

Шулятникова Оксана Александровна

**РАЗРАБОТКА, ОПТИМИЗАЦИЯ МАТЕРИАЛОВ И КОНСТРУКЦИЙ
ДЛЯ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ПЕРЕЛОМАМИ И ПРИОБРЕТЕННЫМИ
ДЕФЕКТАМИ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ
Экспериментально-клиническое исследование**

14.01.14 - стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Пермь, 2017

Работа выполнена на кафедре ортопедической стоматологии в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор И.П. Корюкина)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, Заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

Рогожников Геннадий Иванович

доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

Четвертных Виктор Алексеевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, Заслуженный деятель науки РФ, профессор, зав. лабораторией материаловедения ФГБУ ЦНИИС и ЧЛХ Минздрава России (г. Москва)

Лебеденко Игорь Юльевич

доктор медицинских наук, Заслуженный врач РФ, профессор, декан стоматологического факультета, зав. кафедрой ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России (г. Екатеринбург)

Жолудев Сергей Егорович

доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России (г. Уфа)

Герасимова Лариса Павловна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства" России (ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России), г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

Защита диссертации состоится « ___ » _____ 2018 года в 10 часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.067.01 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте vak.ed.gov.ru, с авторефератом на сайте <http://www.pisma.ru>.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2018 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук
профессор

Мудрова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

По данным ВОЗ, за последние два года в мире одни только черепно-лицевые травмы составили около 40% среди всех видов травм. В 60% случаев возраст пострадавших не превышает 40 лет, а инвалидность, по данным Копецкого И. С. (2012), достигает 42%. В структуре заболеваемости взрослого населения РФ травмы челюстно-лицевой области (ЧЛО) занимают 10-е место, а повреждение челюстных костей в последние десять лет увеличилось в 3 раза. Наблюдается также рост количества больных с наличием новообразований челюстных костей, потеря целостности которых влечет за собой развитие эстетико-функциональных нарушений, тяжесть которых определяется объёмом дефекта ЧЛО. Это в большинстве случаев требует стоматологической ортопедической реабилитации, актуализируя вопрос совершенствования и модификации конструкций сложно-челюстных аппаратов и протезов [Левченко О.В., 2012; Лебеденко И. Ю., Каливрадзиян Э. С., 2011].

Появление новых конструкционных материалов приводит к развитию нозокомиальных инфекций в 3-5% случаев, в возникновении которых немаловажная роль отводится образованию микробной пленке, способствующей увеличению сроков лечения [Арутюнов С.Д., Царев В.Н., Ипполитов Е.В., Апресян С.В., Трефилов А.Г., 2012; Сычев Д.А., 2013]. На этапах комплексного специализированного лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей (ПДЧК), процент развития осложнений воспалительного характера, по данным разных авторов, составляет от 13% до 56% случаев [Колесов О.Ю., Колесова Т.В., 2012; Афанасьева В.В., 2010]. При этом, проблемы биопленкообразования предлагается решать нанесением на поверхность конструкционного материалов компонентов, обладающих бактерицидными свойствами, в частности, ионов серебра, антибиотиков и др. [Сухорукова И.В., Шевейко А.Н., Штанский Д.В., 2015].

В настоящее время прогрессивным направлением в стоматологическом материаловедении является использование наноструктурированных конструкционных материалов, позволяющих решать вопросы улучшения прочностных, биосовместимых и токсико-гигиенических характеристик [Четвертных В.А. и др., 2014; Лукьянов С.И., Бандура А.В., Эварестов Р.А., 2015]. Особую значимость представляют отечественные наноструктурированные конструкционные материалы на основе диоксида титана [Букина Ю.А., Сергеева Е.А., 2012; Богомолова Н.Н. и др, 2013], обладающего привлекательными свойствами биосовместимости и физико-механических параметров, что имеет важное значение в случае использования его в челюстно-лицевой стоматологии.

Таким образом, при лечении травм ЧЛЮ, актуальными являются вопросы модифицирования, разработки и внедрения биологически совместимых материалов, поиска антибактериальных покрытий, усиливающих противомикробные свойства используемого диоксида титана, с оценкой результатов экспериментально-лабораторными методами исследования, а также рационализация и биомеханическое обоснование конструкций и методик сложно-челюстного протезирования, в том числе, с использованием вышеуказанных материалов.

Степень разработанности темы исследования

Работ, посвященных изучению наноразмерных керамических материалов на основе диоксида титана в нашей стране немногочисленны. Свойствам тонкослойных покрытий диоксида титана посвящена работа Голубевой И.С. (2013), в которой автор исследовала бактерицидную активность УФ-индуцированных TiO_2 -плёнок в отношении широкого спектра Грам(+) и Грам(-) бактерий. Известны работы в области получения пористой керамики путем гелиевого литья [Мишинов Б.П., Порозова С.Е., 2015]. В последние годы плазмонапылению диоксидтитановых пленок посвящаются научные труды Лясниковой А.В., Дударевой О.А. (2012). Синтез нанодисперсных порошков диоксида титана нашел отражение также в работах Тихонова В.А. (2016), Гурова А.А., Карманова В.И., Порозовой С.Е. и др. (2014). Решение проблем биопленкообразования отражено в научных трудах Литвинова В.В. (2014); Филатовой Л.Б., Лемкиной Л.М., Кононовой Л.И., Коробова В.П. (2010), в которых авторы акцентируют внимание на использование низкомолекулярного катионного пептида, в частности, варнерина, обладающего антибактериальными свойствами. Однако, нами не встречено работ, касающихся изучения возможности использования этого пептида на этапах комплексного специализированного лечения пациентов с переломами и приобретенных дефектов челюстных костей (ПДЧК). Работ, посвященных использованию отечественных разработок различных форм наноразмерного, наноструктурированного диоксида титана и экспериментального обоснования его применения в области челюстно-лицевой стоматологии для изготовления конструкций сложно-челюстных протезов, аппаратов, имплантационных систем и систем для остеосинтеза в доступной литературе нами также не встречено.

Цель исследования

Разработка биосовместимости и более прочностных, эстетико-функциональных характеристик конструкционных материалов, а также антибактериальных покрытий для улучшения качества ортопедического лечения и качества жизни больных с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей.

Задачи исследования

1. Разработать способ получения отечественной наноструктурированной диоксид титановой керамики и покрытий, разработать метод армирования полимерного базисного материала Vertex наноразмерным диоксидом титана для повышения его прочностных характеристик. Изучить наноструктуру поверхности и физико-механические характеристики разработанных и модифицированных материалов на основе наноструктурированного диоксида титана с использованием сканирующей электронной микроскопии и атомно-силовой микроскопии.

2. Выявить в условиях экспериментального моделирования особенности реагирования беспородных половозрелых крыс-самцов при имплантировании им медицинского стекла; экспериментальных образцов диоксида титана, наноструктурированного диоксида титана с поверхностной обработкой пептидом варнерином в различных концентрациях.

3. Провести доклинические морфологические исследования на лабораторных животных по изучению действия диоксида титана и наноструктурированного диоксида титана на поперечнополосатую мышечную ткань в зоне имплантации образцов и воздействия их на внутренние органы, а также влияния на изменение лейкоцитарного состава крови на 28-й день эксперимента. Помимо того проанализировать процессы перестройки костной ткани нижней челюсти морских свинок после имплантации в неё наноструктурированного диоксида титана.

4. Оценить особенности дозозависимого влияния нового антибактериального пептида варнерин на различные органы и ткани крыс, после имплантации в мышечную ткань бедра и исследовать иммуноморфологические и гистохимические изменения скелетной мышечной ткани и пейеровых бляшек через 28 дней после имплантации образцов.

5. Оценить стоматологический статус пациентов с переломами, приобретенными дефектами и деформациями челюстно-лицевой области и разработать алгоритм их лечебно-диагностического сопровождения с использованием дополнительных методов обследования для определения оптимальной тактики ортопедического этапа лечения.

6. С позиции функционально-физиологического подхода и биомеханического обоснования разработать рациональные конструкции и методики изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов. Разработать способ профилактики и лечения воспалительных осложнений слизистой оболочки полости рта.

7. Определить клиническую эффективность разработанных и модифицированных конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов на протяжении года наблюдения.

Научная новизна

Впервые предложен способ наноструктурирования отечественным диоксидом титана поверхности титановых и диоксид титановых изделий медицинского назначения по разработанной технологии, что позволяет улучшить процессы остеоинтеграции и способствует профилактике возможных воспалительных осложнений (патент РФ на полезную модель № 153902 от 10.07.2017, патент РФ на изобретения №2630578 от 11.09.2017).

Впервые в серии экспериментальных исследований, подтвержденных морфологическими и иммуноморфологическими методами исследований, определена оптимальная доза пептида варнерина для покрытия им наноструктурированного диоксида титана, равная 60 мг/мл, обеспечивающая активирующее влияние на процессы гистогенеза органов и тканей. Гистологическими и гистохимическими исследованиями, доказана биосовместимость наноструктурированного диоксида титана, полученного по разработанной нами технологии.

Впервые предложено применение пептида варнерина в стоматологии для профилактики и лечения воспалительных осложнений слизистой оболочки полости рта (патент на изобретение РФ №2582228 от 30.03.2016).

Впервые использован полиамидный базисный конструкционный материал Vertex ThermoSens для изготовления сложно-челюстных протезов, а также проведено введение в полиамид Vertex ThermoSens наноразмерного диоксида титана для улучшения параметров прочностных характеристик, подтвержденных экспериментальными испытаниями физико-механических свойств (патент РФ на изобретение № 2631050 от 15.09.2017).

Впервые методом конечных элементов проведен расчет биомеханических параметров и научно обоснована рациональность разработанной конструкции протеза-обтуратора на верхнюю челюсть из базисного материала Vertex, модифицированного наноразмерным диоксидом титана (патент РФ на полезную модель №172668 от 08.07.2017).

Разработан алгоритм лечебно-диагностических этапов ведения пациентов с переломами и приобретенными дефектами верхней и нижней челюсти, позволяющий определить оптимальную тактику планирования ортопедического лечения, что подтверждено в отдаленные сроки клинических наблюдений.

На основании функционально-физиологического подхода разработаны и модифицированы конструкции сложно-челюстных протезов и аппаратов, рациональность которых подтверждена дополнительными методами исследований и по разработанному опроснику оценки качества жизни в отдаленные сроки наблюдения (патенты РФ на полезные модели и изобретения: №2631050 от 15.109.2017; №172668 от 08.07.2017;

№153858 от 09.07.2015; №153902 от 10.07.2015; №149291 от 28.11.2014; удостоверения на рационализаторские предложения: №2727 от 28.03.2017; №2693 от 12.04.2016; №2683 от 29.10.2015; №2661 от 11.11.2014; №2667 от 13.01.2015; №2649 от 17.04.2014).

Теоретическая значимость работы

Проведенные исследования позволили определить режимы технологий получения компактного наноструктурированного диоксида титана, наноразмерного диоксида титана, а также наномодифицированного слоя из диоксида титана, нанесенного на титановые и диоксидтитановые конструкции. Исследованы физико-механические характеристики предложенных модификаций диоксида титана, позволяющие рекомендовать его для применения в области нано-стоматологического материаловедения. Экспериментальные исследования выявили способность ингибирования образования микробных пленок на поверхности наноструктурированного диоксида титана, а также введенного в состав полиамида наноразмерного диоксида титана, и нанесенных наномодифицированных диоксид-титановых поверхностях. Анализ изменений массы тела, температуры, лейкоцитарной формулы, морфологических и гистохимических изменений тканей организма, а также биохимических показателей крови конвенциональных крыс-самцов при имплантации им медицинского стекла и образцов диоксида титана с различными подходами к поверхностной обработке, позволил определить наиболее подходящий вариант обработки конструкционного материала на основе диоксида титана. В результате указанных экспериментально-лабораторных исследований показана биологическая совместимость и отсутствие общетоксического действия наномодифицированного диоксида титана, а также изучен процесс остеоинтеграции на границе наноструктурированный диоксид титана - костная ткань. Проведен биомеханический расчет рациональности использования полиамидного конструкционного материала, армированного наноразмерным диоксидом титана для изготовления сложно-челюстного протеза обтуратора на верхнюю челюсть, что позволяет снизить функциональные нагрузки на ткани протезного ложа в области дефекта и опорные зубы за счет увеличения прочностных характеристик конструкционного материала при циклических нагрузках.

Практическая значимость работы

Оценка стоматологического статуса пациентов с переломами и ПДЧК предоставила возможность разработать систему диагностики функциональных нарушений. Модифицированные и разработанные рациональные конструкции сложно-челюстных протезов и аппаратов улучшили эстетико-функциональные параметры протезирования, социальную адаптацию пациентов, чем повысили качество лечения и качество жизни

пациентов данной категории. Использование низкомолекулярного катионного пептида варнерина на стоматологическом приёме может снизить количество возможных воспалительных осложнений слизистой оболочки полости рта, что позволит сократить сроки лечения и материальные затраты у пациентов с переломами и ПДЧК.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа включает экспериментальные, лабораторные и клинические методы исследований.

Для экспериментально-лабораторной части были изготовлены и изучены образцы, выполненные по разработанным и модифицированным технологиям на основе и с использованием диоксида титана.

Методами сканирующей электронной и атомно-силовой микроскопии исследован наноразмерный уровень поверхности экспериментальных образцов из разработанных конструкционных материалов. Методом рамановской спектроскопии уточнен фазовый состав наноструктурированного диоксид-титанового покрытия. Модифицированный наноразмерным диоксидом титана полиамидный конструкционный термопласт Vertex ThermoSens прошел испытания на трехточечный изгиб и полируемость.

Представлены результаты исследования пленкообразующих свойств *Staphylococcus epidermidis 33* на экспериментальных образцах диоксида титана с различными подходами при технологической обработке их поверхности и на полиамидных образцах, модифицированных наноразмерным диоксидом титана. Изучено влияние пептида варнерина на пленкообразующие свойства *Staphylococcus epidermidis 33* на экспериментальных образцах.

Морфофункциональные и иммуногистохимические исследования органов и тканей экспериментальных животных проведены после внутримышечной имплантации исследуемых образцов диоксида титана. В сравнительном аспекте изучена местная и общая реакция органов и тканей и биологическое действие разных доз пептида варнерина (120, 60, 30 мг/мл). Изучены показатели периферической крови и биохимические показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) сыворотки крови. После внутрикостной имплантации исследуемых образцов с наноструктурированной поверхностной обработкой диоксидом титана морфологически изучен остеогенез костной ткани экспериментальных животных в зоне имплантируемого материала.

Методом конечно-элементного моделирования рассмотрена ортопедическая конструкция – «Пострезекционный протез-обтуратор для верхней челюсти», замещающий значительный послеоперационный дефект верхней челюсти.

Клинические данные базируются на результатах ортопедического лечения двух групп пациентов с переломами и ПДЧК. Основная - 40 чел., которым оказан развернутый комплекс многоуровневых диагностических исследований и использованы разработанные авторские методики сложно-челюстного протезирования. Группа сравнения - 130 чел., ортопедическая помощь которым проводилась по традиционной схеме с использованием общепринятых методик и конструкционных материалов. Пациентов с максимально близкой исходной клинической ситуацией объединяли в подгруппы, в соответствии с критериями включения и не включения. У всех пациентов определен клинический стоматологический статус с оценкой показателей КПУз (кариозные, пломбированные, удаленные зубы), СРІТН (индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта), индекса зубного налета Силнесс-Лоу (Silness, Loe); проведена оценка состояния височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС). На этапе комплексного диагностического обследования пациентов определена нуждаемость в стоматологическом терапевтическом, хирургическом и ортопедическом лечении. Определена эффективность лечебных мероприятий, путем мониторинга качества жизни, до этапа ортопедического лечения и после.

Для оценки клинической эффективности изготовленных сложно-челюстных протезов и аппаратов использовали комплекс дополнительных методов исследования, включающих: рентгенологические; электромиографическое исследование жевательных мышц; оценку гемодинамики в тканях пародонта; ультразвуковое исследование ВНЧС; жевательной эффективности и звукопроизношения.

Статистический анализ полученных результатов исследований проводили с помощью программного пакета Biostat и приложения Microsoft® Excel полнофункционального офисного пакета Microsoft Office 2007, с использованием программного обеспечения «Prism 6» (GraphPad Software Inc., США) и статистических методов на онлайн калькуляторе (<http://medstatistic.ru/index.php>).

Положения, выносимые на защиту

1. Исследование строения разработанного наноструктурированного диоксида титана и его покрытий соответствуют кристаллической модификации - анатаз. Базисный материал Vertex ThermoSens с введенным в состав наноразмерным диоксидом титана отвечает требованиям ISO 1567:1999 Dentistry - Denture base polymers и ГОСТ 31571-2012.

2. Морфологические, иммуно-гистохимические и биохимические методы исследования, проведенные на животных с имплантацией им наноструктурированного диоксида титана, показали его более высокую совместимость с тканями организма, сравнительно с диоксидом титана. Внутрикостная его имплантация также оказалась более высокоэффективной. Нанесение на его поверхность вновь синтезированного пептида

варнерина в дозах 120, 60 и 30 мг/мл, вызывает разнонаправленное изменение иммуногистохимических процессов в тканях организма.

3. Результаты доклинических экспериментально-лабораторных исследований наноструктурированного диоксида титана и низкомолекулярного катионного пептида варнерина на биосовместимость с тканями животных позволяют рекомендовать их для клинического использования на ортопедическом этапе лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей с условием оформления соответствующих документов.

4. Структурно-функциональные и эстетические нарушения у пациентов с переломами и приобретенными дефектами верхней и нижней челюсти сопровождаются и осложняются неблагоприятным стоматологическим статусом, требуя совместного планирования лечения с хирургом-стоматологом, на подготовительном этапе к ортопедическому лечению.

