Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Донецкий государственный
медицинский университет имени М. Горького»
Министерство здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Шабанов Олег Викторович

Клинико-патогенетическое обоснование выбора оптимального уровня препарирования корневого канала в зубах с хроническим периодонтитом

3.1.7. – Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Педорец Александр Петрович

Донецк – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ **4**

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ **14**

1.1. Роль провоспалительных интерлейкинов (IL-1β и TNF-α) в патогенезе хронического периодонтита **14**

1.2. Связь клинических, рентгенологических и патоморфологических проявлений хронического периодонтита с содержанием IL-1β и TNF-α в периапикальномэкссудате **25**

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ **43**

2.1. Клинические методы исследования **43**

2.1.1. Объект исследования **43**

2.1.2. Методика эндодонтического лечения **44**

2.1.3. Определение размеров очага периапикальной деструкции **46**

2.1.4. Методика определения состояния апикального отверстия **47**

2.1.5. Метод определения апикальных границ инструментальной обработки и пломбирования в зависимости от состояния апикальной констрикции зуба **49**

2.1.6. Методика получения периапикального экссудата **49**

2.2. Иммунологическое исследование **50**

2.2.1. Методика определения содержания интерлейкина 1 бета (IL-1ß) и тумор некротического фактора альфа (TNF-α) в экссудате периапикальных тканей **50**

2.3. Экспериментальные исследования **51**

2.3.1. Воспроизведение экспериментального периодонтита **51**

2.3.2. Методика лечения экспериментального периодонтита **52**

2.4. Патогистологическое исследование периапикальных тканей **53**

2.5. Статистические методы исследования **55**

ГЛАВА 3. СВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ IL-1ß И TNF-α С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА **57**

3.1. Связь содержания IL-1ß и TNF-α с клиническими проявлениями апикального периодонтита **58**

3.2. Связь содержания IL-1ß и TNF-α с размерами очагов периапикальной деструкции **64**

3.3. Связь содержания IL-1ß и TNF-α с состоянием апикальной констрикции **74**

ГЛАВА 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ, ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА В ЗУБАХ У СОБАК С СОХРАНЕННЫМ И ИСКУССТВЕННО РАЗРУШЕННЫМ АПИКАЛЬНЫМ ОТВЕРСТИЕМ **86**

4.1. Содержание провоспалительных интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате корневых каналов зубов с экспериментальным периодонтитом **86**
4.2. Патоморфологические проявления экспериментального периодонтита и их связь с содержанием провоспалительных интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате периапикальных тканей **94**
4.3. Изменение содержанияя IL-1ß в экссудате корневых каналов на этапах эндодонтического лечения корневых каналов **101**
ГЛАВА 5. СВЯЗЬ ИСХОДОВ ЭНДОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АПИКАЛЬНЫХ ПЕРИОДОНТИТОВ С СОДЕРЖАНИЕМ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В ЭКССУДАТЕ КОРНЕВОГО КАНАЛА **109**
5.1 Характер связи исходов эндодонтического лечения симптоматических и асимптоматических апикальных периодонтитов с содержанием IL-1ß в экссудате корневого канала **111**
5.2 Исходы эндодонтического лечения хронического периодонтита с большими и малыми очагами деструкции и их связь с содержанием IL-1ß в экссудате периапикальных тканей **115**
5.3 Исходы эндодонтического лечения хронического периодонтита зубов с различным состоянием апикальной констрикции и их связь с содержанием IL-1ß в экссудате корневого канала **118**
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ **128**
ВЫВОДЫ **140**
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ **143**
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ **144**
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ **145**

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

Апикальный периодонтит является следствием эндодонтической инфекции и проявляет себя как защитный ответ периапикальных тканей на микробы системы корневого канала [116,121,133]. Заболевание рассматривается как динамическое взаимодействие между микробным фактором и защитными механизмами на границе между инфицированной системой корневого канала и тканями периодонта, что проявляется в локальном воспалении, резорбции твердых тканей, разрушении других периапикальных тканей и, в конечном итоге, формированию различных гистопатологических категорий апикальных периодонтитов [107,141,143]. Лечение апикальных периодонтитов как заболевания, связанного с инфекцией корневого канала, состоит из удаления микробов и предупреждения реинфицирования путем пломбирования корневого канала. Существенный прогресс, достигнутый в разработке методик инструментальной обработки корневого канала, лекарственных препаратов, однако, не сопровождался повышением эффективности эндодонтического лечения. Большинство неудач эндодонтического лечения современные авторы [20,21,22,30,42,121] связывают с лечебными процедурами, главным образом технической природы, не приводящими к удовлетворительным стандартам контроля и элиминации инфекции. Однако даже когда наивысшие стандарты и тщательное следование современным протоколам соблюдаются, неудачи эндодонтического лечения продолжают встречаться. Поскольку после классических работ Kakehashi [152] было установлено, что единственной причиной возникновения и персистирования апикального периодонтита являются микроорганизмы системы корневого канала, причины неудач лечения связывают с продолжением персистирования микробов в сложной системе корневого канала, включая латеральные, дополнительные каналы, микротрубочки и, в последнее время, наличием экстрарадикулярной инфекции

на наружной поверхности апикальной части корня зуба, недоступной для хемоинструментальной обработки.

