбриологов Сибири и Дальнего Востока. Иркутск, 1984. С. 78-79.
15. Макаров А.К. Регистрация и моделирование тканевого давления в нормальных и патологически измененных органах // Макаров А.К., Белохвостиков Ю.П. Иркутск: Изд-во ИГМИ, 1987. С. 67.
16. Макаров А.К., Алферов В.М., Белохвостиков Ю.П. [и др.]. Механические свойства и роль элементов соединительнотканного каркаса паренхиматозных органов // Тезисы докладов III Всесоюзной конференции по проблемам биомеханики. Рига, 1983. С. 101-102.
17. Мелькумян Т.В. Актовегин при лечении хронического генерализованного пародонтита легкой — средней степени тяжести // Мелькумян Т.В., Дадамова А.Д. Новое в стоматологии. — 2003. - № 1. — С. 60-61.
18. Мулдашев, Э.Р. Теоретические и прикладные аспекты создания аллотрансплантатов серии Аллоплант для пластической хирургии лица: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1994. - 40 с.
19. Муслимов, С.А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии. — Уфа: Башкортостан, 2000. — 166 с.
20. Орехова, Л.Ю. Иммунологические механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1997. — 34 с.
21. Орехова, Л.Ю. Показатели клеточной сенсibilизации при воспалительных заболеваниях пародонта / Л.Ю. Орехова, М.Я. Левин // Новое в стоматологии. — 1998. — № 7. — С. 71-78.
22. Свраков, Д. Пародонтопатии / Д. Свраков, Ел. Атанасова. - София: Медицина и физкультура, 1962. - 216 с.
23. Сивовол, С.И. Клинические аспекты пародонтологии. - М.: Триада-Х, 2001. - 166 с.
24. Струков, А.И. Микроциркуляция и воспаление / А.И. Струков // Архив патологии. — 1983. — № 8. — С. 73-76.
25. Хасанов, Р.А. Инъекционная форма аллотрансплантатов серии Аллоплант. Получение, анализ, биологическая активность: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Пермь, 1999. - 24 с.
26. Хитров, В.Ю. Состояние общего и местного иммунитета пародонтологических больных при инсулинозависимом сахарном диабете / В.Ю. Хитров // Стоматология на пороге третьего тысячелетия: сб. тезисов. - М.: Авииздат, 2001. — С. 264-265.
27. Axelsson, P. Efficacy of mouthrinses in inhibiting dental plaque and gingivitis in men / P. Axelsson, J. Lindhe // J. Clin. Periodontol. — 1987. - Vol. 14, N 4. — P. 205-212.
28. Brace, R.A. Transmission of applied pressure through tissues: interstitial fluid pressure, solid tissue pressure, and total tissue pressure / R.A. Brace, A.C. Guyton // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1977. — Vol. 154, N 2. — P. 164-167.
29. Burch, G.E. The estimation of the subcutaneous pressure by a direct method / G.E. Burch, W.A. Sodeman // J. Clin. Invest. — 1937. — Vol. 16. — P. 845.
30. Day, S.B. Prevailing interstitial pressures in the lower limbs / S.B. Day, L.B. Hinshaw, A. Walder // Irish. J. Med. Sci. — 1960. — Vol. 6. — P. 148-151.
31. Genco, R.J. Host responses in periodontal diseases: current concepts / R.J. Genco // J. Periodontol. — 1992. — Vol. 63, N 2. — P. 335-355.
32. Godovsky, K.C. Incidence of periodontal pathogens in an adult population with class 2 furcation defects / K.C. Godovsky, H.M. Fletcher, C.B. Walker // J. Dent. Res. — 1999. - Vol. 78. — P. 425.
33. Guyton, A.C. A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules / A.C. Guyton // Circulat. Res. — 1963. — Vol. 12. - P. 399-414.
34. Guyton, A.C. Interstitial fluid pressure / A.C. Guyton, H.J. Grander, A.E. Taylor // Physiol. Rev. — 1971. — Vol. 51, N 3. — P. 527-563.
35. Gwin, M.R. Sequence and functional analysis of chemotactic receptor DNA in localized Juvenile Periodontitis / M.R. Gwin, S.N. Lewis // J. Dent. Res. — 2000. — Vol. 79. — P. 512.
36. Haffajee, A.D. Microbiological etiological agents of destructive periodontal diseases / A.D. Haffajee, S.S. Socransky // Periodontology. — 2000. — Vol. 5, N 1. — P. 78-111.
37. Harrison, R. A contribution to the study of some forms of albuminuria associated with kidney tension. Forms of albuminuria associated with kidney tension and their treatment / R. Harrison // Lancet. — 1896. — Vol. 1. - P. 18-20.
38. Offenbacher, S. Periodontal diseases / S. Offenbacher // Ann. Periodontol. — 1996. — Vol. 1, N 1. — P. 821-878.
39. Page, R.C. Host response tests for diagnosing periodontal diseases / R.C. Page // J. Periodontol. - 1992. — Vol. 63. — P. 356-366.
40. Purucker, P. Microbiology of periodontitis / P. Purucker // J. Periodontol. — 1991. — N 2. — P. 287-298.
41. Silberberg, A. The significance of hydrostatic pressure in the fluid phase of a structured tissue space / A. Silberberg // Tissue-fluid pressure and composition. — Baltimore; London, 1981. - P. 71-75.
42. Snashall, P.D. Mucopolysaccharide osmotic pressure in the measurement of interstitial pressure / P.D. Snashall // Tissue-fluid pressure and composition. — Baltimore; London, 1981. - P. 63-70.
43. The phagocytosis of polymorphonuclear neutrophilic granulocytes in progressive periodontitis / T. Konopka [et al.] // Schweiz. Monatsschr. Zahnmed. - 1995. — Vol. 105, N 9. — P. 1129-1133.
44. Wiederhielm, C.A. Microvascular, liphatic, and tissue pressures in the unanesthetized mammal / C.A. Wiederhielm, R.V. Weston // Am. J. Physiol. — 1973. — Vol. 225, N 4. — P. 992-996.