5. Разработанные нами рациональные конструкции сложно-челюстных протезов и аппаратов для ортопедического лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей дают возможность обеспечить функционально-физиологическое состояние ЧЛЮ на этапах лечения с улучшением качества лечения данной категории пациентов. Разработанная анкета-опросник для больных с патологией ЧЛЮ позволяет оценить качество жизни у пациентов после ортопедического лечения и доказать рациональность примененных конструкций протезов.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации темы 115030310055.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности 14.01.14 – «Стоматология»; формуле специальности: стоматология – область науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза основных стоматологических заболеваний (кариес зубов, заболевания пародонта и др.), разработкой методов их профилактики, диагностики и лечения. Совершенствование методов профилактики, ранней диагностики и современных методов лечения стоматологических заболеваний будет способствовать сохранению здоровья населения страны; область исследования согласно пунктам 3, 4, 6; отрасли наук: медицинские науки.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационной работы базируется на: комплексности проведенных лабораторных, экспериментальных и клинических исследований, на их необходимом объеме с применением современных методов - морфологического, иммуногистохимического, функционального и бактериологического анализа; исследованиях показателей периферической крови и биохимических показателей сыворотки крови (АЛТ, АСТ); сканирующей электронной и атомно-силовой микроскопии; спектроскопии; биомеханическом моделировании; рентгенологических методах исследований; электромиографическом исследовании; доплерографии капиллярного кровотока в тканях пародонта; ультразвуковом исследовании ВНЧС; оценке жевательной эффективности; общем состоянии речи; качестве жизни больных; статистических методах анализа результатов исследований.

Апробация результатов работы

- Разработанные конструкции сложно-челюстных протезов и аппаратов экспонировались на Международном инженерно-промышленном форуме 10-11 ноября 2016 г. (г. Пермь).
- XXI Международная научная конференция «Онкология-XXI век». VII Итало-российская конференция по онкологии и эндокринной хирургии, г. Тбилиси (Грузия), 2017г.
- XXXVII Всероссийская научно-практическая Конференция Стоматологической Ассоциации России "Актуальные проблемы стоматологии" в рамках 41-го Московского международного форума «Дентал-Салон», г. Москва, 2017г.
- Международный научный форум XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (IUPAC). Секция 2 «Химия и технология материалов, включая наноматериалы», г. Екатеринбург, 2016г.
- Международный научный конгресс, посвященный 100-летию Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера «Актуальные вопросы медицины - 21 век», г. Пермь, 2016г.
- Международный научно-практический форум «Паринские чтения-2016. Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», г. Минск, 2016г.
- XX Международная научная конференция «Онкология-XXI век», г. Дагомыс, 2016г.
- XI Всероссийский конгресс «Стоматология Большого Урала на рубеже веков. К 100-летию Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера», г. Пермь, 2015г.

- XIX Международная научная конференция «Онкология - XXI век», Светлогорск, 2015г.
- XVIII Международная научная конференция «Онкология - XXI век», г. Брюссель (Бельгия), 2014г.
- Научно-практическая конференции с международным участием «Паринские чтения 2014». Интегративная медицина в челюстно-лицевой медицине и стоматологии, г. Минск (Беларусь), 2014г.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры ортопедической стоматологии с участием морфологов ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России «23» мая 2017 г., заседании научного координационного совета по стоматологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России «27» июня 2017 г.

Личный вклад автора

Автором проанализирована литература по изучаемой проблеме, определены цель и задачи исследования. Набран клинический материал для исследования - 170 пациентов, которым проведены дополнительные методы обследования и подготовка к ортопедическому лечению; изготовлены 139 конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов в пред- и послеоперационном периоде; оценены результаты динамического наблюдения за пациентами (сроком более 1-го года). В серии экспериментов на животных изучено общетоксическое влияние, местная и общая реакции органов и тканей (мышечной, костной, различных внутренних органов). Исследованы физико-механические свойства отечественного наноструктурированного диоксида титана. Разработан и предложен алгоритм индивидуализированного использования дополнительных методов обследования пациентов с ПДЧК для определения оптимальной тактики ведения пациента. Разработаны и биомеханически обоснованы авторские рациональные и модифицированы имеющиеся конструкции сложно-челюстных протезов и аппаратов; предложен способ профилактики осложнений воспалительного характера слизистой оболочки полости рта у пациентов с переломами и ПДЧК с использованием низкомолекулярного катионного пептида-варнерин; предложен способ армирования полиамидного конструкционного материала наноразмерным диоксидом титана; разработан способ модифицирования наноструктурированным диоксидом титана поверхности изделий медицинского назначения из титана; разработана анкета-опросник для оценки качества жизни у пациентов с переломами и ПДЧК, которая позволяет определить эффективность проведенных лечебных ортопедических мероприятий. Доля авторского участия составляет 92,09%.

Публикации. По теме диссертации опубликовано: 40 печатных работ, в том числе 17 - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, включая 2 – Scopus, 23 работы – в изданиях РИНЦ и

сборниках научных трудов конференций различного уровня; а также 7 патентов РФ, из них: 3 - на изобретения и 4 патента РФ - на полезные модели.

Объём и структура диссертационной работы. Содержание работы изложено на 277 страницах компьютерного (машинописного) набора и состоит из введения, 4-х глав, обсуждения полученных результатов исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 122 рисунками, диаграммами и фотографиями, 45 таблицами. Список литературы содержит 308 источников, из них 237 источников отечественных авторов и 71 - зарубежных авторов.

Особая благодарность за идею, планирование и реализацию работы доктору технических наук, профессору, академику РАН, директору Научного центра порошкового материаловедения ФГБОУ ПНИПУ - Анциферову Владимиру Никитовичу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертационная работа подразделяется на материаловедческую, экспериментально-лабораторную (*in vitro/in vivo*) и клиническую части. Дизайн методов исследований представлен на рисунке 1.

На базе НЦ ПМ ПНИПУ (директор – д.т.н., академик РАН Анциферов В.Н.) и кафедры Материалы, технологии и конструирование машин (зав. - Засл. работник высшей школы РФ, д.т.н., проф. Ханов А.М.) разработаны и проведены синтез наноразмерного порошка диоксида титана и технология нанесения наноструктурированного диоксида титана на изделия медицинского назначения (патент РФ на изобретение №2630578 от 11.09.2017; патент РФ №153902 от 10.07.2015). Предложено введение наноразмерного диоксида титана в полимерный конструкционный материал Vertex ThermoSens (патент РФ на изобретение № 2631050 от 15.09.2017). Изучен наноуровень строения и физико-механические характеристики разработанных и модифицированных материалов на базе Центра экспериментальной механики ФГБОУ ВО ПНИПУ (д-р. ф.-м. наук, профессор, директор – В.Э. Видьдеман).

В Лаборатории биохимии развития микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН (зав. - к.м.н. В.П. Коробов) в условиях *in vitro* изучена возможность ингибирования биопленок *S. epidermidis* 33 с использованием низкомолекулярного катионного пептида варнерина на предложенных конструкционных материалах.

Экспериментально-лабораторную часть работы с использованием лабораторных животных проводили на основании разрешения Локального этического комитета ГОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России от 23.12.2015 г.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

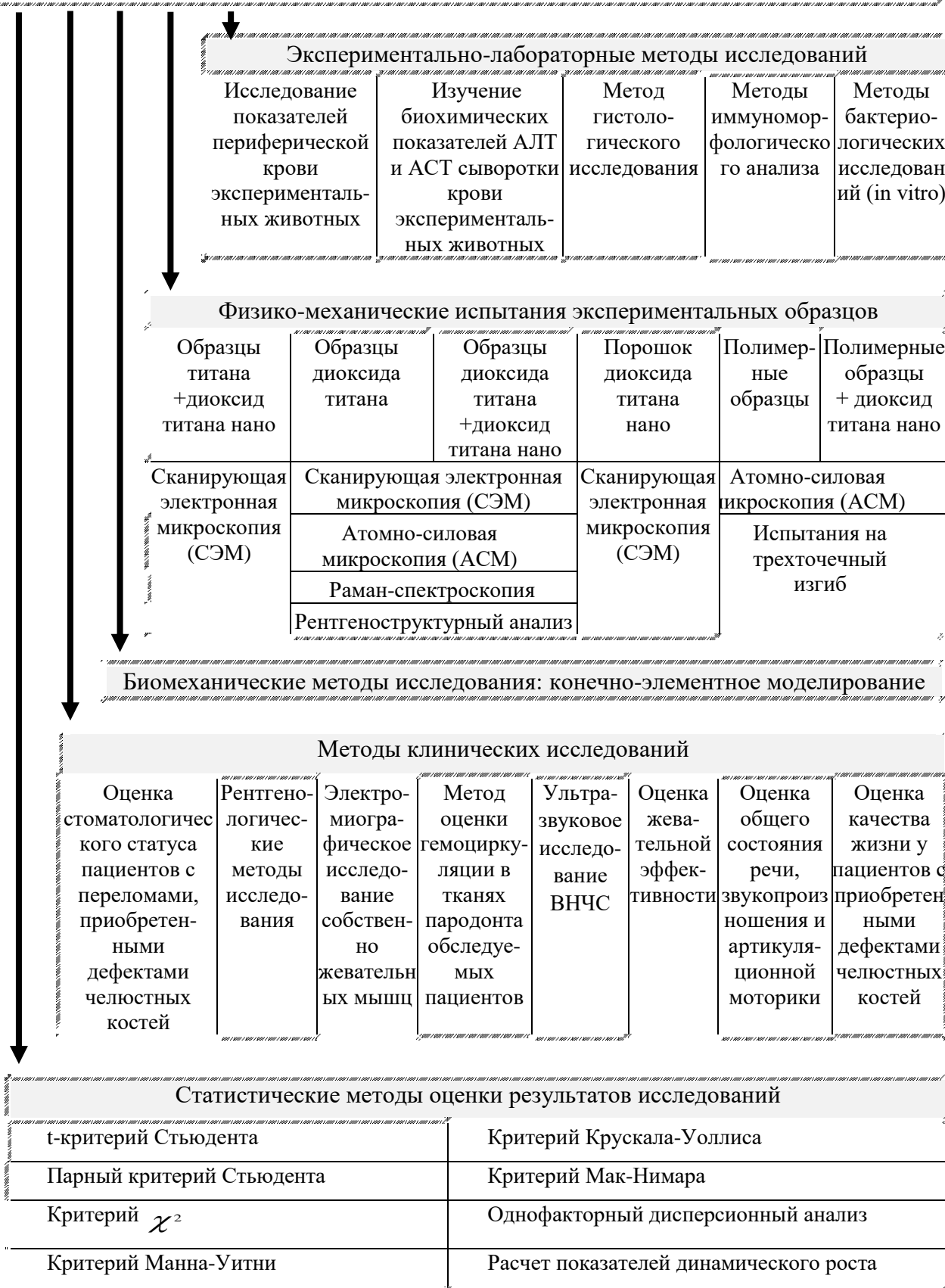


Рисунок 1 - Общая характеристика методов исследований, использованных в работе

Морфофункциональные исследования выполнены на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. – д.м.н., профессор В.А. Четвертных) ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Изучено общетоксическое действие и местная реакция тканей на имплантацию образцов диоксида титана, в том числе с дополнительной обработкой пептидом варнерином (120, 60, 30 мг/мл) на 28-й день эксперимента (крысы), что соответствует ГОСТ Р ИСО 10993-6-2009 (Международной Организации по Стандартизации ISO 10993-6:2007) и после внутрикостной имплантации опытных образцов морским свинкам спустя 14 недель (ГОСТ Р ИСО 10993-6 – 2009).

Методом конечно-элементного моделирования на кафедре биомеханики ФГБОУ ВО ПНИПУ (зав. - к.т.н., доц. Лохов В.А.) обоснована рациональность предложенной ортопедической конструкции – «Пострезекционный протез-обтуратор для верхней челюсти», замещающей приобретенный дефект верхней челюсти (патент РФ на полезную модель №172668 от 18.07.2017г.).

Клиническая часть работы выполнена на базе кафедры ортопедической стоматологии (зав. – Засл. деятель науки РФ, д.м.н., профессор Г.И. Рогожников) и стоматологической больницы КММЦ (гл. врач - О.В. Поздеева) ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

В дизайне клинических исследований использовали **рандомизированные контролируемые исследования**. Данные базируются на результатах ортопедического лечения двух групп пациентов с переломами и ПДЧК: основной группы (40 чел.), которым оказывали развернутый комплекс диагностических исследований, использовали разработанные авторские методики сложно-челюстного протезирования с учетом функционально-физиологического подхода, определяли эффективность ортопедического лечения путем оценки качества жизни пациентов в отдаленные сроки; группы сравнения - 130 чел., ортопедическое лечение которых проводили по традиционной схеме с использованием общепринятых методик и конструкций. Пациентов с максимально близкой исходной клинической ситуацией объединяли в 5 подгрупп в соответствии с критериями включения и не включения (таблица 1).

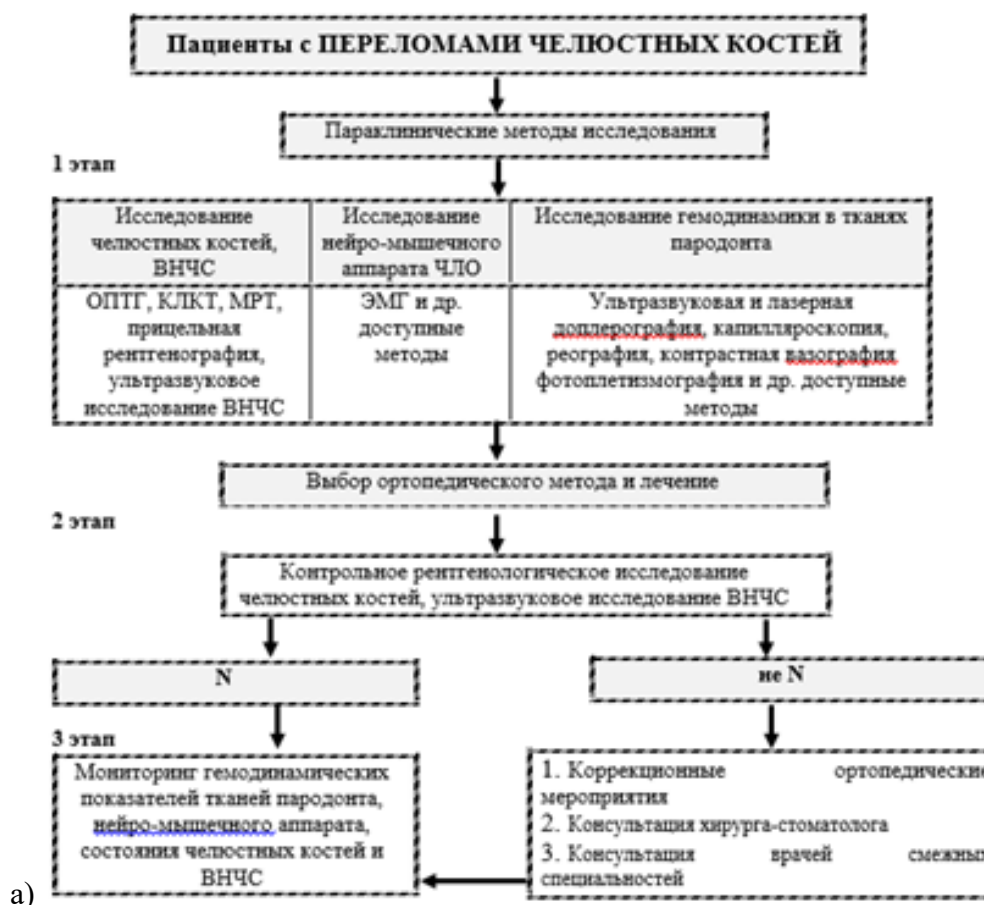
Критерием включения в группы исследования являлось подписанное информированное согласие, наличие перелома(ов) и дефекта(ов) челюстных костей, отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения. **Критерий не включения** - соматические заболевания в стадии обострения. **Критерий исключения** - нежелание пациента участвовать в исследовании.