Периапикальное воспаление представляет собой локальный иммунный ответ на инфекцию пульпы и может рассматриваться как линия защиты, целью которой является локализация инфекции в пределах системы корневого канала (Stashenko P. et al. 2020) [205] и недопущению ее распространения в перипапикальные ткани. Это показывает, что патологическое влияние инфекции обеспечивается путем вовлечения различных клеток (нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов), метаболитов, эффекторных молекул, гуморальных антител и межклеточных медиаторов через образование медиаторов воспалительного ответа.

Апикальный периодонтит возникает как первично хронический воспалительный ответ на микробные антигены с формированием хронического гранулематозного воспаления в ответ на продукты жизнедеятельности облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов и в первую очередь эндотоксинов [61,116,121,211]. Интерлейкин 1 (IL-1) и тумор некротический фактор альфа (TNF-α) рассматриваются как ключевые медиаторы различных иммунологических и воспалительных процессов, более того, они являются одними из факторов, стимулирующих костную резорбцию.

Интерлейкин 1β (IL-1β), интерлейкин 1α (IL-1α), тумор некротический фактор-α (TNF-α) являются водорастворимыми медиаторами и освобождаются из иммунокомпетентных клеток при воспалительном процессе.

Экссудат корневого канала является продуктом воспалительного ответа, который содержит эти медиаторы, связанные с этим ответом (Safavi & Rossomando 1991, Matsuo et al. 1994, Takayama et al. 1996). Нам удалось найти крайне мало сообщений, пытающихся связать содержание цитокинов в экссудате корневого канала, с исходными клиническими данными. Связь содержания интерлейкинов с клиническими проявлениями апикального периодонтита с размерами очагов деструкции была противоречивой [75,79,118,136], а связь содержания IL-1ß и TNF-α в экссудате периапикальных

тканей с состоянием АК в современной литературе не была отражена. Также в литературе отсутствует информация, связывающая содержание интерлейкинов с исходами эндодонтического лечения. В связи с этим представляется интересным изучить содержание интерлейкинов в экссудате корневых каналов в зубах с различными клиническими симптомами апикального периодонтита и оценить их значение в исходах эндодонтического лечения.

Связь работы с научными программами, планами, темами.

Диссертационная работа является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры терапевтической стоматологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького «Клинико-морфологическое обоснование дифференцированного подхода к лечению деструктивных заболеваний апикального и маргинального пародонта» (№0106 U 010872, шифр УН 10.07.02).

Аспирант является исполнителем отдельных фрагментов вышеуказанной темы**.**

Цель исследования.

Повысить эффективность лечения апикального периодонтита путем патогенетического обоснования оптимальных апикальных пределов препарирования корневого канала на основании изучения характера связи клинических, рентгенологических и патоморфологических проявлений апикального периодонтита с содержанием провоспалительных цитокинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате корневого канала.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Изучить содержание IL-1ß и TNF-α в экссудате корневых каналов в зубах с рентгенологически подтвержденным наличием апикальных поражений.

2. Выявить характер связи содержания интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) в корневом экссудате в зубах в зависимости от клинического течения, размеров очагов деструкции и состояния апикальной констрикции.

3. Изучить в эксперименте характер связи содержания провоспалительных цитокинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате корневого канала на стадиях развития апикального периодонтита с патоморфологическими и рентгенологическими проявлениями в зубах с сохраненным и искуссвенно расширенным апикальным отверстием.

4. Изучить в эксперименте динамику изменения содержания интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) до и после внутриканального медикаментозного лечения экспериментального периодонтита в зубах с сохраненным и искусственно расширенным апикальным отверстием.

5. В клинике проанализировать ближайшие и отдаленные результаты лечения апикального периодонтита в зависимости от исходных клинических проявлений и содержанием интерлейкина (IL-1ß) в экссудате корневого канала и оценить их значение на исходы эндодонтического лечения.

6. Обосновать оптимальные пределы апикального препарирования корневого канала в зависимости от клинических проявлений и содержания провоспалительных интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате корневого канала.