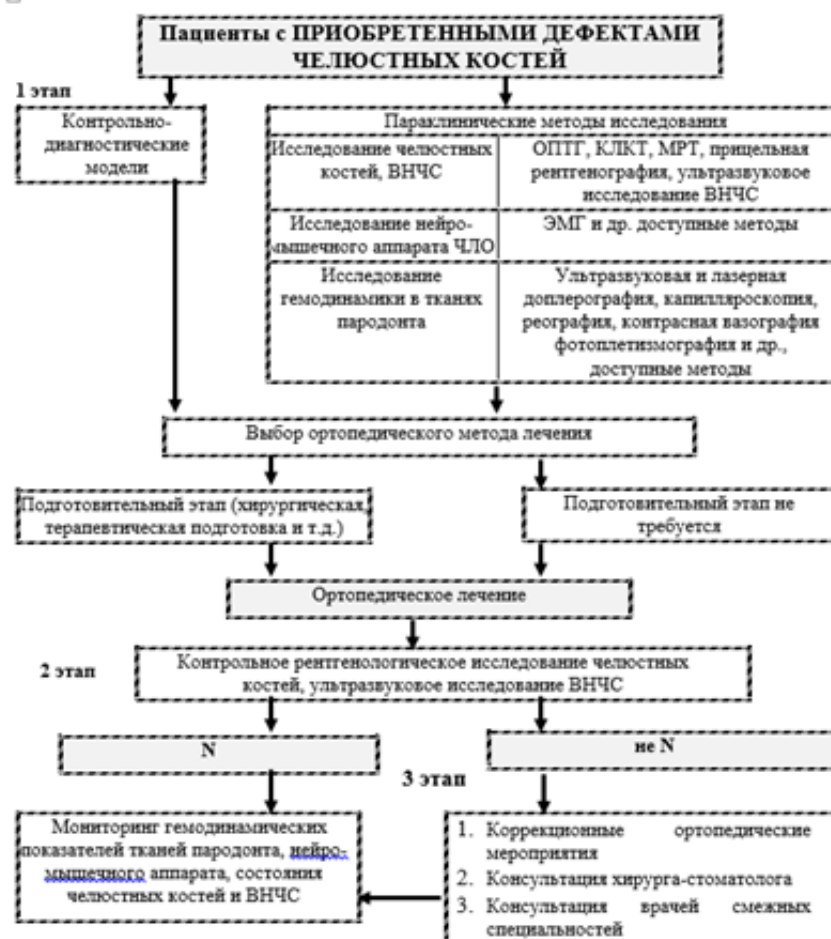
Таблица 1 - Распределение пациентов по подгруппам

подгруппы пациентов	основная группа пациентов		пациенты группа сравнения	
	% от общего кол-ва группы	Кол-во чел., получивших конструкции	% от общего кол-ва группы	Кол-во чел., получивших конструкции
1 п/гр. Пациенты с переломами челюстных костей	19 (47,5 %)	19	62 (47,7 %)	51
2 п/гр. Пациенты в предоперационном периоде на подготовительном ортопедическом этапе	10 (25,0 %)	10	36 (27,7 %)	25
3 п/гр. Пациенты после оперативных вмешательств при резекции части челюсти по поводу травм и новообразований	4 (10 %)	4	12 (9,2 %)	9
4 п/гр. Пациенты с осложнениями после хирургического этапа лечения, лучевой терапии и применения бисфосфонатов	3 (7,5 %)	3	10 (7,7 %)	7
5 п/гр. Пациенты, которым проведена гайморотомия с пластическим закрытием oro-антрального сообщения	4 (10,0 %)	4	10 (7,7 %)	7
Всего	40	40	130	99

Примечание: оценка нормальности распределения признаков в группах исследования проведена с использованием критерия Шапиро-Уилка, различия уровня признака в сравниваемых группах статистически не значимы ($p > 0,005$).

Диагностический процесс и мониторинг ортопедического лечения у пациентов основной группы осуществлялся с применением разработанного алгоритма индивидуализированного использования параклинических методов обследования (рисунок 2).





б)

Рисунок 2 - Блок-схемы обследования пациентов: а) с переломами челюстных костей; б) с дефектами челюстных костей

На этапе обследования у всех пациентов определяли клинический стоматологический статус, учитывая КПУз; СРITN; индекс Silness, Loe; состояние височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС); нуждаемость в стоматологическом терапевтическом, хирургическом и ортопедическом лечении.

Для оценки клинической эффективности изготовленных сложно-челюстных конструкций использовали: рентгенологические методы исследования; электромиографическое исследование (ЭМГ) жевательных мышц; оценивали гемодинамику в тканях пародонта; проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) ВНЧС; определяли жевательную эффективность; нарушение звукопроизношения; и качества жизни.

Результаты собственных исследований, их обсуждение

В результате экспериментальных исследований опытных образцов, полученных по разработанной технологии, установлено, что наноструктурированная поверхность диоксида титана имеет толщину, соответствующую 50-70 мкм с высокоразвитой поверхностью, наличием нано- и микропор; образована ламеллярными структурами,

состоящими из отдельных дискообразных наноразмерных частиц, с расстоянием между ними не более 100 нм (рисунок 3).

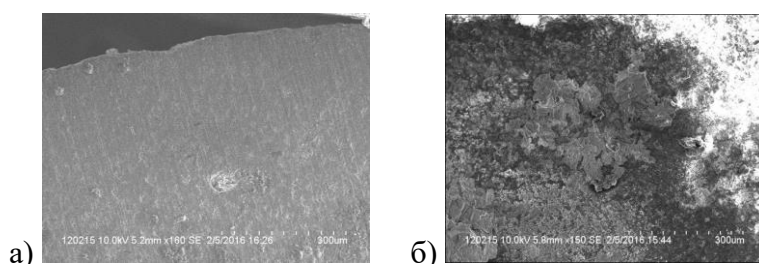


Рисунок 3 – СЭМ-изображения поверхности образцов диоксида титана: а) без наноструктурированного покрытия; б) с наноструктурированным покрытием

Данные сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) исследованных образцов диоксида титана, в том числе с наномодифицированной поверхностью, подтверждаются атомно-силовой микроскопией (АСМ). По данным спектроскопии комбинационного рассеяния света (КР-спектроскопии), основная фаза в покрытии – хорошо окристаллизованный анатаз (80%), содержание рутила - менее 20 % (рисунок 4).

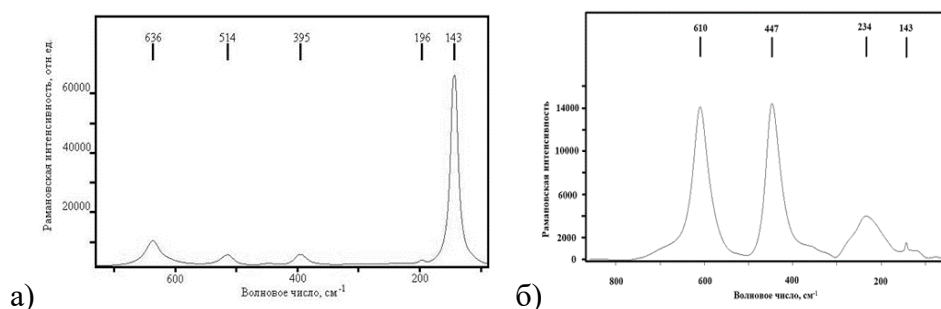


Рисунок 4 - КР-спектры диоксида титана в фазе: а) анатаз; б) рутил

Испытание на трехточечный изгиб полимерного конструкционного материала Vertex ThermoSens, модифицированного наноразмерным диоксидом титана до 1 мас.%, показало соответствие нормативам стандарта ISO 1567:1999 с увеличением максимального напряжения на 8,4%, а модуля Юнга - на 7,2% (таблица 2).

Таблица 2 - Значения максимальных напряжений и модуля Юнга испытанных образцов

Группа 1 (Vertex ThermoSens)			Группа 2 (Vertex ThermoSens+TiO ₂ нано)		
№ образца	Прочность на изгиб σ_{max} , МПа	Модуль упругости E, МПа	№ образца	Прочность на изгиб σ_{max} , МПа	Модуль упругости E, МПа
1	96	1055	1	101	1089
2	92	986	2	105	1122
3	95	1058	3	103	1092
4	94	1028	4	102	1114
5	95	1050	5	105	1131
$x_{cp} \pm \Delta x$	95 ± 2	1035 ± 37	$x_{cp} \pm \Delta x$	103 ± 2	1110 ± 23

Примечание: по определяемым величинам для двух групп материалов проведена статистическая обработка с выделением доверительного интервала с вероятностью 95%.

При этом введенный наноразмерный диоксид титана не влияет на качество механической обработки конструкционного материала (шлифовка, полировка). В связи с этим, нами предложено изготовление упрочненных наноразмерным диоксидом титана базисов сложно-челюстных протезов (патент РФ на изобретение №2631050. - 15.09.2017).

Методом биомеханического моделирования исследовали напряженно-деформированное состояние предложенной ортопедической конструкции «Пострезекционный протез-обтуратор для верхней челюсти» (патент РФ на полезную модель № 172668 от 18.07.2017). Конечно-элементную трехмерную модель, построенную на основе CAD-модели анализировали с помощью специализированного программного пакета *ANSYS Workbench* (рисунок 5). В сравнительном аспекте исследовали базисные материалы - модифицированный Vertex ThermoSens и акриловую пластмассу. Выявлено: в условиях нагрузки максимальные напряжения расположены в зоне небной границы и части протеза с искусственными зубами. При вертикальной нагрузке максимальное эквивалентное значение напряжений в модели протеза со свойствами акриловой пластмассы составили 32,14 МПа, а в модели из модифицированного материала - 30,88 МПа. Максимальные имеющиеся напряжения при горизонтальной нагрузке в модели из полиамидного материала - 46,50 МПа; для этого же материала, но модифицированного наноразмерным диоксидом титана – 45,25 МПа, находясь в пределах условий прочности. Наличие оставшихся после операции резекции фрагментов опорной костной ткани протезного ложа при вертикальных и горизонтальных нагрузках позволяет снизить уровень напряжений на 1–2% (30,55 МПа и 44,33 МПа, соответственно) с минимизацией полей перемещений конструкции.

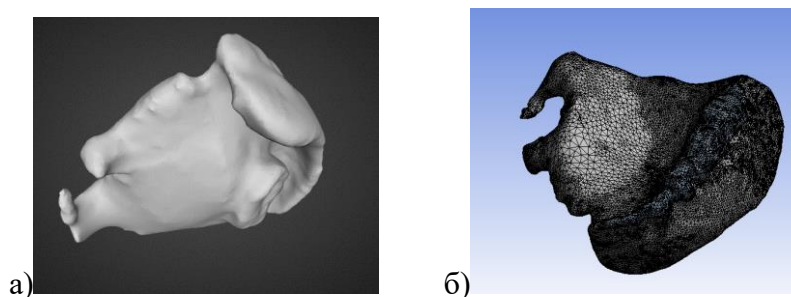


Рисунок 5 - Расчетные трехмерные модели: а) полученная со сканера;
б) конечно-элементная модель

Использование окклюзионной накладке в конструкции протеза из модифицированного полиамида Vertex позволяет снизить напряжения в зубе на 11%. Напряжения в самой окклюзионной накладке из модифицированного материала составили 6 МПа, что меньше максимально-допустимых напряжений. На границе зуб – плечо кламмера критические напряжения не возникли. Максимальные деформации определены в области нагрузки и равны 0,001, что отвечает условию прочности конструкционного материала.

Таким образом, прочностные характеристики материала Vertex ThermoSens, армированного наноразмерным диоксидом титана, соответствуют требованиям ГОСТ 31572-2012 «Материалы полимерные для базисных зубных протезов. Технические требования. Методы испытаний» и международному стандарту ISO 1567:1999 Dentistry – Denture base polymers (Стоматология. Полимеры для базисов зубных протезов), что позволяет рекомендовать модифицированный материал для изготовления эстетичных, прочных, безметалловых, облегченных сложно-челюстных протезов. Такой тип конструкции не препятствует, при необходимости, проведению лучевой терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями, имеет физиологическое распределение окклюзионных нагрузок, с уменьшенным риском возникновения возможных осложнений в виде поломок при воздействии повышенных функциональных нагрузок, отличных от нормальных условий.

В условиях *in vitro* определено, что наноструктурированный диоксид титана приводит к более, чем двукратному достоверному снижению биомассы микроорганизмов пленок *S. epidermidis* 33 ($0,70 \pm 0,124$), в сравнении с необработанным образцом ($1,64 \pm 0,104$); рисунок 6. Действие пептида варнерина в отношении биомассы микроорганизмов достоверно эффективнее при использовании диоксида титана с наноструктурированной поверхностью ($0,27 \pm 0,05$), чем без таковой ($0,55 \pm 0,09$). В отношении живых клеток биопленок *Staphylococcus epidermidis* 33 нанесенных на образцы с наноструктурированной поверхностью достоверно, показатели более, чем в три раза ниже ($1,79 \pm 0,043$), в сравнении с образцами без поверхностной обработки ($5,57 \pm 0,009$).

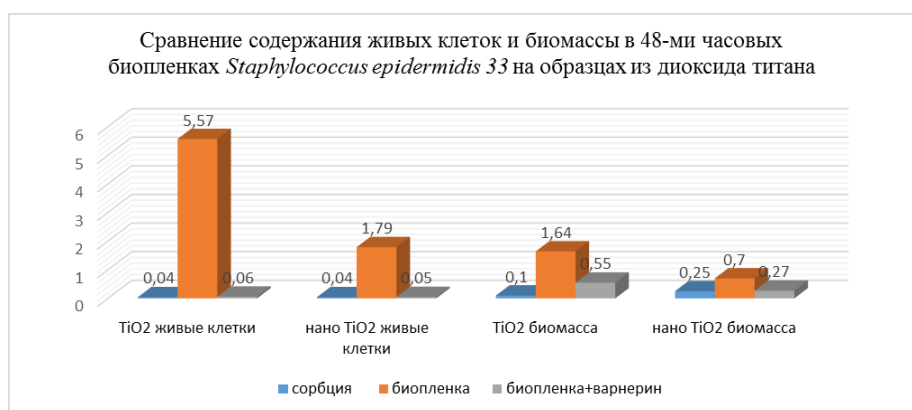


Рисунок 6 - Содержание живых клеток и биомассы в 48-час. биопленках *Staphylococcus epidermidis* 33 на образцах из диоксида титана

Модификация базисного материала Vertex ThermoSens наноразмерным диоксидом титана (1 мас.%) приводит к угнетению пленкообразующей способности *S. epidermidis* 33 в отношении общей биомассы ($0,16 \pm 0,02$) и живых клеток ($0,144 \pm 0,01$). Эти же показатели

для экспериментальных образцов без введенного в состав наноразмерного диоксида титана, составили, соответственно, $0,36\pm 0,05$ и $0,235\pm 0,04$, что в два раза больше (рисунок 7).

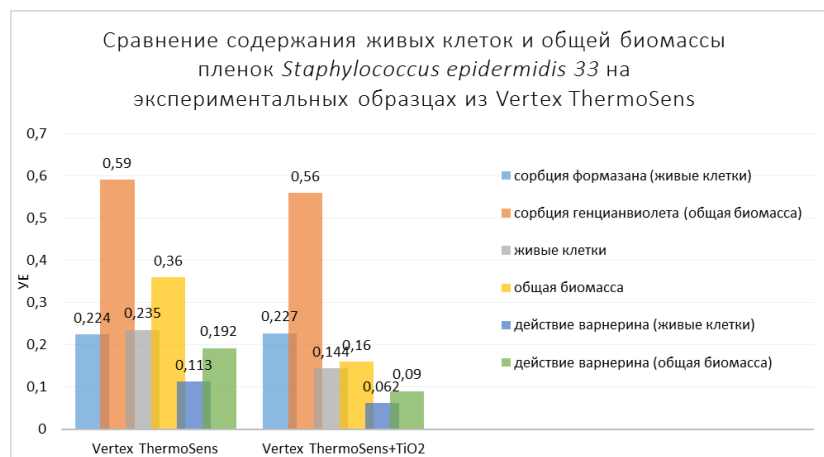


Рисунок 7 - Содержание живых клеток и общей биомассы пленок *Staphylococcus epidermidis* 33 через 48 час. роста на экспериментальных образцах из Vertex ThermoSens.

На основании доклинических испытаний впервые предложено местное использование водного раствора низкомолекулярного катионного пептида варнерина для использования в стоматологии в качестве лечебно-профилактического средства воспалений слизистой оболочки полости рта в послеоперационном периоде (патент РФ на изобретение № 2582228 от 30.03.2016г.).

В экспериментальной части работы *in vivo* использованы белые беспородные крысы и морские свинки. Все биологические объекты содержались в стандартных условиях, соответствующих нормам, указанным в руководстве «The Guide for Care and Use of Laboratory Animals (LAR publication, National Academy Press, 1996).

На этапе, предшествующем материальному моделированию, произведен тщательный отбор молодых беспородных белых крыс (*Rat outbred albus*) в возрасте 2-х – 2,5 месяцев. Животные, взятые из второго сентябрьского помета, имели нормальное физическое развитие. Анатомо-физиологические особенности, зоосоциальное поведение половозрелых 54-х самцов соответствовали III репродуктивному периоду. Все грызуны были распределены на шесть групп. В первую – контрольную вошли 9 особей с анализом данных их жизнедеятельности в исходном фоне. Масса тела, гематологические показатели периферической крови, уровень содержания сывороточных аминотрансфераз этих *Rat outbred albus* коррелировали с нормами для беспородных крыс-самцов, установленными на территории Российской Федерации. «Фоновая» биологическая реактивность отобранных 9 конвенциональных животных представлялась нам оптимальной для сравнения с таковой у остальных 46 грызунов в целях предвидения и понимания механизмов структурно-функциональных изменений и прогнозирования их исходов в ходе патофизиологического эксперимента. Ранжирование этих 46 особей проводилось в

зависимости от имплантируемого керамического материала. Распределив объекты на группы, одновременно было произведено вживление в их мышечный слой задней поверхности бедра образцов из медицинского стекла и диоксида титана с различными вариантами его обработки (таблица 3).

Таблица 3 - Распределение крыс по группам и характеристика контрольного и экспериментальных образцов, используемых в лабораторных исследованиях

№ группы	Кол-во крыс	Контрольный и экспериментальные образцы из:	Условные сокращения
1	9	медицинского стекла марки ВС-3, ГОСТ 19808-86 (контроль)	Стекло
2	8	диоксида титана	TiO_2
3	8	диоксида титана с наноструктурированной поверхностью	TiO_2 нано
4	11	диоксида титана с наноструктурированным слоем, обработанных варнерином с активностью 120 мг/мл	TiO_2 нано/ варнерин 120
5	10	диоксида титана с наноструктурированным слоем, обработанных варнерином с активностью 60 мг/мл	TiO_2 нано/ варнерин 60
6	9	диоксида титана с наноструктурированным слоем, обработанных варнерином с активностью 30 мг/мл	TiO_2 нано/ варнерин 30

В соответствии с установленными правилами послеоперационного периода, животные обеспечивались надлежащим уходом, включая обработку зоны имплантированного образца. Понятная причинно-следственная связь обусловила заживление раны первичным натяжением, что позволило произвести снятие швов у всех грызунов на 4 – 6-е сутки. Для снижения «болевого нагрузки» и уменьшения вреда, нанесенного им в ходе инвазивного вмешательства, предпочтение было отдано простым, чувствительным, физиологичным, по сути своей, тестам, имеющим важное биологическое и информационное значение. Именно контроль массы тела половозрелых особей, начиная с исходного фона, с последующей динамикой ее прироста к завершающему сроку экспериментального наблюдения – 28-м суткам, мы рассматривали в качестве одного из интегральных показателей общего состояния *Rats outbreeds albus*. Изменение веса напрямую отражает характер метаболических процессов – соотношение ассимиляции и диссимиляции веществ, а также может косвенно свидетельствовать об уровне повреждения, в случае нарушения индивидуального гомеостаза.

Анализ массы тела раскрыл двойственную природу реагирования крыс на инородный материал. В первом случае разница в ежедневной прибавке веса была минимальной и не превышала 0,2 грамма у животных 2-й, 3-й и 6-й групп, относительно $2,89 \pm 0,20$ гр., имевшегося в 1-й группе. Это обусловило одновекторную динамику прироста за 28 суток, а также итоговые результаты массы опытных самцов, которые не отличались от контрольных замеров. Однако мониторинг этого биометрического параметра у *Rats outbreeds albus* с имплантированными керамическими образцами, обработанными TiO_2 нано/варнерином 120 и

TiO₂ нано/варнерином **60**, выявило разновекторную направленность динамики **веса** этих крыс, показатели которого в 4-й группе (365,09±5,86) оказались самыми низкими, а в 5-й (415,20±2,11) достоверно выше, чем в контроле (398,22±3,01). Выявленные изменения массы грызунов послужили основой для изучения и интерпретации морфологических «сдвигов» в скелетной мускулатуре бедра после вывода крыс из экспериментального наблюдения.

Поперечнополосатая мышечная ткань является достаточно сложной системой консервативных структур. Поэтому от внедрения в нее различных по химическому составу материалов зависит уровень повреждения и особенности течения воспалительного процесса. При анализе строения мышечной ткани в зоне введенного контрольного образца у животных **1-й** группы было установлено, что к 28-м суткам, этот биотоп все еще имел небольшие очаги с измененной структурой поперечнополосатых волокон. Однако, кратковременность повышения температуры тела у этих самцов (первые сутки), восстановленные до нормальных, а также гематологические (таблица 4) и биохимические показатели, ежедневный прирост их массы свидетельствовали о большей «пластичности» механизмов функциональной адаптации, относительно резервов морфологической перестройки тканей. Вместе с тем, возникла уверенность в том, что инвазивное вмешательство не повлияло на фенотипические проявления реактивности контрольных *Rats outbreeds albus*, сохранив их биоценотический уровень в «неприкосновенности». Это позволило в полной мере использовать этих крыс в качестве «эталонов» при оценке показателей индивидуального гомеостаза у грызунов опытных групп.

Во **2-ой** группе особей, к моменту вывода крыс из эксперимента сохранялись, хотя и не повсеместные, широкие зоны мышечной ткани с дистрофическими изменениями в миомах, отечностью, разрывом сарколеммы ряда волокон и дальнейшей их сегрегацией. При этом около некоторых мелких сосудов был виден диапедез клеток крови, а также круглоклеточная инфильтрация тканей (рисунок 8).

Очевидно, что по этой причине у самцов с имплантированными образцами *TiO₂*, более длительно держалась базальная (до 5-ти суток) и локальная температура (до 7-и суток). Кроме того, к 28 дню в этой группе все еще выявляли умеренный лейкоцитоз ($16,81 \pm 1,56 \times 10^3$ /мкл) с достоверными абсолютными эозинофилией и лимфоцитозом (таблица 4).

При использовании в качестве имплантата *TiO₂ нано* (**3-я** группа) изменения в мышечной ткани были менее выражены. Следует заметить, что при изготовлении подобных образцов общая площадь их увеличивалась, в силу создания «шероховатости» поверхности. Это, вероятно, обеспечивало образование более прочного соединительнотканного каркаса с эффективной локализацией «маркера чужеродности» и, как результат, незначительные гематологические сдвиги в лейкоцитарной формуле (таблица 4).

Таблица 4 - Показатели содержания лейкоцитов периферической крови у конвенциональных крыс контрольной группы и животных экспериментальных групп в возрасте 3-х – 3,5 месяцев
Примечание: $M \pm m^*$ – достоверные различия с показателями крыс 1-ой (контрольной) группы;

Показатели крови	Лейкоцитарная формула и абсолютные показатели лейкоцитов крови в $10^3/\text{мкл}$ на 28-й день эксперимента; $M \pm m$					
	№ группы животных:					
	1 – стекло	2 – TiO_2	3 – TiO_2 нано	4 – TiO_2 нано/варн.120	5 – TiO_2 нано/варн.60	6 – TiO_2 нано/варн.30
Кол-во лейкоцитов	9,28±0,74	16,81±1,56*	13,22±0,75*	20,61±1,27*	9,78±0,27**	13,19±0,68*,**
базофилы %	0,33±0,18	0,38±0,40	0,25±0,17	0,64±0,26	0,00±0,00**	0,00±0,00**
базофилы абс.	0,24±0,12	0,48±0,51	0,32±0,23	1,36±0,51*	0,00±0,00**	0,00±0,00**
эозинофилы %	3,33±0,61	3,50±0,61	3,00±0,49	7,09±0,92*	2,60±0,32**	2,89±0,65**
эозинофилы абс.	0,29±0,05	0,59±0,11*	0,39±0,07	1,40±0,15*	0,25±0,03**	0,38±0,09**
юные нейтрофилы %	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,82±0,34*	0,00±0,00**	0,00±0,00**
юные нейтрофилы абс.	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,20±0,08*	0,00±0,00**	0,00±0,00**
п/я нейтрофилы %	0,00±0,00	0,25±0,17	0,25±0,17	2,45±0,17*	0,20±0,14**	0,33±0,18**
п/я нейтрофилы абс.	0,00±0,00	0,04±0,03	0,04±0,03	0,51±0,05*	0,02±0,01**	0,04±0,02**
с/я нейтрофилы %	25,00±2,82	20,13±2,41	17,63±2,08*	22,64±1,29	17,40±1,14*,**	18,44±2,88
с/я нейтрофилы абс.	2,38±0,37	3,24±0,27	2,36±0,33	4,64±0,36*	1,70±0,11**	2,44±0,11**
ИЯС:	0,00±0,00	0,01±0,01	0,01±0,01	0,15±0,02*	0,01±0,01**	0,02±0,01**
лимфоциты %	65,56±2,35	71,75±2,31	71,88±2,57	60,91±1,71	73,00±1,70*,**	71,56±2,68**
лимфоциты абс.	6,05±0,50	12,23±1,46*	9,49±0,60*	12,57±0,88*	7,12±0,19*,**	9,42±0,59*,**
моноциты, %	5,78±0,52	4,00±0,73	7,00±0,81	5,45±0,59	6,80±1,15	6,78±0,91
моноциты, абс.	0,53±0,06	0,65±0,12	0,92±0,10*	1,14±0,16*	0,68±0,13**	0,89±0,13*

$M \pm m^{**}$ – достоверные различия с показателями самцов 4-ой группы, $p < 0,05$

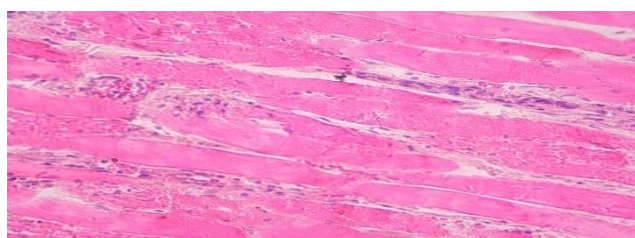


Рисунок 8 - Круглоклеточная инфильтрация мышечной ткани, диапедез клеток крови из мелких сосудов у животных 2-й группы. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. $\times 200$

Выявленные структурные нарушения в биотопе при имплантации *Rats* TiO_2 нано/варнерином **120** мг/мл, сопровождались выраженным лейкоцитозом

($20,61 \pm 1,27 \times 10^3$ /мкл), абсолютной и относительной базофилией, эозинофилией, абсолютной нейтрофилией с регенеративным сдвигом влево, а также абсолютным лимфо-, моноцитозом (таблица 4). Кроме того, увеличение числа эритроцитов у грызунов 4-й группы до $10,31 \pm 0,45 \times 10^{12}$ /л, что почти в 1,5 раза оказалось больше, чем в контроле ($6,90 \pm 0,23 \times 10^{12}$ /л), при достоверном ретикулоцитозе ($4,09 \pm 0,28\%$), можно было расценивать как следствие стимулированного гемопоэза. К наиболее вероятным причинам установленного эритроцитоза можно было отнести не только патологическое депонирование крови с ее сгущением, но и избыточную выработку эритропоэтина (в почках, печени, костном мозге), вследствие тканевой гипоксии. Наконец, существенным и закономерным звеном в патогенезе общих нарушений у особей 4-й группы стали высокие концентрации специфических белков сыворотки крови. Превышение показателей АЛТ ($114,86 \pm 6,08$ МЕ/л) и АСТ ($122,05 \pm 4,81$ МЕ/л) у них было достоверно выше, чем во всех остальных группах. Отношение АСТ к АЛТ у самцов с имплантированным *TiO₂ нано* с варнерином **120** мг/мл превышал результаты коэффициента де Ритиса в других группах в 1,4 – 1,6 раза. Анализ ферментативной активности позволил понять взаимосвязь и взаимозависимость нарушений на клеточном, тканевом, органном уровнях у крыс 4-й группы. Дистрофические изменения в поперечно-полосатых мышечных волокнах, некробиотические повреждения различных клеток эндомизия, выраженная лейкоцитарная инфильтрация, отечность мышечной ткани с частичным поражением тонкостенных кровеносных сосудов и диапедезом эритроцитов, а также мелкоочаговыми кровоизлияниями в тканях, сопровождающихся разрушением сарколеммы мышечных волокон, безусловно, являлись отражением цитолитического синдрома (рисунок 9).

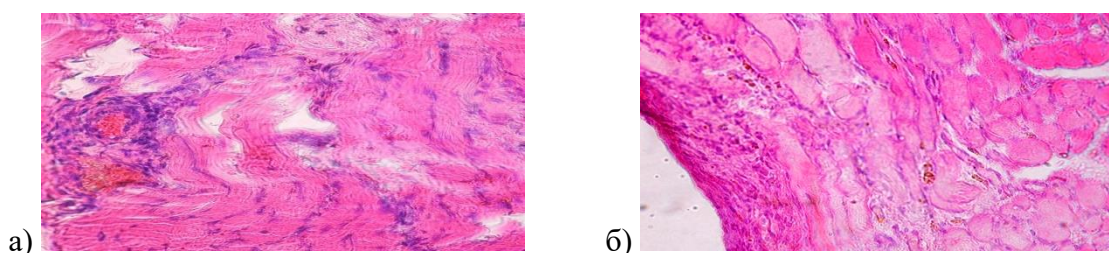


Рисунок 9 – а) дистрофически измененные мышечные волокна, стаз крови в сосудах, мелкие кровоизлияния, лейкоцитарная инфильтрация тканей у особей 4-й группы. Ув. $\times 60$; б) формирующаяся капсула вокруг имплантата с наличием лейкоцитарной инфильтрации и дистрофически измененными поперечнополосатыми мышечными волокнами. Ув. $\times 400$. Окраска: гематоксилин-эозин.

Вторичное повреждение тканей при имплантировании образцов *TiO₂ нано* с избыточной концентрацией варнерина **120** мг/мл вызывало у грызунов причинно-следственные повреждения гепатоцитов. Дистрофические и дегенеративные изменения в этом органе, диффузная лейкоцитарная инфильтрация паренхимы и переполнение сосудов печени кровью, наряду с развивающимся в них стазом крови, косвенно свидетельствовали о

снижении эффективности процессов детоксикации патогенных продуктов метаболизма с одновременным нарушением органного кровотока в биотопе (рисунок 10).

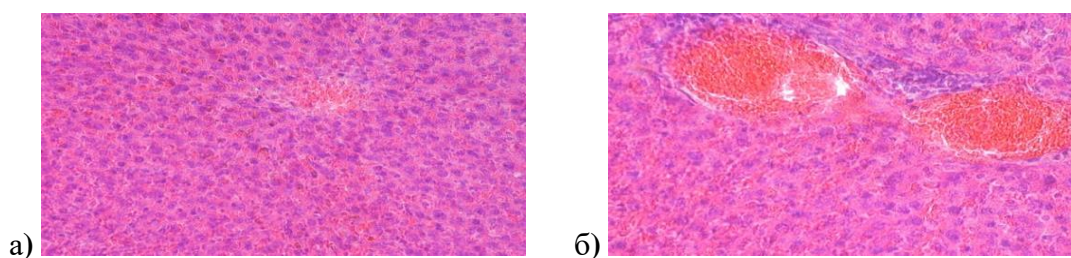


Рисунок 10 – а) Диффузная лейкоцитарная инфильтрация паренхимы и переполнение сосудов печени кровью; б) стаз крови в сосудах с периваскулярной лейкоцитарной инфильтрацией тканей. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 400$

При этом происходит торможение образования белков системы гемостаза, что приводит к гипокоагуляции белков крови с возможностью кровоизлияний. В результате альтерации мембран гепатоцитов, естественно, в интерстиций и в кровь попадали молекулярные компоненты цитоплазмы, что обусловило развитие АЛТ- и АСТ-ферментемии.

Явные морфологические изменения были обнаружены в околоушных, подчелюстных слюнных железах и селезенке у крыс 4-й группы (рисунок 11). В просвете кровеносных сосудов слюнных желез выявлялись белые и красные тромбы, мелкие кровоизлияния, сопровождающиеся круглоклеточной инфильтрацией тканей (рисунок 11а). В селезенке выявлена двойственная природа органных преобразований. С одной стороны, в ней имелась признаки активации белой пульпы. С другой, было видимым повсеместное переполнение стромы органа кровью с выпадением гемосидерина (рисунок 11б).

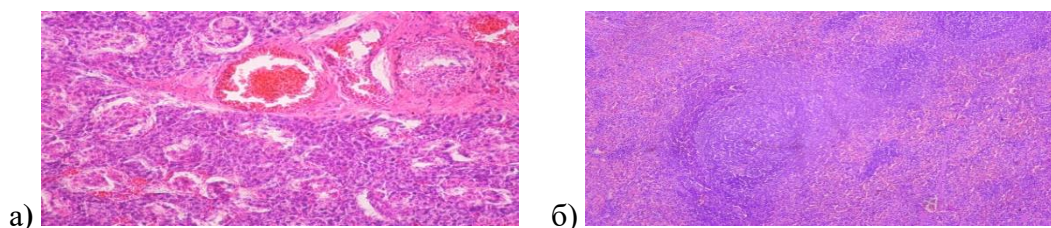


Рисунок 11 – а) околоушная железа с наличием красного и белого тромбов в кровеносных сосудах, мелких кровоизлияний и круглоклеточной инфильтрацией тканей. Ув. $\times 200$; б) селезенка. Активизация отдельных лимфоидных узелков и переполнение стромы органа красными элементами крови. Ув. $\times 105$. Окраска обоих органов гематоксилин-эозином.

Изменения в структурно-функциональном гомеостазе у животных 4-й группы указывали на снижение адаптационных возможностей, которые оказались недостаточными, чтобы скомпенсировать сдвиги, возникшие на органно-тканевом уровне после экзогенного воздействия.

При уменьшении дозы варнерина до 60 мг/мл вокруг имплантата на 28-е сутки была уже полностью сформирована соединительнотканная капсула, за которой выявлялась малоизмененная мышечная ткань с ориентированно расположенными поперечнополосатыми

волокнами. Очевидно, варнерин в подобранной концентрации способствовал оптимизации защитно-приспособительных механизмов, определив нормергический характер воспаления с минимально выраженной альтерацией у крыс 5-й группы, и обеспечил к концу 1-го месяца смещение локального воспалительного процесса в сторону саногенеза (рисунок 12).

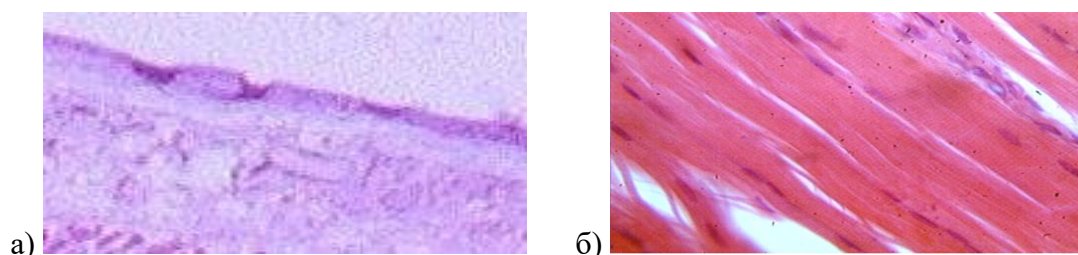


Рисунок 12 – а) соединительнотканная капсула вокруг имплантата; б) сохраненная структура скелетной мышечной ткани. *TiO₂ nano*/варнерин 60 мг/мл. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.×400.