Объект исследования. Хронические периодонтиты, экспериментальный периодонтит, периапикальный экссудат, исходы эндодонтического лечения.

Предмет исследования. Содержание интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате корневого канала в зубах с апикальными периодонтитами; характер связи клинических, морфологических и рентгенологических проявлений апикального периодонтита с содержанием интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате корневого канала; связь патоморфологических изменений в периодонте при экспериментальном периодонтите с содержанием провоспалительных итерлейкинов (IL-1ß и TNF-α); динамика изменения содержания интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) в зубах с экспериментальным периодонтитом после эндодонтического лечения; динамика рентгенологических

изменений очагов деструкции в периапикальной области после эндодонтического лечения.

Методы исследования.

1. Клинические: стоматологическое обследование группы пациентов с хроническими периодонтитами (осмотр, зондирование, перкуссия, термодиагностика, определение тактильной, электронной, рентгенологической рабочей длины корневого канала).

2. Рентгенологические: прицельная внутриротовая рентгенография, компьютерная рентгенография. Динамическое наблюдение изменения очагов деструкции по данным радиовизиографии.

3. Экспериментальные: воспроизведение апикального периодонтита для патогистологического исследования периапикальных тканей и твердых тканей корня зуба до и после эндодонтического лечения.

4. Иммунологические: определение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате корневого канала.

5. Статистические: сравнение средних данных с использованием t критерия Стьюдента; многофакторный регрессионный анализ для изучения влияния взаимозависимости различных изучаемых факторов; сгруппированные по дихотомическому признаку данные проанализированы с использованием критерия Хи-квадрат; связь между цитокинами была оценена с использованием корреляционного показателя Спирмена.

Используемые средства

1. Рентген-аппарат «Trophy» , Франция.

2. Радиовизиограф «Visiodent», Франция

3. Апекс-локатор «Bingo-1020», Израиль.

4. Универсальный микроскоп Olympus SX32 с телевизионной системой соединенной с персональным компьютером.

5. Микроскоп JSM-6490 LV (Япония) с энергодисперстной приставкой INCA Penta FETx3 (OXFORD Instruments, Англия) и персональный компьютер.

6. Тест-системы «Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ» и «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», соответственно, производства АО «Вектор-БЕСТ» (Россия).

Научная новизна:

Впервые комплексно изучено содержание провоспалительных интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате корневых каналов в группах зубов в зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов (симптоматическое и асимптоматическое течение); в зависимости от размеров очагов периапикальной деструкции (малые и большие); в зависимости от состояния апикальной констрикции (сохраненная и разрушенная).

Впервые установлено, что содержание интерлейкинов в экссудате корневого канала не связано с клиническими проявлениями апикального периодонтита ($p> 0.05$) и размерами очагов деструкции ($p>0.05$).

Впервые установлена статистически значимая связь содержания интерлейкинов (IL-1ß) в экссудате корневого канала с состоянием апикальной констрикции.

Впервые установлена достоверная связь между размерами апикальной констрикции и содержанием IL-1ß в периапикальном экссудате корневого канала ($p <0,05$).

Впервые установлено, что концентрация TNF-α не коррелирует с содержанием IL-1ß и не связано с клиническим течением, размерами очагов деструкции и состоянием АК.

Впервые создана модель экспериментального периодонтита с сохраненным и искуссвенно сформированным апикальным отверстием. Показано, что в зубах с искуссвенно сформированным апикальным отверстием во всех случаях морфологически определялись признаки выраженного обострения воспалительного процесса. При этом в 50 проценте случаев воспаление носило абсцедирующий характер. В зубах с сохраненной АК в 25 проценте случаев определялось хроническое воспаление, а в 75 процентах случаев имело место воспаление легкой степени, однако не было выявлено не одного случая абсцедирования.

Впервые установлена связь между характером патоморфологических изменений в периодонте и содержанием провоспалительного IL-1ß ($p<0,05$).

Впервые показано, что исходы эндодонтического лечения апикального периодонтита при оптимальном уровне апикальных пределов препарирования не зависят от клинических симптомов и размеров очагов периапикальной деструкции.

Впервые показано, что при сохраненной АК запечатывание апикального отверстия приводит к благоприятному исходу, независимо от содержания IL-1ß в экссудате корневого канала.

Показано, что препарирование цементного канала в зубах с частично и полностью разрушенным апикальным отверстием приводит к существенному улучшению результатов эндодонтического лечения ($p<0,05$) и возникновение осложнений после окончательного пломбирования корневых каналов связано с повышенным содержанием IL-1ß в экссудате корневого канала.