Вместе с тем, примером эталонного реагирования на инвазивное вмешательство, и введенный в мышцу образец, стал и «лейкоцитарный профиль» периферической крови самцов, который был представлен мононуклеарами. При том, что количество лейкоцитов ($9,78 \pm 0,27 \times 10^3$ /мкл) у них не отличалось от общего числа «белых» клеток крови в контроле ($9,28 \pm 0,74 \times 10^3$ /мкл). Животные с *TiO₂ nano*/варнерином 60 мг/мл имели самые высокие межгрупповые результаты относительного абсолютного содержания лимфоцитов ($73,00 \pm 1,70\%$; $7,12 \pm 0,19 \times 10^3$ /мкл, таблица 4) и самые низкие значения нейтрофильных гранулоцитов ($17,40 \pm 1,14\%$; $1,70 \pm 0,11 \times 10^3$ /мкл). Следовательно, наличие структурного следа долговременной адаптации в мышечном биотопе, восстановленный функциональный гомеостаз к 28-му дню опыта с самым высоким межгрупповым средним значением массы тела – $415,20 \pm 2,11$ граммов; непродолжительный лихорадочный период после оперативного вмешательства, нормальное содержание АЛТ ($67,71 \pm 2,81$ МЕ/л) и АСТ ($46,41 \pm 4,47$ МЕ/л), а также «лимфоцитарный профиль» периферической крови – в совокупности повысили «экологический» статус *Rats outbreds albus* 5-й группы, даже относительно результатов у контрольных грызунов.

Изменения мышечной ткани при использовании образцов *TiO₂ nano*/варнерин 30 мг/мл (6-я группа самцов) свидетельствовали о более низком эффекте защиты тканей от повреждения. Реакция тканей была близка к гиперергическому типу – адекватному по качеству, но недостаточному по количеству.

Наряду с оценкой показателей морфофункционального гомеостаза экспериментальных крыс была исследована экспрессия IL-2R α и TNF α R1 в саркоплазме мышечных волокон и лимфоидных узелках пейеровых бляшек при имплантации образцов диоксида титана с наноструктурированной поверхностью и обработкой варнерином 120, 60, 30 мг/мл

Следует думать, что в зоне массивного повреждения тканей в первую очередь, включаются в действие провоспалительные факторы. Основную роль здесь играют TNF α и ИЛ-1, синтезируемые различными тканевыми и гематогенными клеточными элементами. В очаге формируется немало эндогенных антигенов или даже потенциальных аллергенов, имеющих либо белковый характер, либо являющихся белковосодержащими соединениями. В итоге в органах иммунитета происходит синтез плазмочитами эффекторов адекватного гуморального ответа с образованием антигенспецифичных антител, или аллергических пулов иммуноглобулинов с одновременной пролиферацией сенсibilизированных лимфоцитов и образованием ими комплексов, под влиянием которых активируются медиаторы воспаления. Развивается воспаление, повышается сосудистая проницаемость, отек тканей, тромбоз кровеносных сосудов, дистрофические изменения тканевых структур.

Подобные явления наблюдались при использовании варнерина 120 мг/мл с наноструктурированным диоксидом титана, сопровождающиеся выраженным лейкоцитозом, парциальной базофилией, эозинофилией, нейтрофилией с регенеративным сдвигом влево. Базофилы и эозинофилы являются ключевыми клетками в развитии аллергической реакции. При этом активизирующийся ИЛ-5 тормозит апоптоз этих гранулоцитов, усиливая тем самым патогенез аллергического воспаления. Подтверждением вышесказанному являются длительно текущие процессы (28 дней) дистрофических изменений мышечной ткани, значительное замедление формирования соединительнотканной капсулы вокруг образца, высокая экспрессия рецепторов к IL-2R α и TNF α R1 в мышечной ткани и в лимфоидных узелках пейеровых бляшек, о чем свидетельствовало их иммунопозитивное окрашивание (рисунок 13).

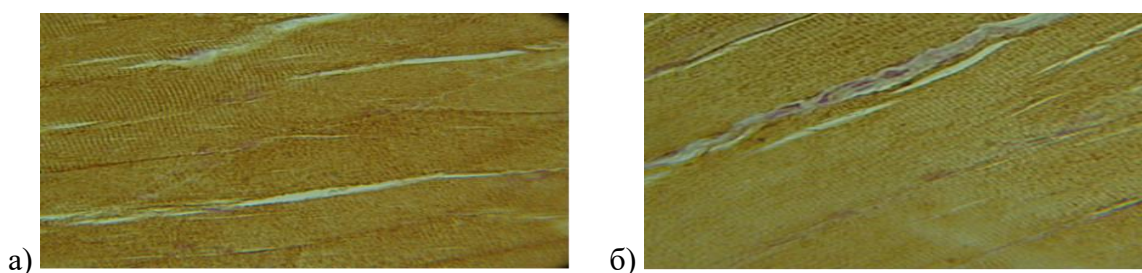


Рисунок 13 - а) выраженная экспрессия IL2Ra (+++) в саркоплазме мышечных волокон в зоне имплантации образца *TiO₂ нано* с варнерином 30; б) экспрессия IL2Ra (+) в саркоплазме мышечных волокон с *TiO₂ нано* с варнерином 60 мг/мл. Ув. \times 400

При введении имплантата в варнерином 60 мг/мл все процессы воспаления в мышечной ткани к 28-м суткам полностью заканчиваются и лимфоидные узелки пейеровых бляшек и мионы фактически не содержат экспрессируемых рецепторов к изучаемым цитокинам (рисунок 14).

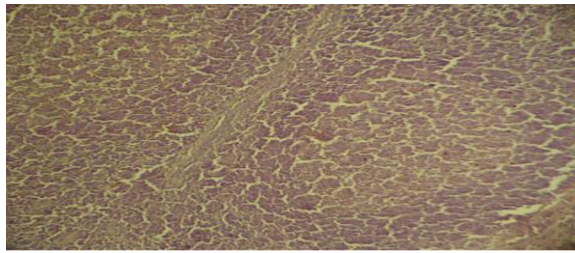


Рисунок 14 - Иммунонегативное окрашивание TNFaR1 в светлом центре узелка пейеровой бляшки тонкой кишки с в TiO_2 nano с варнерином 60. Ув. $\times 70$

В случае имплантации образцов с варнерином 30 мг/мл отмечалось лишь развитие адекватного иммунного ответа, но несколько растянутого по времени и без каких-либо признаков аллергизации организма.

Полученные результаты косвенно свидетельствуют об активации механизмов иммунного ответа у крыс 4-й и 6-й групп и их угасании у самцов 5-й группы.

При исследовании биосовместимости костной ткани нижней челюсти морских свинок с титаном ВТ-5Л (контроль) было установлено, что в зоне имплантации к 14 неделям все острые воспалительные явления стихали, однако процесс остеоинтеграции еще не завершался. Возле имплантата имелось неориентированное расположение костных балок, а вокруг широких кровеносных сосудов в компактной части кости шло медленное формирование остеоноподобных образований. Ячеистая структура кости была нарушена и не во всех ее отделах имелись очаги гемопоэза. Использование в этом случае наноструктурированного диоксида титана (опыт) в те же сроки приводило к более плотному соприкосновению имплантата с костной тканью, ускоренному развитию в компактной зоне кости остеоноподобных структур, меньшему повреждению ее ячеистой структуры с более развитыми здесь явлениями кроветворения (рисунок 15).

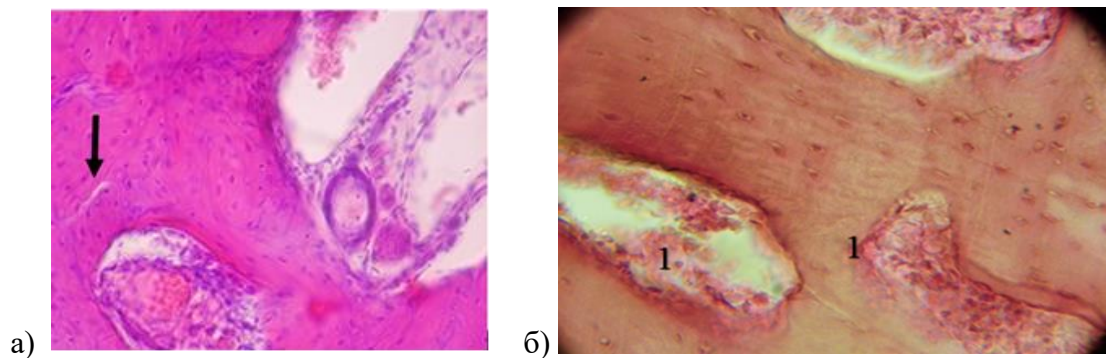


Рисунок 15 – а) Более развитое образование остеонов в компактной части кости (указано стрелочкой) при имплантации наноструктурированного диоксида титана. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 600$; б) Утолщенные балки в решетчатой части кости со слабо развитыми участками кроветворения (1) через 14 недель. Окраска по ван Гизону. Ув. $\times 300$

Данный факт позволил нам предложить способ модифицирования поверхности изделий медицинского назначения из титана (дентальные имплантаты, системы для остеосинтеза), получен патент РФ на изобретение №2630578 от 11.09.2017г. и патент РФ на полезную модель 153902 от 10.07.2015г.

Клиническая часть работы представлена периодом 2013-2016 гг. по ортопедическому лечению 170 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей, которым изготовлено 139 конструкций сложно-челюстных аппаратов и протезов.

За исследуемый промежуток времени отмечена тенденция прироста количества пациентов с переломами и ПДЧК, наряду с общим числом изготовленных ортопедических конструкций. Среди возрастных грпп преобладали пациенты трудоспособного молодого возраста до 44 лет (48,2%) и среднего - от 45 до 69 лет (36,5%). В общей структуре обратившихся пациентов 1 п/гр. составила 81 чел. (47,6 % в структуре всей совокупности); 2 п/гр. - 46 чел. (27,1 %); 3 п/гр. - 16 чел. (9,4 %); 4 п/гр. - 13 чел. (7,6 %); 5 п/гр. - 14 чел. (8,2 %), рисунок 16.

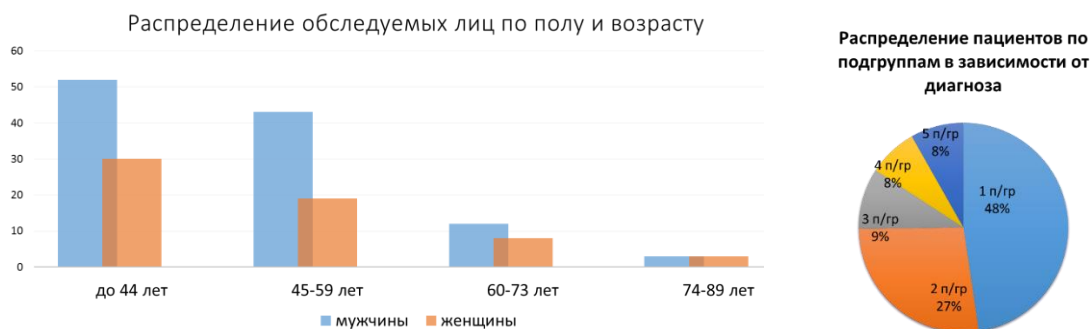


Рисунок 16 - Распределение обследуемых лиц: а) по полу и возрасту; б) в подгруппах - в зависимости от диагноза

При этом, к 2016 г. достоверно увеличилось количество пациентов с переломами челюстных костей (1-я п/гр.); относительный показатель роста составил 226,7%. В предоперационном периоде (2-я п/гр.) наблюдается снижение роста относительного показателя на 61,5% и в 3-й п/гр. - на 50,0%, в сравнении с предыдущим годом. В 4-й и 5-й п/гр. пациентов расчет показателей динамического ряда за последние два года показывает статистически достоверное снижение относительных и абсолютных показателей на 33,3% и 2,0%, соответственно (рисунок 17).

При анализе показателей динамического ряда 2-й и 4-й п/гр. выявлена достоверная обратная взаимосвязь: чем меньше пациентов в предоперационном периоде направлено на подготовительный ортопедический этап, тем выше становится % осложнений в послеоперационном периоде, что подтверждено статистически непараметрическим методом (коэффициент ранговой корреляции Спирмена - ρ).

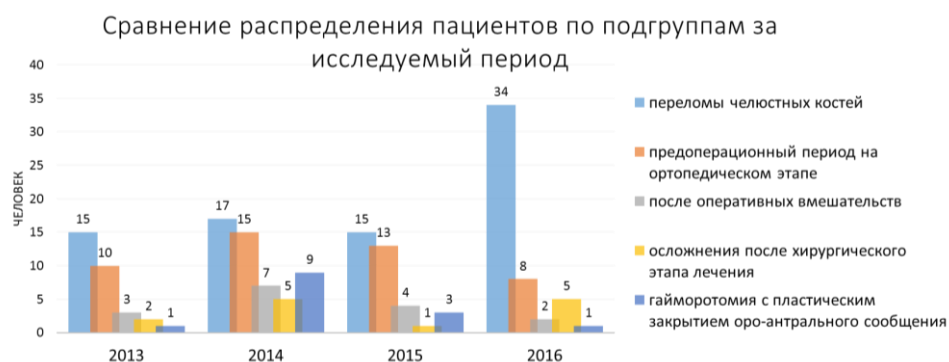


Рисунок 17. Распределение пациентов в подгруппах за исследуемый период.

У всех обследуемых определяли *стоматологический статус*. Распространенность кариеса зубов выявлена в 90% в основной группе и в 95% - в группе сравнения, соответствуя высоким показателям. Интенсивность кариеса зубов у пациентов основной и группы сравнения была высокой ($14,8 \pm 0,2$ и $15,6 \pm 0,4$, соответственно). Значение индекса КПУз составило в основной группе $9,2 \pm 0,4$, а в группе сравнения – $9,6 \pm 0,3$. При этом, большая часть компонентов индекса в обеих группах пришлась на зубы с кариозным поражением (52,3% и 53,9%, соответственно). Пломбированные зубы в основной - 15,4%, а в группе сравнения – 13,2%. Показатель удаленных зубов в основной группе соответствовал 32,3%, в группе сравнения – 32,9%. Среднее значение состояния тканей пародонта по индексу СРITN в основной группе и в группе сравнения - $2,100 \pm 0,246$ и $2,300 \pm 0,248$; индекс Силнес-Лоу (Silness, Loe) - $1,545 \pm 0,151$ и $1,841 \pm 0,118$, соответственно. Представленные данные подтверждают необходимость обучения и проведения профессиональной гигиены у данной категории пациентов.

В большинстве случаев у обследуемых наблюдалось ограничение подвижности нижней челюсти (вертикальное, сагиттальное, трансверсальное), «щелканье» и боли в области ВНЧС при открывании рта. При этом, как в основной, так и в группе сравнения, чаще сочетаются затрудненное открывание рта (45% и 55%, соответственно), болевые ощущения в состоянии покоя (35% и 25%, соответственно) и при движении нижней челюсти (55% и 45%, соответственно).

В обследуемых группах пациентов наблюдалась наибольшая нуждаемость в предварительной стоматологической хирургической (62,3%) и терапевтической подготовке (54,7%). При этом в общей структуре обследованных, нуждающихся в ортопедическом этапе, преобладает необходимость изготовления: искусственных коронок и штифтово-культевых конструкций в 84,1% и 32,9%; частичных и полных съёмных протезов - в 36,5% и 10,0%; протезов на предоперационной ортопедической подготовке и в послеоперационном периоде - в 25,3% и 11,2%, соответственно.

Разработанные и модифицированные ортопедические конструкции, и методики на ортопедическом этапе лечения переломов и дефектов челюстных костей

При обследовании пациентов применяли разработанный нами алгоритм обследования, который способствовал решению вопроса о проведении необходимых диагностических мероприятий. В зависимости от нарушенного элемента ЧЛЮ проводили оценку нижеописанных параметров до ортопедического лечения и после в отдаленные сроки (12 месяцев).

При ортопедическом лечении пациентов важное значение имеет обеспечение оптимальных репаративных процессов, что способствует скорейшей консолидации отломков челюстных костей и их фрагментов при реконструктивных операциях. Обеспечение физиологического состояния ЧЛЮ решает задачи фиксации в необходимом положении фрагментов челюстных костей. С этой целью нами модифицированы известные и предложены авторские сложно-челюстные конструкции, а их эффективность на этапах лечения обоснована посредством дополнительных методов обследования.

Предложена конструкция *окклюзионной шины для лечения переломов челюстных костей* без смещения или при смещении в одной плоскости до 3 мм (патент РФ на полезную модель № 149291 от 28.11.2014г.), а также конструкция *двухчелюстной окклюзионной шины для иммобилизации перелома(ов) нижней челюсти* без смещения (или при смещении в одной плоскости до 3 мм), которая может быть использована, если на челюстях остались одиночностоящие и не антагонизирующие между собой зубы, а межальвеолярная высота не фиксирована (удостоверение на рационализаторское предложение № 2667 от 13.01.2015г.), рисунок 18.

Модифицирована конструкция шины Порты (Лимберга) для иммобилизации переломов нижней челюсти без смещения при полном отсутствии зубов (или при смещении в одной плоскости до 3 мм), удостоверение на рационализаторское предложение № 2649 от 17.04.2014г. Предложенные и модифицированные конструкции фиксируют межальвеолярную высоту, соответствующую высоте относительного физиологического покоя, что дает возможность исключить в процессе пользования данными конструкциями постоянное напряжение и утомляемость мышечного аппарата ЧЛЮ, благоприятно влияя на консолидацию перелома нижней челюсти, с учётом функционально-физиологического подхода.

Для поэтапного выведения фрагментов нижней челюсти в положение центральной окклюзии (центрального соотношения челюстей) на подготовительном этапе к хирургическому лечению или последующему изготовлению сложно-челюстных протезов

нами *модифицирована конструкция шины Ванкевич* (удостоверение на рационализаторское предложение № 2727 от 28.03.2017г.), рисунок 19.



Рисунок 18 - Пациент Р.: а) окклюзионные шины на верхнюю и нижнюю челюсти; б) конструкции фиксированы в полости рта; в) внешний вид с окклюзионными шинами

Предложены и модифицированы ортопедические конструкции на подготовительном этапе к хирургическому лечению. *Конструкция каппы* (патента РФ на полезную модель №153858 от 09.07.2015г.) способна выполнять ряд задач и функций, а именно: препятствовать смещению фрагментов нижней челюсти под действием мышечного аппарата ЧЛЮ после хирургического лечения; стабилизировать результаты хирургического этапа; улучшать лечение и профилактику парафункции жевательных мышц (рисунок 20).

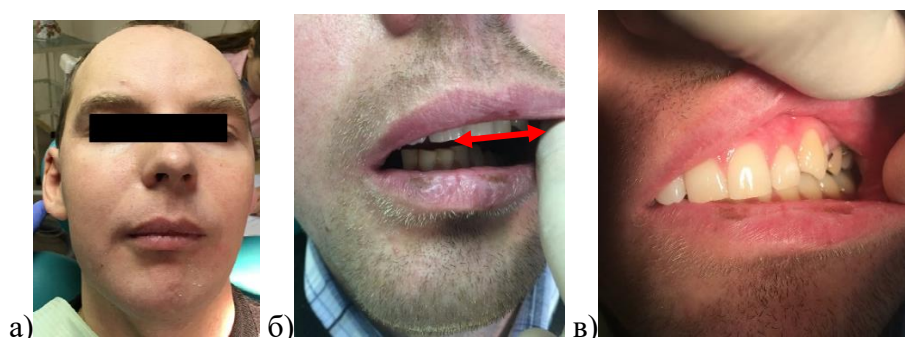


Рисунок 19 - Пациент С.: а) внешний вид (асимметрия лица за счет смещения фрагмента нижней челюсти слева); б) в полости рта без конструкции (стрелкой указана величина смещения фрагмента нижней челюсти слева в трансверсальной плоскости); в) конструкция сложно-челюстного аппарата фиксирована в полости рта (левый фрагмент нижней челюсти установлен в положение, соответствующее центральной окклюзии)

В тех случаях, когда пациенту представлялось возможным изготовление несъемных конструкций протезов и аппаратов на подготовительном ортопедическом периоде к хирургическому лечению, предпочтение отдавалось последним. Так, нами *модифицирована конструкция паяной зубной шины с зацепными крючками* для иммобилизации нижней челюсти (или её фрагментов) при: подготовке к хирургическому лечению и операции костной пластики; переломе в пределах зубного ряда без смещения; множественных переломах; переломах нижней челюсти с дефектом кости (удостоверение

на рационализаторское предложение № 2693 от 12.04.2016г.). Предложенный способ изготовления назубной паяной шины значительно ускоряет, упрощает и удешевляет лабораторный процесс, а конструкция обеспечивает жесткую иммобилизацию отломков или фрагментов нижней челюсти (рисунок 21).



Рисунок 20 - Пациент М.: а) внешний вид при обращении (асимметрия лица за счет припухлости мягких тканей и увеличения костной ткани угла нижней челюсти слева); б) фрагмент ОПТГ (деструктивно измененный очаг в области угла нижней челюсти слева); в) конструкция наложена в полости рта (зубы установлены в отпечатки на окклюзионной поверхности каппы без возможности смещения, повышение высоты прикуса до относительного физиологического покоя)

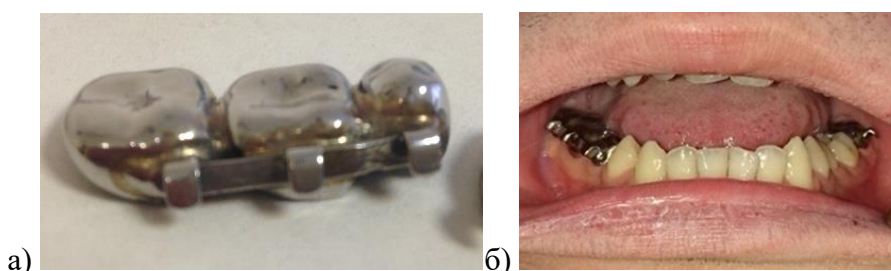


Рисунок 21 - Конструкция модифицированной назубной паяной шины с зацепными крючками: а) внешний вид; б) конструкция зафиксирована в полости рта пациента Ш.

Разработаны и модифицированы методики, сложно-челюстные конструкции для лечения приобретенных дефектов верхней и нижней челюстей. С целью создания достаточного герметизма obturating part of complex maxillofacial prostheses is proposed the author's methodology for obtaining an impression from the upper jaw during its re-prototyping of acquired defects with the presence of oro-nasal communication (certification on the rationalizer's proposal № 2661 from 11.11.2014g.), figure 22.



Рисунок 22 - Пациентка М.: а) oro-назальное сообщение справа (вид в зеркало); б) получен оттиск с верхней челюсти по предложенной методике; в) сложно-челюстной протез-обтуратор наложен в полости рта

При изготовлении конструкций сложно-челюстных протезов предлагается использование полиамидного материала *Vertex ThermoSens*, обладающего выгодными эксплуатационными характеристиками, отсутствием водопоглощения и остаточного мономера, наличием хороших эстетических параметров (рисунок 23).



Рисунок 23 - Пациентка У.: а) послеоперационный дефект тела нижней челюсти справа; б) сложно-челюстной протез на нижнюю челюсть из конструкционного материала Vertex ThermoSens; в) сложно-челюстной протез в полости рта

Предложена и биомеханически обоснована рациональная конструкция *пострезекционного протеза-обтуратора на верхнюю челюсть* (патент РФ на полезную модель №172668 от 18.07.2017г.), изготовленная из полиамидного материала Vertex ThermoSens, армированного наноразмерным диоксидом титана. Протез не содержит в своей конструкции металлических элементов, поэтому не препятствует проведению лучевой терапии у больных со злокачественными новообразованиями ЧЛЮ; обладает необходимой прочностью; способностью ингибирования образования микробной пленки; эстетичностью, благодаря чему достигается психологическая удовлетворенность и скорейшая адаптация к сложно-челюстному протезу.

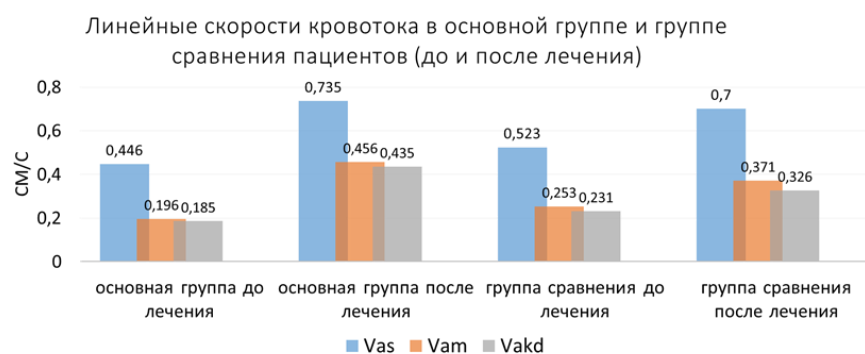
На этапе обследования пациентов применялся разработанный алгоритм использования параклинических методов обследования, использование которого способствовало решению вопроса о необходимости проведения тех или иных диагностических мероприятий. В зависимости от нарушенного элемента ЧЛЮ, проводили оценку нижеописанных параметров до этапа ортопедического лечения и после в отдаленные сроки (12 месяцев).

Гемоциркуляцию в тканях пародонта исследовали методом ультразвуковой доплерографии (ультразвуковой доплерограф «Минимакс-Доплер-К») в обеих группах пациентов. Оценка гемоциркуляции в тканях пародонта до лечения проведена у 93 человек, из них: 26 чел. – основная группа (19 – переломы челюстных костей в 1 п/гр., 7 – дефекты нижней челюсти в 3, 4 п/гр.); 67 чел. – группа сравнения (51 – переломы челюстных костей в 1 п/гр., 16 – дефекты нижней челюсти в 3, 4 п/гр.). Линейные показатели скорости кровотока в тканях пародонта у обследуемых до лечения: максимальная систолическая скорость кровотока (V_{as}) в основной и группе сравнения $0,446 \pm 0,025$ см/с и $0,523 \pm 0,040$ см/с, соответственно; средняя систолическая скорость кровотока (V_{am}) в основной и в

группе сравнения составила $0,196 \pm 0,018$ см/с - $0,253 \pm 0,028$ см/с; конечная диастолическая скорость (V_{akd}) в основной и в группе сравнения - $0,185 \pm 0,014$ см/с и $0,231 \pm 0,025$ см/с. Объёмные скорости кровотока – максимальная систолическая (Q_{as}) и средняя систолическая (Q_{am}) были $0,021 \pm 0,001$ мл/с и $0,009 \pm 0,001$ мл/с в основной и $0,024 \pm 0,002$ мл/с и $0,012 \pm 0,001$ мл/с в группе сравнения, соответственно. В микрососудах пародонта индекс периферического сопротивления - Пурсело до ортопедического лечения в основной и группе сравнения составил $0,587 \pm 0,011$ и $0,561 \pm 0,021$, соответственно; индекс Гослинга - $1,406 \pm 0,057$ в основной и $1,353 \pm 0,048$ - в группе сравнения. Таким образом, результаты оценки гемодинамики в тканях пародонта в обеих группах пациентов до этапа ортопедического лечения свидетельствовали о нарушении микроциркуляторных показателей.

В отдаленные сроки (12 месяцев) УЗ доплерография проведена у 21 чел. основной и 46 чел. группы сравнения. Максимальная систолическая скорость кровотока (V_{as}) в основной группе после ортопедического лечения статистически значимо увеличилась до $0,735 \pm 0,003$ см/с и приблизилась к показателям нормальных значений ($0,724 \pm 0,012$ см/с), чего не произошло в группе сравнения ($0,700 \pm 0,014$ см/с), $p < 0,05$. Средняя систолическая скорость кровотока (V_{am}) в основной группе статистически достоверно приблизилась к норме - $0,456 \pm 0,006$ см/с; данный показатель в группе сравнения - $0,371 \pm 0,020$ см/с, $p < 0,05$. Конечная диастолическая скорость (V_{akd}) в основной группе увеличилась достоверно более, чем в два раза после проведенных лечебных мероприятий и соответствовала нормальным показателям - $0,435 \pm 0,008$ см/с. Этот же показатель в группе сравнения был ниже нормы, составив $0,326 \pm 0,026$ см/с; $p < 0,05$. Объёмные скорости кровотока – максимальная систолическая (Q_{as}) и средняя систолическая (Q_{am}) также были ниже показателей нормальных параметров в группе сравнения после проведенного лечения и составили $0,032 \pm 0,001$ мл/с и $0,017 \pm 0,001$ мл/с, соответственно. При этом в основной группе показатели объёмных скоростей кровотока имели $0,064 \pm 0,021$ мл/с (Q_{as}), при $p > 0,05$ и $0,021 \pm 0,001$ мл/с (Q_{am}), при $p < 0,05$, что свидетельствует о значительном улучшении объёмных скоростей кровотока. В микрососудах пациентов обеих групп регистрировали статистически не значимое снижение индекса Пурсело после ортопедического лечения ($0,661 \pm 0,018$ и $1,092 \pm 0,090$, соответственно). Подобная картина наблюдалась с индексом Гослинга ($0,409 \pm 0,009$ и $0,540 \pm 0,031$, соответственно).

Таким образом, выявлены достоверные положительные сдвиги микроциркуляторных показателей после проведенного ортопедического лечения через 12 месяцев у пациентов с переломами и ПДЧК в обеих группах. Тем не менее, данные изменения более, чем в два-три раза, выше у пациентов основной группы (рисунок 24).



а)



б)

Рисунок 24 - Скорость кровотока в основной и группе сравнения (до и после лечения): а) линейные скорости кровотока; б) объёмные скорости кровотока

ЭМГ жевательных мышц проведено у 54 чел. до лечения, из них 22 чел. – основная (15 – переломы челюстных костей; 7 – дефекты нижней челюсти в 3, 4 п/гр. и 32 чел. – группа сравнения (23 – переломы челюстных костей; 9 – дефекты нижней челюсти в 3, 4 п/гр.). В основной группе пациентов ЭМГ проведена в режиме мониторинга. Анализ показателей в основной группе пациентов в состоянии покоя - $25,150 \pm 1,548$ мкВ и $24,700 \pm 1,731$ мкВ; в состоянии максимального напряжения - $302,700 \pm 26,042$ мкВ и $308,950 \pm 20,337$ мкВ, соответственно. Эти же показатели в группе сравнения: средняя амплитуда в состоянии относительного покоя справа и слева соответствовала $22,550 \pm 1,751$ мкВ и $22,300 \pm 1,694$ мкВ; в состоянии максимального напряжения - $311,050 \pm 21,461$ мкВ и $308,950 \pm 20,337$ мкВ, соответственно (таблица 5).

Таблица 5 - Средняя амплитуда биоэлектрической активности собственно жевательных мышц у пациентов по группам до лечения; $M \pm m$

Группы, показатели N	Средняя амплитуда собственно жевательной мышцы (мкВ)			
	справа		слева	
	Состояние покоя	Состояние напряжения	Состояние покоя	Состояние напряжения
Основная	$25,150 \pm 1,548^*$	$302,700 \pm 26,042^*$	$24,700 \pm 1,731^*$	$294,000 \pm 24,282^*$
Сравнения	$22,550 \pm 1,751^*$	$311,050 \pm 21,461^*$	$22,300 \pm 1,694^*$	$308,950 \pm 20,337^*$
Показатели N (Тлустенко В.П., Садыков М.И., Нестеров А.М., 2013)	$42,3 \pm 5,7$	$541,3 \pm 58,1$	$41,8 \pm 5,3$	$543,1 \pm 57,2$

Примечание: *достоверность по критерию Стьюдента $p < 0,05$, относительно результатов после лечения.

В отдаленные сроки (12 месяцев) ЭМГ собственно жевательных мышц проведена у 20 чел. основной и 23 чел. - группы сравнения. После проведенного ортопедического лечения наблюдалось достоверное статистически значимое увеличение исследуемых количественных показателей ЭМГ жевательных мышц, как в основной, так и в группе сравнения. При этом показатели, более приближенные к значениям норм, отмечены в основной группе: $35,100 \pm 1,023$ мкВ и $35,350 \pm 1,571$ мкВ (справа и слева в состоянии покоя); этот же показатель в группе сравнения - $27,250 \pm 1,460$ мкВ и $27,450 \pm 1,504$, соответственно. В основной группе при максимальном напряжении собственно жевательных мышц справа и слева отмечены значения $449,500 \pm 21,179$ мкВ и $455,650 \pm 19,361$ мкВ; в группе сравнения - $382,400 \pm 17,517$ мкВ и $367,750 \pm 17,541$ мкВ (таблица 6).

Таблица 6 - Средняя амплитуда биоэлектрической активности жевательных мышц по группам после лечения; $M \pm m$

Группы, показатели N	Средняя амплитуда собственно жевательной мышцы (мкВ)			
	справа		слева	
	Состояние покоя	Состояние напряжения	Состояние покоя	Состояние напряжения
Основная	$35,100 \pm 1,023^*$	$449,500 \pm 21,179^*$	$35,350 \pm 1,571^*$	$455,650 \pm 19,361^*$
Сравнения	$27,250 \pm 1,460^*$	$382,400 \pm 17,517^*$	$27,450 \pm 1,504^*$	$367,750 \pm 17,541^*$
Показатели N (Тлустенко В.П., Садыков М.И., Нестеров А.М., 2013)	$42,3 \pm 5,7$	$541,3 \pm 58,1$	$41,8 \pm 5,3$	$543,1 \pm 57,2$

Примечание: * достоверность по критерию Стьюдента $p < 0,05$, относительно результатов до лечения.

Таким образом, в основной группе пациентов средняя амплитуда биоэлектрической активности жевательных мышц после ортопедического лечения с использованием разработанных и модифицированных конструкций с позиций функционально-физиологического подхода сложно-челюстных протезов увеличилась на 29,24 % в состоянии покоя и на 34,08 % - при максимальном напряжении, что в два раза выше, чем в группе сравнения, где проводилось ортопедическое лечение по традиционной схеме (показатели увеличились на 15,28 и 17,35 %, соответственно).

В основной и группе сравнения пациентов с наличием дефекта(ов) нижней челюсти (2, 3, 4 п/гр.) проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) ВНЧС справа и слева до лечения, в процессе его и после ортопедического лечения в отдаленные сроки. Всего УЗИ ВНЧС до лечения проведено у 16 чел., имеющих дефекты нижней челюсти, из них 7 чел. – основная группа (в режиме мониторинга при лечении с использованием предложенных конструкций) и 9 чел. – группа сравнения. В отдаленные сроки УЗИ ВНЧС проведено у 7 чел. основной и 8 чел. - группы сравнения. По данным УЗИ, до ортопедического лечения со стороны мягких тканей, окружающих ВНЧС, наблюдался: периферический отек в 22,2%

случаев; разрастание соединительной ткани в 16,6%; отсутствие патологических изменений со стороны мягких тканей отмечено в 61,1%. Нарушение целостности наружных связок ВНЧС определено в 16,6% случаев, утолщение капсулы ВНЧС – в 44,4% и истончение - в 38,8%. В половине случаев со стороны суставной головки ВНЧС определялась узурация (27,7%) и остеофитоз (22,2%). Чаще всего выявляли сужение межсуставного пространства (38,8%) и расширение её в 33,3% случаев. Данные УЗИ ВНЧС на этапе диагностического процесса соответствовали физикальному обследованию ВНЧС при оценке стоматологического статуса пациентов обеих групп с переломами и ПДЧК. В отдаленные сроки в основной группе пациентов наблюдалось значительное улучшение критериев оценки ВНЧС при УЗИ. Так, мягкие ткани, окружающие область ВНЧС, в 94,4% случаев не имели патологических изменений, этот же показатель в группе сравнения пациентов приблизился к 56,2%. Нормализация структуры наружных связок ВНЧС имелась в 5,5% случаев, чего не наблюдалось в группе сравнения. Состояние капсулярного аппарата ВНЧС улучшилось на 61,1% в основной, а в группе сравнения - на 6,2%. Межсуставное пространство ВНЧС в основной группе приблизилось к нормальным параметрам в 88,8% случаев, а в группе сравнения - в 31,2%. Анализируя результаты УЗИ ВНЧС в режиме мониторинга можно говорить о том, что использование на этапе ортопедического лечения пациентов с приобретенными дефектами нижней челюсти функционально-физиологического подхода с использованием разработанных и модифицированных методик, авторских конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов в большинстве случаев достоверно способствовало нормализации структурно-функциональных параметров ВНЧС.