Практическая значимость полученных результатов

Обоснованы показания для консервативного лечения апикальных периодонтитов в зависимости от исходных клинических проявлений апикального периодонтита. Обоснован оптимальный уровень препарирования, и пломбирования корневого канала в зубах с сохраненной и разрушенной АК.

Разработанные в процессе диссертационной работы лечебные приемы, критерии диагностики и прогноз внедрены в практическую работу врачей стоматологов терапевтического отделения №2 ЦГКБ №1 г. Донецка, а также в стоматологическом отделении университетской клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», Государственного Бюджетного учреждения Городская стоматологическая клиника №4 г. Донецка.

Основные положения работы включены в программы лекций и практических занятий кафедры стоматологии ФИПО Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» и кафедры терапевтической стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»

Личный вклад исследователя.

Диссертационная работа, является самостоятельным научным исследованием, проведенным на кафедре терапевтической стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»

Совместно с научным руководителем д.мед.н., профессором Педорцом А.П. рассмотрены актуальность, цель, задачи и методология диссертационного исследования. Автор самостоятельно провел исследования, поиск и анализ научной литературы по теме диссертации, определил современные методы исследования.

Автор самостоятельно провел обследование 76 пациентов с различными клиническими проявлениями периодонтитов, осуществил эндодонтическое лечение и обеспечил контроль на этапах лечения. Статистическую обработку и системный анализ данных, написание всех разделов работы, подготовка рисунков и иллюстраций проведено диссертантом самостоятельно.

Совместно с другим исполнителем НИР кафедры Белоус А.П. провели экспериментальные исследования. Автор самостоятельно подготовил материалы для проведения патоморфологических исследований на кафедре патологической анатомии ДОННМУ имени М.Горького (при консультативной помощи зав. кафедрой д.м.н, профессора Василенко И.В.), СЭМ (Лаборатория сканирующих микроскопических исследований Донецкого национального физико-технического института НАН Украины) и материалы для проведения

иммунологических исследований (иммуноферментный анализ для определения концентрации провоспалительных интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате периапикальных тканей в ЦНИЛ ДОННМУ имени М.Горького (при консультативной помощи д.м.н, профессора Зяблинцева С.В.).

Совместно с научным руководителем д.м.н, профессором Педорцом А.П. проведен анализ и подведение итогов результатов клинических, иммунологических и экспериментальных исследований, сформулированы научные выводы и разработаны практические рекомендации.

Все результаты диссертационного исследования отображены в научных публикациях. В научных работах, которые опубликованы по теме диссертации в соавторстве основная роль в проведении клинических, иммунологических и экспериментальных исследований, анализа и интерпретации полученных результатов, принадлежит диссертанту. Диссертантом не были использованы результаты соавторов публикаций.

Апробация результатов исследования.

Все представленные к защите данные и результаты, являются подлинными и оригинальными, получены лично соискателем. По итогам проверки первичной документации (Акт проверки первичной документации от 17 февраля 2025 г.) установлено, что по характеру выборки, материалам и методам исследования результаты являются достоверными. Основные положения диссертации были рассмотрены на III Международной конференции «НАУКА ПОБЕЖДАТЬ БОЛЕЗНЬ» (Донецк, 2019 г.), на Международной конференции «Global Science and Innovations II» (Ташкент, 2020 г.), на Международной научной конференции молодых ученых, работающих в области стоматологии, приуроченной к году науки и технологий «Стоматологическая весна в Белгороде 2021» (Белгород, 2021 г.), на V Международном медицинском форуме Донбасса «НАУКА ПОБЕЖДАТЬ… БОЛЕЗНЬ» в формате on-line (Донецк, 2021 г.), Международной научно-практической конференции Славянских государств (Белгород, 2021 г.), научно-

практической конференции с международным участием (в online режиме) «Инновационная стоматология: достижения и задачи» (Донецк, 2023 г.), межкафедральных заседаниях кафедр терапевтической, ортопедической и общей стоматологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (Донецк, 2021 г.).

Публикации.

По материалам диссертации было опубликовано 13 работ, 6 из них, которые входят в перечень основных журналов, рекомендованных ВАК, таких как: “Архив клинической и экспериментальной медицины” (Донецк, ДНР), “Университетская клиника” (Донецк, ДНР), научно-практическом журнале «Институт Стоматологии», журнале «Клиническая стоматология», 4 работы опубликовано в сборниках международных конференций (Международной конференции «Global Science and Innovations II» (Ташкент, 2020 г.), «Global Science and Innovations II» год 2019 г.), и 3 работы опубликовано в сборниках республиканских конференций.

Структура и объем диссертации.

Диссертация написана на русском языке, изложена на 168 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, анализа и подведения итогов исследования, практических рекомендаций, перечня условных сокращений, списка использованной литературы, который состоит из 222 источников. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 17 рисунками.

ГЛАВА 1
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль провоспалительных интерлейкинов (IL-1β и TNF-α) в патогенезе хронического периодонтита

Фундаментальную роль микрофлоры системы корневого канала в возникновении апикальных периодонтитов была окончательно установлена в работах Kakechashi S. [146]. Апикальные периодонтиты являются следствием эндодонтической инфекции и возникают как защитный ответ периапикальных тканей на инфекцию системы корневого канала [4,158,159]. Периапикальное воспаление представляет собой локальный иммунный ответ на инфекцию пульпы [158,178,181] и может рассматриваться как линия защиты, целью которой является локализация инфекции в переделах системы корневого канала [151,183,184,195,198,199] и недопущение ее распространения в периапикальные ткани. Это показывает, что защитная реакция организма обеспечивается путем вовлечения различных клеток (нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов), клеточных и гуморальных антител и межклеточных медиаторов, регулирующих воспалительный ответ [17,99,126,139]. Присутствие иммунокомпетентных клеток, таких как макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, плазматические клетки было пюродемонстрировано в периапикальных поражениях, подтверждая, что иммунный ответ вовлекается в патогенез заболевания [158,178,198]. IL-1α, IL-1ß, TNF-α рассматриваются как ключевые медиаторы различных иммунологических и воспалительных процессов, а также важнейшими факторами, стимулирующими костную резорбцию [75,79,158,198,214]. IL-1α, IL-1ß, TNF-α являются биохимически различными полипептидами, продуцирующимися активированными мононуклеарными клетками, которые действуют как медиаторы воспалительной реакции. Несмотря на существенные различия между IL-1α, IL-1ß, обе формы

медиаторов распознаются те же самыми поверхностными рецепторами клеток мишеней, но выполняют различные функции [79,105,118,120]. Существование двух типов IL-1 (α и ß), которые регулируют иммунный ответ, поднимает вопрос об их действительной роли в патогенезе заболевания. В экспериментальных исследованиях было показано, что в острой фазе воспаления почти все IL-1 относятся к фракции IL-1ß, подтверждающих, что IL-1ß первично действует как медиатор фазы острого ответа [80,108,156]. Можно предположить, что IL-1α и IL-1ß независимо регулируют клеточно-специфические функции. Такие цитокины, как IL-1ß и TNF-α, являются водорастворимыми медиаторами и освобождаются из иммунокомпетентных клеток при воспалительном ответе. Локальная продукция интерлейкинов была показана в периапикальных очагах [80,122,155,156]. Изучение периапикального экссудата показало, что содержание водорастворимых интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) может быть обнаружено в экссудате корневого канала [79,104,175]. Хотя периапикальное гранулематозное воспаление возникает как первичный ответ на микробную флору, патологические механизмы, которые ответственны за ее прогрессирование, остаются не до конца установленными [55,162,211]. Этот процесс является, по-своему, уникальным, потому что он не может удалить источник инфекции, в связи с тем, что после некротизации пульпы защитные механизмы не могут проявляться внутри системы корневого канала по причине отсутствия живой ткани, и организм обеспечивает защиту путем построения защитного вала вокруг порталов выхода инфекции, главным образом, апикального отверстия [183,184]. Поскольку эндодонтическая инфекция внутри корневого канала не доступна для защитных механизмов со стороны периодонта, это создает классические условия для возникновения гранулематозного типа воспалительного процесса, как крайнего проявления хронического воспаления, возникающего при невозможности полностью окружить и элиминировать источник инфекции [149,159]. Макрофаги составляют до 46 процентов из клеток периапикальной гранулемы [158] и в своем количестве превосходят число Т-лимфоцитов в периапикальной

гранулеме. В моделях на животных Kawashima et al. [152] показали, что макрофаги являются доминирующими иммунокомпетентными клетками в период развития периодонтита, которые выделяют провоспалительные цитокины (IL-1α, IL-1β, TNF-α), которые, в свою очередь, являются мощными стимуляторами лимфоцитов [93,101,121,141]. Кинетика их накопления была изучена в течение 150 дней. Было отмечено, что число макрофагов увеличивается в количестве в течение первых 10 дней, поддерживает свой уровень в течение 60 дней и постепенно уменьшается со временем. Активированные Т-лимфоциты, в свою очередь, продуцируют различные цитокины, которые угнетают активность или образование провоспалительных цитокинов, которые выделяют макрофаги. Эти биохимические механизмы поясняют уменьшение деструктивных процессов и прекращение или замедление костной резорбции с переходом в хроническую фазу воспаления. В связи с этим хроническое воспаление может оставаться бессимптомным на протяжении длительного времени без изменения рентгенологических проявлений. Однако состояние динамического равновесия в периапикальной области может нарушиться в результате воздействия различных факторов.