Жевательную эффективность у пациентов с приобретенными дефектами нижней челюсти (2, 3, 4 п/гр.) до и после ортопедического лечения определяли по методике, разработанной Долгалевым А.А. и, модифицированной Бейнаровичем С.В. Всего обследовано 16 человек, имеющих дефекты нижней челюсти, из них, 7 чел. – основная и 9 чел. – группа сравнения. При этом, не выявлено статистически значимых различий исходных данных, что говорит о равнозначности исследуемых групп до проведения лечебных мероприятий ($92,300 \pm 10,684 \text{ мм}^2$ и $90,750 \pm 10,435 \text{ мм}^2$, соответственно). После ортопедического лечения пациентов с дефектами челюстных костей жевательная эффективность в отдаленные сроки в основной группе увеличилась на 46% и достигла 89% ($178,650 \pm 1,732 \text{ мм}^2$), а в группе сравнения - на 26%, составив 71% ($142,050 \pm 3,187 \text{ мм}^2$), рисунок 25.



Рисунок 25. Сравнительная оценка жевательной эффективности пациентов по группам до лечения и после.

Таким образом, ортопедическое лечение данной категории пациентов с применением разработанных и модифицированных нами методик, авторских конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов способствует лучшему восстановлению жевательной эффективности.

Функциональные расстройства речевого аппарата исследованы у 21 чел. (17,0% в общей совокупности пациентов), из них в основную группу вошли 9 чел. (4 чел. с дефектами верхней челюсти - 3 п/гр.), 5 чел. с дефектом нижней челюсти - 3, 4 п/гр.) и 12 чел. - в группу сравнения (6 чел. с дефектами верхней челюсти - 3 п/гр., 6 человек - с дефектом нижней челюсти - 3, 4 п/гр.). Выявленные нарушения до лечения в большинстве случаев были связаны с наличием oro-назального сообщения, вследствие оперативных вмешательств на верхней челюсти по поводу новообразований и травматических повреждений (3 п/гр.), что наблюдалось у 12 чел. (7,0% в общей совокупности пациентов). В 5,3% случаев от общего количества пациентов (9 чел.), артикуляционное нарушение сопровождало дефекты ветви и тела нижней челюсти, возникшие вследствие резекции новообразований, дефектов травматического происхождения и осложнений после проведенного лечения (3, 4 п/гр.). В структуре нарушений до ортопедического лечения у всех обследованных пациентов в обеих группах отмечалась нечёткая, неразборчивая, монотонная, негромкая речь. Нормальному произношению соответствовали только гласные звуки (А, И, Э). Губные звуки (П, Пь, Б, Бь), губно-зубные (В, Вь, Ф, Фь), заднеязычные (К, Кь, Г, Гь, Х, Хь), верхние переднеязычные (Т, Ть, Д, Дь), соноры (Л, Ль, Р, Рь), свистящие (С, Сь, З, Зь, Ц) и шипящие (Ш, Ж, Ч, Щ) изолированно имели нечеткое произношение, некоторые из них были грубо искажены или отсутствовали. Через 6 месяцев логопедическое обследование прошли 9 чел. основной группы и 12 чел. группы сравнения. Произношение вышеперечисленных звуков с конструкциями сложно-челюстных протезов в обеих группах обследованных, как изолированно, так и в речевом потоке соответствовало норме, было четким, чистым, разборчивым, в некоторых случаях сохранялось легкое искажение гласных Э, Ы и верхне-

передних звуков. Дыхание при речевом потоке с наложенным сложно-челюстным протезом имело хорошо выраженное направление вперед. Артикуляционная моторика значительно улучшилась за счет появления опоры для языка (при дефектах тела нижней челюсти) и разобщения ротовой полости с полостью носа (при дефектах твердого и мягкого неба) во всех случаях.

Таким образом, в обеих группах удалось добиться нормализации артикуляционной моторики и функционирования костно-мышечного аппарата ЧЛЮ, что имеет немаловажное значение для психологической удовлетворенности и социальной адаптации данной категории пациентов; при этом, артикуляция в большей степени улучшилась в основной группе пациентов.

Оценку качества жизни (КЖ) пациентов с переломами и ПДЧК до и после ортопедического (спустя 12 месяцев) проводили на основании применения комплексного опросника в краткой версии MOS 36-Item Short – Form Health Survey. Для упрощения обработки данных пользовались онлайн-калькулятором (режим доступа: <http://abdugaliyev.ru/proj/medcalc/sf36>). КЖ исследовано у 23 человек, имеющих дефекты верхней и нижней челюсти (2, 3, 4 п/гр.), из них 10 чел. – основная и 13 чел. – группа сравнения. Статистическая обработка исходного уровня признаков компонентов здоровья в сравниваемых группах проведена с использованием U-критерий Манна-Уитни; статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). До ортопедического лечения были отмечены невысокие показатели КЖ в обеих группах, особенно по шкалам психологического компонента здоровья обследуемых. В отдаленные сроки после ортопедического лечения наблюдалось достоверное улучшение всех показателей физического и психологического компонентов здоровья в обеих группах. Тем не менее, более высокие значения по всем шкалам отмечены в основной группе: физический компонент - с $43,127 \pm 0,946$ до $54,911 \pm 0,584$, а в группе сравнения - с $42,785 \pm 0,530$ до $53,448 \pm 0,585$. При этом имеется тенденция к более благоприятным показателям в основной группе. Психологический компонент в основной группе улучшился - с $20,095 \pm 1,724$ до $53,265 \pm 0,994$, а в группе сравнения - с $16,640 \pm 0,617$ до $46,512 \pm 0,815$. При этом, в основной группе это было достоверно выше (рисунок 26).

Опросник MOS SF-36, являясь неспецифическим, используется для контроля влияния результатов лечения на КЖ пациентов. С целью оценки клинически важных специфических симптомов при наличии ПДЧК, нами был предложен опросник «Способ оценки качества жизни у пациентов с дефектами челюстных костей» (удостоверение на рац. предложение № 2683 от 29.10.2015г.), разработанный на основе валидизированной анкеты (патент РФ на изобретение №2406440). Анкетирование прошли 16 чел., имевших дефекты обеих челюстей

(2, 3, 4 п/гр.), из них 7 чел. – основная и 9 чел. – группа сравнения. В отдаленные сроки (12 месяцев) оценка КЖ проведена у 7 чел. основной и 8 чел. - группы сравнения.

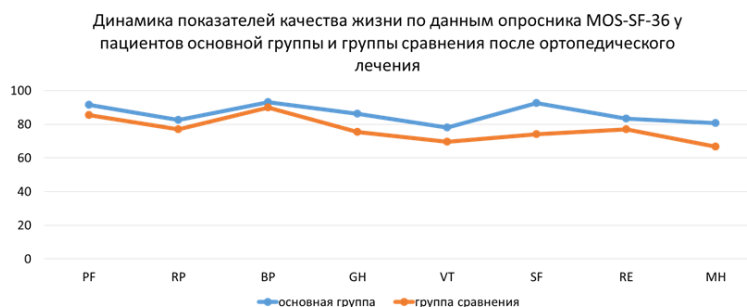


Рисунок 26 - Динамика показателей качества жизни по данным опросника MOS-SF-36 в обследуемых группах пациентов после ортопедического лечения

До лечения в основной группе наблюдений 30,0% оценили свой уровень жизни как «удовлетворительный», 55,0% - как «низкий»; в группе сравнения - 25,4% пациентов отметили качество жизни «удовлетворительно», а 53,0% - «низкое». Средний показатель оценочного критерия до ортопедического лечения в основной группе составил $60,70 \pm 4,29$ балла, а в группе сравнения - $59,75 \pm 4,39$ балла, соответствуя низкому уровню жизни.

В отдаленные сроки после проведенного ортопедического лечения пациенты основной группы отметили улучшение своего КЖ до «нормального» в 75% случаев, а в 25% - до «удовлетворительного». В группе сравнения 45,4% пациентов определили по сумме баллов «нормальное» КЖ, а в 54,6% – «удовлетворительное». Средний оценочный критерий КЖ пациентов в основной группе составил $22,0 \pm 1,60$ балла, что соответствует «нормальному» уровню жизни, а в группе сравнения - $30,70 \pm 2,16$ баллов - как «удовлетворительный». Таким образом, резюмируя результаты исследования можно говорить об улучшении КЖ в обеих группах пациентов после ортопедического лечения. Тем не менее, с позиций функционально-физиологического подхода, по разработанному алгоритму ведения данной категории пациентов, более выраженный диапазон изменений показателей, по результатам отдаленного анкетирования, показала основная группа лиц, которым на этапе ортопедического лечения применялись модифицированные и разработанные авторские методики, конструкции сложно-челюстных протезов и аппаратов (рисунок 27).

Таким образом, функционально-физиологический подход на этапе ортопедического лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей при использовании предложенного алгоритма в режиме мониторинга и применении предложенных и модифицированных конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов позволяет значительно улучшить качество жизни пострадавших.

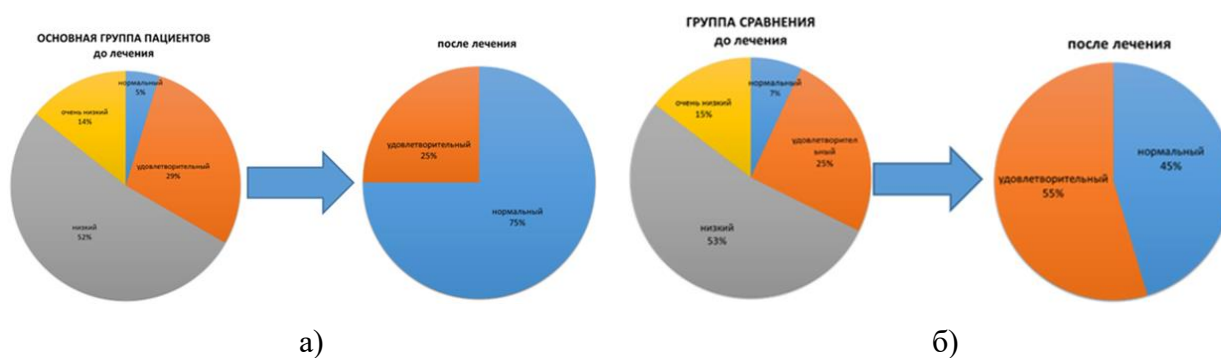


Рисунок 27 - Диаграмма оценки качества жизни пациентов до и после лечения: а) в основной группе; б) в группе сравнения

ВЫВОДЫ

1. Полученный по разработанной технологии наноструктурированный диоксид титана в форме анатаза не препятствует процессу остеоинтеграции и не вызывает патологических изменений в области контакта с костной тканью, обладает свойствами ингибирования образования микробной пленки, снижая риск развития воспалительных осложнений со стороны костной ткани при реконструктивном хирургическом лечении и операции дентальной имплантации.
2. Введение в состав полиамида Vertex ThermoSens наноразмерного диоксида титана (до 1 мас.%) улучшает прочностные характеристики конструкционного материала, увеличивая максимальное напряжение на 8,4%, модуля Юнга на 7,2%, соответствует требованиям ISO 1567:1999 Dentistry - Denture base polymers и ГОСТ 31571-2012, предъявляемым к базисным материалам, и может быть использован для изготовления упрочненных, облегченных и эстетичных сложно-челюстных протезов при ортопедическом лечении пациентов с приобретенными дефектами верхней и нижней челюсти.
3. При внутримышечном введении образцов диоксида титана с поверхностной обработкой его варнерином в различных концентрациях выявлен дозозависимый эффект: при использовании варнерина в дозе 60 мг/мл, обнаруженный комплекс защитно-приспособительных реакций, свидетельствует об адекватном реагировании крыс 5-й группы на внешний раздражитель с полным восстановлением функционального и морфологического гомеостаза к 28 дню опыта; нарушения на органно-тканевом уровне у самцов 4-й группы, сохраняющиеся до конца экспериментального наблюдения, суммарно отображали степень напряжения защитных механизмов организма, повлиявший на снижение адаптационных возможностей и устойчивости животных к повреждающему фактору – TiO₂ нано с токсической концентрацией варнерина 120 мг/мл.

4. При изготовлении образцов TiO₂ nano общая площадь их увеличивается в силу создания высокоразвитой поверхности, что способствовало при внутримышечной имплантации образованию соединительнотканной капсулы вокруг инородного материала, структурно упрочненной за счет фиксации в порах имплантата соединительнотканых структур, включая тонкие коллагеновые волокна.
5. Проведенные доклинические морфологические исследования свидетельствуют о высокой степени биосовместимости тканей лабораторных животных (крыс) с наноструктурированным диоксидом титана. При имплантации его в костную ткань нижней челюсти морских свинок процессы остеогенеза протекают в ней более эффективно, чем при введении титана.
6. Совокупное использование низкомолекулярного катионного пептида варнерина в оптимальной дозировке - 60 мг/мл и исследованных материалов, полученных на основе наноструктурированного диоксида титана, усиливает их совместный антибактериальный эффект, а их применение на этапах ортопедической реабилитации и хирургического реконструктивного лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами верхней и нижней челюсти, способствует ингибированию образования микробной пленки на конструкционном материале.
7. Структурно-функциональные нарушения ЧЛЮ у пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей сопровождаются и осложняются неблагоприятным стоматологическим статусом. Наибольшая потребность в предварительной хирургической (62,3%) и терапевтической подготовке (54,7%) в общей структуре нуждающихся, преобладает необходимость изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов в предоперационном периоде (25,3%); в 11,2% требуется ортопедическое лечение переломов челюстных костей, посредством аппаратов и шин. Лечебно-диагностический алгоритм маршрутизации таких пациентов по проведению дополнительных методов обследования определяет оптимальную тактику их ортопедического лечения, с учетом поврежденного звеньев челюстно-лицевой области, что позволяет улучшить качество лечения и жизни данной категории больных.
8. Предложенные и модифицированные рациональные конструкции сложно-челюстных протезов и аппаратов разработаны с позиции функционально-физиологического подхода. Методом конечных элементов биомеханически обоснована рациональность применения сложно-челюстного протеза на верхнюю челюсть из модифицированного наноразмерным диоксидом титана полиамидного материала Vertex ThermoSens, что позволяет конструировать безметалловые, упрочненные и облегченные сложно-челюстные протезы с

физиологичным распределением нагрузки на ткани протезного ложа и опорные зубы и с восполнением эстетических параметров.

9. Клиническая эффективность разработанных и модифицированных ортопедических конструкций для лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей, с позиции функционально-физиологического подхода, и применением предложенного алгоритма параклинических методов исследований, улучшает качество лечения, подтвержденное их клинической эффективностью, разработанным опросником оценки качества жизни в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Доклинические экспериментально-лабораторные исследования разработанных конструкционных материалов и покрытий на основе наноструктурированного диоксида титана, низкомолекулярного катионного пептида варнерина позволяют рекомендовать их для клинических исследований при оформлении соответствующих документов.

2. Совместное обсуждение ортопеда-стоматолога с хирургом-стоматологом тактики ведения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей позволит оптимально спланировать этапы лечения и снизить количество возможных осложнений в комплексной специализированной помощи пациентам в пред- и послеоперационном периоде.

3. Рекомендовано применение разработанного алгоритма параклинических методов обследования пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей для определения оптимальной тактики ведения и мониторинга проводимого лечения.

4. Необходим дифференцированный подход при выборе конструкционного материала для изготовления сложно-челюстных протезов, аппаратов с учетом топографии дефектов и индивидуальных особенностей пациента.

5. Рекомендовано придерживаться функционально-физиологического подхода на ортопедическом этапе лечения пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей с использованием разработанных и модифицированных методик, способов и рациональных конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов, что способствует улучшению качества лечения.

6. При изготовлении сложно-челюстных протезов материалом выбора является полиамид Vertex ThermoSens, обладающий выгодными физико-механическими и эстетико-функциональными свойствами, не препятствующий при необходимости проведению лучевой терапии у пациентов при наличии у них онкологического заболевания ЧЛЮ.

7. Рекомендовано использование опросников для оценки качества жизни у пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей до и после ортопедического

лечения для оценки его эффективности и индивидуализированной оценки клинического состояния зубочелюстной системы, физического функционирования, психоэмоционального состояния, социального функционирования, ожидания от предстоящего протезирования и влияния на жизнь респондента результатов ортопедического лечения.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шулятникова, О.А. Биомеханический анализ кламмерной системы фиксации протеза-обтуратора / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников, Л.Е. Леонова, В.А. Лохов, А.Ф. Шулятьев, Л.А. Мозговая // Российский журнал биомеханики. – 2017. - №3(21). - С. 232-238 (из перечня ВАК).