Наличие микроорганизмов в пространстве корневого канала и их роль в персистировании периодонтита было показано в многочисленных исследованиях [107,116,111,146]. Знания о микробной локализации и организации микроорганизмов в системе корневого канала представляет чрезвычайную важность для понимания динамики патологического процесса и организации эффективной противомикробной терапии. Микроорганизмы, присутствующие в планктонном состоянии в пространстве корневого канала, могут быть легко доступны и элиминированы с использованием эндодонтических инструментов и противомикробных препаратов во время лечения [109,111,116,118]. В тоже время, микробы, организованные в биопленку, прикрепленные к стенкам корневого канала или локализующиеся в истмусах, латеральных и добавочных каналах и дентинных трубочках, трудно подвергаются удалению и стерилизации [101,109,111,156]. Несмотря на

значительный прогресс в хемоинструментальной обработке корневого канала, в настоящее время нет надежного метода для стерилизации корневого канала [10,16,18,21,37,61]. Резидуальная флора, организованная в недоступных для инструментальной обработки участках, преимущественно представлена грамотрицательными анаэробными бактериями, приводящими к стимуляции иммунокомпетентных клеток. Клеточный ответ на микробные антигены медицируется различными процессами, включающими эффективное рекрутирование полиморфноядерных нейтрофилов в очаг бактериальной пенетрации. Защитный ответ в апикальном поражении может быть рассмотрен как сложный механизм привлечения полиморфноядерных клеток в зону, в которую бактерии и их продукты проникают из корневого канала. Полиморфноядерные лейкоциты эффективно фагоцитируют эти бактерии [28,93,99,121,163]. ПЯЛ в норме циркулируют в кровяном русле и должны получить сигнал, когда им покинуть кровяное русло, чтобы они могли достигнуть инвазирующие бактерии [93,99,121,163,175]. IL-1ß, который образуется активированными макрофагами в зоне периапикального поражения, [5,28,48,71,76,93,99,143,158] служит в качестве такого сигнала. Когда эндотелиальные клетки капилляров подвергаются воздействию IL-1ß, на их поверхности образуются молекулы прикрепления (межклеточные адгезивные молекулы) [28,48,76,93,113,121]. Полиморфноядерные клетки из кровяного русла приклеиваются к этим молекулам и, таким образом, накапливаются в зоне, где они требуются. Далее они мигрируют в ткани и двигаются в направлении бактерий согласно такому механизму, как прямое хемотаксическое перемещение [28,76,93,99,113,121]. Важно заметить, что ПЯЛ не являются постоянными клетками в апикальной ткани. Все ПЯЛ, наблюдаемые в гистологических препаратах тканей, привлекаются в очаг в процессе такой миграции. После того как ПЯЛ достигли бактерий, специфические рецепторы для третьей фракции комплемента и IgG позволяют ПЯЛ прикрепиться и обеспечить опсонизацию бактерий с последующим фагоцитозом и их уничтожением. Активация макрофагов является необходимым для локальной

продукции IL-1ß. Такая активация обеспечивается различными механизмами, включающими антигены, липолисахариды в очаге поражения. Бактерии, выходящие из корневого канала, фагоцитируются антиген представляющими клетками (макрофагами) в очаге и представляют их антиген специфическим Т-лимфоцитам. Этот сигнал вместе с IL-1ß, который также продуцируется макрофагами, вызывает активацию Т-лимфоцитов, которые секретируют много других цитокинов, включая TNF-α. Таким образом, апикальное поражение может быть представлено как комплекс механизмов, которые предназначены для поддержания одной цели: фагоцитирование и уничтожение бактерий ПЯЛ. В тоже время видно, что сигнальные молекулы на разных стадиях воспалительного процесса, направлены на выполнение различных задач: на начальном этапе, при первичном проникновении микробов, основная задача заключается в первичной реакции организма на микробную инвазию за счет активации неспецифических врожденных механизмов защиты, направленных на привлечение основных полиморфноядерных клеток. Одновременно идет активация специфических механизмов. Защитный ответ, целью которого является уничтожение бактерий, выходящих из инфицированного корневого канала, также вызывает местное повреждение в форме костной резорбции.

Костная резорбция является наиболее выраженным проявлением апикального периодонтита и является неизбежным побочным результатом этого защитного механизма. Metzger et al. [166] рассматривает это как «цену, которую платит организм, чтобы обеспечить эффективный иммунный ответ на внутриканальную инфекцию». Потеря кости, которая проявляется на рентгенограмме, служит главным индикатором наличия апикального периодонтита. Постепенное уменьшение и исчезновение костной деструкции, которое было вызвано защитным ответом, обычно используется как главный клинический показатель для мониторирования эффективности лечения апикальных периодонтитов [9,32,87,97,118,122] Среди цитокинов, которые продуцируются клетками, IL-1ß и TNF-α обладают способностью активировать локальную остеокластическую резорбцию костной ткани. IL-1ß продуцируется,

главным образом, активированными макрофагами, в то время как TNF-α продуцируется, главным образом, активированными Т-лимфоцитами. Когда эти цитокины (IL-1β и TNF-α) действуют на клетки кости, они, аналогично эндотелиальным клеткам, способствуют образованию на их поверхности сигнальных молекул (RANKL) [28,48,76,93,113,136], таким образом, способствующих созреванию преостеокластов в зрелые остеокласты и активации костной резорбции. Местная локальная резорбция приводит к расширению периапикального периодонтального пространства, которое постепенно увеличивается и, в конечном итоге, приводит к формированию очага рентгенологического просветления. Апикальная резорбция, таким образом, это побочный эффект защитного ответа организма.

Периапикальное поражение, таким образом, представляет собой защитный ответ организма, который активно препятствует распространению бактерий из корневого канала в окружающие ткани. Они обычно содержат воспалительные ткани, в которых лимфоциты, макрофаги и резидентные клетки периодонта фибробласты являются преобладающими [19,33,44,66,68,75,99]. Такие воспалительные поражения обозначаются термином гранулема. Различное число полиморфноядерных клеток может быть обнаружено в гранулеме, главным образом, вблизи апикального отверстия. Необходимо иметь ввиду, что лимфоциты, макрофаги, фибробласты являются долгоживущими клетками, а полиморфноядерные клетки, наблюдаемые в очаге периапикального поражения, рекрутируются из кровяного русла и находятся в процессе миграции в область бактериального проникновения, управляемые хемотаксическими сигналами. Продолжительность их жизни составляет 24-48 часов после покидания кровяного русла [5,44,47,48,88,93,99]. Когда полиморфноядерные клетки умирают, протеолитические энзимы их цитоплазмы освобождаются. Эти энзимы повреждают коллаген и гиалуроновую кислоту соединительнотканного матрикса. Пока содержание ПЯЛ ограничено, поврежденные ткани эффективно восстанавливаются за счет локальных макрофагов [28,48,71,93,99,121,158]. Макрофаги фагоцитируют компоненты

поврежденных тканей и остатки бактерий, таким образом, выполняя функцию очищения. Макрофаги также сигнализируют фибробластам сформировать новый коллаген и гиалуроновую кислоту, способствуя восстановлению поврежденных тканей, вызванную энзимами из мертвых полиморфноядерных клеток. В случае если большое количество полиморфноядерных клеток достигает зону поражения, возникает массивный протеолиз этих компонентов, который находится за пределами очищающей способности макрофагов в этой области. При таких условиях формируется абсцесс.

Накопленный в последние годы фактический материал показывает, что решение проблемы эндодонтического лечения зубов до настоящего времени представляет серьезные трудности. Прежде всего, это связано с отсутствием четких представлений о характере патологического процесса в периодонте на момент обследования и характере распределения микробной флоры в системе корневого канала и за его пределами. Установлено, что клинические проявления апикальных периодонтитов не всегда отражают характер патоморфологических проявлений в периапикальной области, особенно в зубах с асимптоматическими проявлениями периодонтитов [79,80,101,105,108]. Имеющиеся объективные данные, такие как, костная деструкция в периапикальной области и разрушение АК, могут быть результатом ранее возникших изменений, и не отражать характер патоморфологических изменений на момент обследования. При этом патогистологические исследования не относятся к рутинным методам и проводятся только в результате хирургических методов лечения и в экспериментальных исследованиях. В современной литературе указывается, что при наличии некроза пульпы воспалительная реакция при апикальном периодонтите приводит не только к резорбции костной ткани, но и цемента и дентина корня зуба [32,33,78,102,107]. В литературе подчеркивается, что хроническое воспаление с доминированием мононуклеарных клеток, связано со стабилизацией процесса, уменьшением резорбции костной ткани и активацией процессов репарации [19,26,28,78,104]. Обострение процесса с доминированием полиморфноядерных клеток, напротив, активирует процессы