2. Шулятникова, О.А. Биомеханический анализ пострезекционного протеза-обтуратора, изготовленного из полиамида, армированного наноструктурированным диоксидом титана / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников, В.А. Лохов, А.Ф. Шулятьев // Российский журнал биомеханики. – 2016. - №4(20). - С. 326-332 (из перечня ВАК).

3. Рогожников, А.Г. Воздействие микробных пленок *Staphylococcus epidermidis atcc 29887* на поверхность диоксида циркония. Экспериментальное исследование. / А.Г. Рогожников, Г.И. Рогожников, С.Е. Порозова, В.П. Коробов, Л.М. Лемкина, О.А. Шулятникова, А.А. Гуров, И.А. Морозов // Российский стоматологический журнал. - 2014. - № 5. - С.10-14 (из перечня ВАК).

4. Шулятникова О.А. Оптимизация ортопедического этапа лечения в комплексной специализированной помощи пациентам с дефектами челюстно-лицевой области / О.А. Шулятникова // Российский стоматологический журнал. - 2016. - №2. - С. 94-98 (из перечня ВАК).

5. Рогожников, Г.И. Рационализация конструкционного материала пострезекционного протеза-обтуратора на верхнюю челюсть / Г.И. Рогожников, О.А. Шулятникова, С.Е. Порозова // Российский стоматологический журнал. - 2017. - №1. - С. 41-45 (из перечня ВАК).

6. Рогожников, А.Г. Экспериментальное исследование возможности ингибирования образования биопленки *Staphylococcus epidermidis atcc 29887* на поверхности новых имплантационных материалов / А.Г. Рогожников, Г.И. Рогожников, В.П. Коробов, Л.М. Лемкина, С.Е. Порозова, О.А. Шулятникова, Гуров А.А., Морозов И.А. // Российский вестник дентальной имплантологии. - 2014. - № 2. - С.7-13 (из перечня ВАК).

7. Шулятникова, О.А. Оценка показателей лейкоцитарной формулы периферической крови животных при внутримышечной имплантации образцов наномодифицированного диоксида титана с поверхностной обработкой пептидом варнерином (экспериментально-лабораторное исследование) / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников, С.Е. Порозова // Российский вестник дентальной имплантологии. - 2016. - №. 2. - С. 4-10 (из перечня ВАК).

8. Шулятникова, О.А. Биомеханическое обоснование возможности использования полиамидного конструкционного материала для изготовления сложно-челюстных протезов / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников, Л.Е. Леонова, А.Г. Рогожников // Проблемы стоматологии. - 2017. - № 3(13). - С. 85-90 (из перечня ВАК).

9. Шулятникова, О.А. Перспективы и возможности применения низкомолекулярного катионного пептида варнерина в практической деятельности врача-стоматолога

(экспериментально-клинической исследование) / Шулятникова О.А., Рогожников Г.И., Рогожников А.Г. // Проблемы стоматологии. - 2017(13). - № 2. - С. 70-75 (из перечня ВАК).

10. Рогожников, Г.И. Экспериментально-лабораторное исследование образования микробной пленки *Staphylococcus epidermidis* 33 на полимерном стоматологическом материале с введенным в его состав наноразмерным диоксидом титана / Г.И. Рогожников, О.А. Шулятникова, В.П. Коробов, Л.М. Лемкина // Проблемы стоматологии. - 2017. - № 1. - С. 41-45 (из перечня ВАК).

11. Шулятникова, О.А. Экспериментальное исследование физико-механических характеристик полимерного базисного материала при введении в его состав наноструктурированного диоксида титана / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников, С.Е. Порозова, А.Г. Рогожников, Н.С. Белоногов, А.В. Биккулова // Проблемы стоматологии. - 2017. - № 1. - С. 46-50 (из перечня ВАК).

12. Шулятникова, О.А. Экспериментально-лабораторное исследование показателей периферической крови животных при внутримышечной имплантации опытных образцов наномодифицированного диоксида титана / О.А. Шулятникова, П.В. Косарева, Г.И. Рогожников, С.Е. Порозова, П.А. Горячев // Проблемы стоматологии. - 2016. - №4(12). - С. 61-66 (из перечня ВАК).

13. Шулятникова, О.А. Способ ингибирования микробной пленки *Staphylococcus epidermidis* 33 на поверхности диоксида титана с наномодифицированной поверхностью / О.А. Шулятникова, С.Е. Порозова, В.П. Коробов, А.М. Ханов, Г.И. Рогожников, Л.М. Лемкина, А.А. Гуров, В.О. Гридина // Проблемы стоматологии. - 2016. - № 3(12). - С. 57-63 (из перечня ВАК).

14. Шулятникова, О.А. Влияние низкомолекулярного катионного пептида варнерина на показатели периферической крови экспериментальных животных (экспериментально-лабораторное исследование) / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников, П.В. Косарева, Т.А. Даймонд, И.В. Кумаланина, А.Г. Рогожников // Уральский медицинский журнал. - 2017. - № 4(148). - С. 150-154 (из перечня ВАК).

15. Шулятникова, О.А., Рогожников Г.И. Морфологическое исследование органов и тканей экспериментальных животных при внутримышечной имплантации диоксидтитановых образцов с наноструктурированной поверхностью (экспериментально-лабораторное исследование) / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников // Уральский медицинский журнал. - 2017. - № 3(147). - С. 63-67 (из перечня ВАК).

16. Шулятникова, О.А. Морфологические характеристики костной ткани экспериментальных животных при внутрикостной имплантации титановых образцов с поверхностной обработкой наномодифицированным диоксидом титана (экспериментально-лабораторное исследование) / О.А. Шулятникова, П.В. Косарева, Г.И. Рогожников, С.В. Порозова // Уральский медицинский журнал. - 2017. - № 1 (145). - С. 120-124 (из перечня ВАК).

17. Шулятникова, О.А. Ингибирование образования микробной пленки при наноструктурировании поверхности конструкционного материала / О.А. Шулятникова, С.Е. Порозова, В.П. Коробов, А.М. Ханов, Г.И. Рогожников, Л.М. Лемкина, А.А. Гуров // Уральский медицинский журнал. - 2016. - № 7 (140). - С. 20-24 (из перечня ВАК).

18. Рогожников, А.Г. Предупреждение образования биопленки на поверхности инновационных материалов для дентальной имплантации (экспериментально-лабораторное исследование) / А.Г. Рогожников, О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников // XXI Международная научная конференция «Онкология-XXI век». VII Итало-российская конференция по онкологии и эндокринной хирургии. Сборник статей. Тбилиси (Грузия). - 2017. - С. 175-179.

19. Шулятникова, О.А. Анализ ортопедического этапа лечения пациентов с переломами, приобретенными дефектами и деформациями челюстно-лицевой области в комплексной специализированной помощи / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников О.О., Осипова // XXI Международная научная конференция «Онкология-XXI век». VII Итало-российская конференция по онкологии и эндокринной хирургии. Сборник статей. - Тбилиси (Грузия). - 2017. - С. 202-206.

20. Шулятникова, О.А. Инновационные лазерные технологии на этапе подготовки к ортопедическому лечению пациентов с рубцовыми деформациями мягких тканей челюстно-лицевой области / О.А. Шулятникова, М.С. Королева, Г.И. Рогожников // XX Международная научная конференция «Онкология - XXI век», VI Итало-российская научная конференция по онкологии и эндокринной хирургии. XX Международная научная конференция «Здоровье нации – XXI век». Сборник статей. – Дагомыс(Россия). - 2016. - С. 196-200.

21. Рогожников, Г.И. Комплексное специализированное лечение больных с дефектами челюстно-лицевой области / Г.И. Рогожников, Р.А. Летягина, О.А. Шулятникова, С.В. Мозговая, М.В. Мартюшева, И.В. Уразова // XVIII Международная научная конференция «Онкология - XXI век». Сборник статей. – Брюссель(Бельгия). - 2014. - С.152-156.

22. Рогожников, А.Г. Инновационные технологии в повседневной практике ортопедической стоматологии / А.Г. Рогожников, О.А. Шулятникова // XI Всероссийский конгресс «Стоматология большого Урала на рубеже веков. К 100-летию Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера». Сборник статей. – Пермь. – 2015. – С. 47-54.

23. Шулятникова, О.А. Возможности применения пептида варнерина для профилактики и лечения воспалительных явлений полости рта на этапе ортопедического лечения пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области / О.А. Шулятникова, А.Г. Рогожников, В.П. Коробов, Л.М. Лемкина // XI Всероссийский конгресс «Стоматология большого Урала на рубеже веков. К 100-летию Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера». Сборник статей. – Пермь. – 2015. – С. 54-58.

24. Рогожников, Г.И. Анализ ортопедической подготовки пациентов с приобретенной и врожденной патологией челюстно-лицевой области / Г.И. Рогожников, О.А. Шулятникова, Р.А. Летягина, М.В. Мартюшева // VII Международная научно-практическая конференция «Стоматология славянских государств». Сборник статей. – 2014. – Белгород. - С. 319-322.

25. Летягина, Р.А. Ортопедическая реабилитация пациентов после удаления части верхней челюсти по поводу новообразования / Летягина Р.А., Шулятникова О.А. // XIX Международная научная конференция «Онкология - XXI век». Сборник статей. - Светлогорск (Россия). - 2015. - С.194-199.

26. Летягина, Р.А. Ортопедический этап комплексного специализированного лечения пациентов с травматическими, и воспалительными и опухолевыми заболеваниями челюстно-лицевой области // Р.А. Летягина, О.А. Шулятникова, М.В. Мартюшева, И.В. Уразова // Научно-практическая конференция с международным участием «Паринские чтения 2014». Сборник трудов. – Минск (Беларусь). - 2014. - С. 332-334.

27. Шулятникова, О.А. Применение лазера на подготовительном этапе к сложно-челюстному протезированию пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области при наличии рубцовых изменений мягких тканей / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников // XXI международная научная конференция «Здоровье семьи-XXI век». Сборник материалов. Кельн (Германия). - 2017(44). – 29.04 – 05.05. - С. 210-214. – режим доступа: [http://fh-21.perm.ru/download/2017%20\(44\).pdf](http://fh-21.perm.ru/download/2017%20(44).pdf)

28. Шулятникова, О.А. Пептид варнерин как способ ингибирования образования бактериальных пленок на инновационных конструкционных материалах / О.А. Шулятникова, В.П. Коробов, Л.М. Лемкина, Г.И. Рогожников // Национальный конгресс с международным участием «Паринские чтения 2016». Сборник трудов. – Минск(Беларусь) - 2016. - С. 115-118.

29. Шулятникова, О.А. Метод интерференционного акустического микротравмирования тканей как подготовительный этап к ортопедической реабилитации пациентов с рубцово-измененными мягкими тканями челюстно-лицевой области / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников, М.С. Королева // Национальный конгресс с международным участием «Паринские чтения 2016». Сборник трудов. – Минск (Беларусь). - 2016. - С. 225-227.

30. Гуров, А.А. Изучение покрытия из анатаза на поверхности рутила / А.А. Гуров, О.А. Шулятникова, О.Ю. Каменщиков // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Сборник тезисов докладов. – Екатеринбург (Россия). – 2016, Т. 2а. - С. 263.

31. Гуров, А. А. Антибактериальные покрытия на основе наноструктурированного диоксида титана / А.А. Гуров, С. Е. Порозова, А. М. Ханов, О. Ю. Каменщиков, О. А. Шулятникова // От наноструктур, наноматериалов и нанотехнологий к наноиндустрии : шестая Международная конференция. Ижевск : Изд-во ИжГТУ им. М. Т. Калашникова, 2017. - С. 42-43.

32. Гуров, А.А. Способ модифицирования поверхности дентальных имплантатов / А.А. Гуров, С.Е. Порозова, А.Г. Рогожников, О.А. Шулятникова // Официальный бюллетень. Изобретения, полезные модели. - 2017. - № 26. - Изобретение 2630578.

33. Шулятникова О.А. Пострезекционный протез-обтуратор для верхней челюсти / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников, С.Е. Порозова, В.А. Лохов, В.Н. Олесова, А.А. Гуров // Официальный бюллетень. Изобретения, полезные модели. - 2017. - № 20. - Изобретение 172668.

34. Шулятникова О.А. Способ изготовления армированного базиса съёмного протеза / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников, С.Е. Порозова, В.О. Гридина // Официальный бюллетень. Изобретения, полезные модели. - 2017. - № 26. - Изобретение 2631050.

35. Шулятникова, О.А. Способ профилактики и лечения послеоперационного воспаления полости рта / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников, В.П. Коробов, А.Г. Рогожников, Л.М. Лемкина // Официальный бюллетень. Изобретения, полезные модели. - 2016. - № 11. - Изобретение 2582228.

36. Рогожников, Г.И. Капша для лечения парафункции жевательных мышц / Г.И. Рогожников, В.О. Гридина, О.А. Шулятникова, Р.А. Летягина // Официальный бюллетень. Изобретения, полезные модели. – 2015. - № 22. - Полезная модель 153858.

37. Шулятникова, О.А. Дентальный имплантат / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников, С.Е. Порозова, В.П. Коробов, А.Г. Рогожников, Л.М. Лемкина // Официальный бюллетень. Изобретения, полезные модели. – 2015. - № 22. - Полезная модель 153902.

38. Шулятникова, О.А. Окклюзионная шина для фиксации отломков челюсти / О.А. Шулятникова, Р.А. Летягина, А.Г. Рогожников // Официальный бюллетень. Изобретения, полезные модели. - 2014. - № 36. - Полезная модель 149291.

39. Четвертных В.А., Рогожников Г.И., Асташина Н.Б., Шулятникова О.А. Морфологические аспекты реакции тканей при использовании биоинертных конструкционных материалов в условиях патологии зубочелюстной системы. Глава II. - М.: Медицинская книга. - 2014. - 43-58 с.

40. Рогожников Г.И., Шулятникова О.А., Няшина Ю.И. и др. Биомеханические аспекты ортопедического лечения пациентов с патологией зубочелюстной системы. Глава II. Пермь. - 2013. – 20-39 с.

Сведения об имеющихся изобретениях, патентах:

1. Шулятникова, О.А. Способ профилактики и лечения послеоперационного воспаления полости рта / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников, В.П. Коробов, А.Г. Рогожников, Л.М. Лемкина // Патент на изобретение РФ № 2582228. – 30.03.2016.

2. Рогожников, Г.И. Каппа для лечения парафункции жевательных мышц / Г.И. Рогожников, В.О. Гридина, О.А. Шулятникова, Р.А. Летягина // Патент на полезную модель №153858. – 09.07.2015.

3. Шулятникова, О.А. Дентальный имплантат / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников, С.Е. Порозова, В.П. Коробов, А.Г. Рогожников, Л.М. Лемкина // Патент на полезную модель РФ №153902. – 10.07.2015.

4. Шулятникова, О.А. Окклюзионная шина для фиксации отломков челюсти / О.А. Шулятникова, Р.А. Летягина, А.Г. Рогожников // Патент на полезную модель РФ №149291. – 28.11.2014.

5. Гуров, А.А. Способ модифицирования поверхности титановых имплантатов / А.А. Гуров, С.Е. Порозова, А.Г. Рогожников, О.А. Шулятникова // Патент РФ на изобретение №2630578. – 11.09.2017.

6. Шулятникова, О.А. Способ изготовления армированного съёмного протеза / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников, С.Е. Порозова, В.О. Гридина // Патент на изобретение РФ №2631050. - 15.09.2017.

7. Шулятникова, О.А. Пострезекционный протез-обтуратор для верхней челюсти / О.А. Шулятникова, Г.И. Рогожников, С.Е. Порозова, В.А. Лохов, В.Н. Олесова, А.А. Гуров // Патент РФ на полезную модель РФ №172668. - 18.07.2017.

Рационализаторские предложения

1. Шулятникова, О.А. Модификация шины Ванкевич / О.А. Шулятникова, Р.А. Летягина, О.О. Осипова // Рационализаторское предложение. - 28.03.2017. - № 2727.

2. Шулятникова, О.А. Модификация конструкции паяной назубной шины с зацепными крючками / О.А. Шулятникова, Р.А. Летягина, О.О. Кривощекова // Рационализаторское предложение. - 12.04.2016. - № 2693.

3. Шулятникова, О.А. Способ оценки качества жизни у пациентов с дефектами челюстно-лицевой области / О.А. Шулятникова, Г.И.Рогожников, Р.А. Летягина // Рационализаторское предложение. - 29.10.2015. - № 2683.

4. Шулятникова, О.А. Двухчелюстная окклюзионная шина для фиксации отломков нижней челюсти / Р.А. Летягина, О.А. Шулятникова, О.О. Кривощекова // Рационализаторское предложение. 13.01.2015. - № 2667.

5. Шулятникова, О.А. Модификация методики снятия функционального слепка для изготовления сложно-челюстного протеза при наличии дефекта верхней челюсти / Р.А. Летягина, О.А. Шулятникова, О.О. Кривощекова // Рационализаторское предложение 11.11.2014. - № 2661.

6. Шулятникова, О.А. Модификация шин Порты или Лимберга при лечении переломов нижней челюсти при полном отсутствии зубов / Р.А. Летягина, О.А. Шулятникова, А.В. Ольшанская // Рационализаторское предложение. - 17.04.2014. - № 2649.

Подписано в печать _____.2017. Формат 60×90/16
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman, ____ п.л.

Печать цифровая.

Тираж ____ экз. Заказ № _____

Отпечатано в типографии _____

614000, г. Пермь, ул. _____, д. _____

тел. (342) _____