деструкции [75,93,101,121,127]. Наличие обострения и абсцедирования является доказательством продолжающейся микробной стимуляции в перирадикулярной ткани [5,28,44,93,101,111,126]. Таким образом, клинические проявления апикальных периодонтитов не всегда связаны с характером патоморфологических проявлений в периапикальной области. В тоже время установлено, что активность макрофагов в отношении секреции различных медиаторов не является постоянной. Определенные процессы могут быть активными, в то время как другие не проявляются в данной конкретной ситуации. Имеются данные [28,93,113,121], что некоторые функции, а именно продукция IL-1ß, при хроническом течении апикального периодонтита не превышает 2-3 процента всех макрофагов, присутствующих в очаге поражения [121,135,136,158]. Выраженное разнообразие гистологических проявлений является нормой для апикальных периодонтитов. ПЯЛ обнаруживаются в различном количестве. Чаще всего они располагаются рядом с апикальным отверстием. В ряде случаев, они становятся доминирующими клетками и даже формируют абсцедирующие полости [5,32,33,66,68]. Образование абсцесса может отображать изменение динамики течения апикального периодонтита или может быть результатом острой первичной инфекции. По мере увеличения количества ПЯЛ из поверженных тканей выделяются различные соединения, в большом количестве приводя к тому, что макрофаги не могут обеспечивать очищение и стимулировать процесс тканевого восстановления [28,76,93,99,121,158]. Следовательно, постоянно существует переход от хронического течения к обострению, который, однако, не может быть определен клиническими методами, вплоть до формирования выраженного абсцесса. То есть, в ряде случаев, апикальная гранулема может содержать небольшое количество полиморфноядерных клеток, а в других случаях наблюдается массивное скопление лейкоцитов. В настоящее время твердо установлена ключевая роль цитокинов как в деструкции, так и в восстановлении костных структур в патологических условиях [48,76,99,113,126,136]. Horton et al. (2010) [139] продемонстрировали в своих исследованиях способность

иммунокомпетентных клеток выделять факторы, которые стимулируют остеокласты и приводят к резорбции кости. Была установлена ключевая роль цитокиновой системы в ремоделировании костной ткани [76,93,113,121,122,126]. Указанные данные показывают, что продукция цитокинов в периапикальном поражении варьирует на различных стадиях развития патологического процесса. IL-1 рассматривается как ключевой медиатор, регулирующий воспалительный процесс [5,28,48,76,104,121,136]. IL-1β рассматривается как индикатор, активирующий воспалительную реакцию, и почти в 5 раз превышает количество TNF-α [93,99,113,121,136]. Его содержание в периапикальном экссудате значительно превышает содержание IL-1α, однако в гнойном экссудате содержание IL-1α значительно превышает содержание IL-1α в зубах без гнойного экссудата [104,121,122,141]. IL-1α является преимущественно клеточно связанным медиатором и не секретируется макрофагами [93,99,104,113,122,141]. Экссудат, содержащий гной, включает большое количество воспалительных клеток и их фрагментов по сравнению с экссудатом без гноя. Соответственно экссудаты, содержащие гной, включают большое количество клеточно-связанного IL-1α, который освобождается из клеточных мембран. Это может быть причиной, почему экссудат, содержащий гной, показывает более высокий уровень IL-1α, чем экссудат без гнойного содержимого. Кроме того, концентрация IL-1β уменьшается на этапах эндодонтического лечения, а концентрация IL-1α увеличивается. Следовательно, возможным объяснением увеличения IL-1α может быть включение большого количества фрагментов разрушенных клеток, содержащих IL-1α, однако Matsuo et al. [147] считают, что продукция IL-1α и IL-1β варьирует в зависимости от характера течения процесса. Недавно Beuscher at al. [113] сообщили о переходе от продукции IL-1β к продукции IL-1α во время созревания макрофагов. Они четко продемонстрировали, что синтез IL-1β связан с рекрутированием моноцитов в область острого воспаления и что, по мере созревания моноцитов, они начинают продукцию IL-1α. Следовательно, хотя IL-1β синтезируется макрофагами периапикальной гранулемы, его

активность на разных стадиях развития гранулемы, существенно различается. Это может служить объяснением, почему рост гранулемы не является постоянным процессом, а протекает дискретно в периоды обострения воспалительного процесса [11,33,76,93,121].

Деструкция костной ткани тоже не является перманентным процессом, а проявляется дискретно и связано с активацией секреции IL-1β и TNF-α. Становится понятным, что в стационарной фазе число вновь рекрутированных моноцитов в очаг поражения будет уменьшаться, но моноциты, находящиеся в очаге поражения, будут созревать в провоспалительные макрофаги с соответствующим уменьшением продукции IL-1β.

В связи с этим понятно, что в клинических наблюдениях отражены только изменения, имеющиеся на данный момент, и они зависят от промежутка времени от возникновения и течения периодонтита. Современные исследования показывают, что в активную продукцию интерлейкинов вовлекается только небольшое количество макрофагов, которое при хроническом течении не превышает 2-3 процента от всех макрофагов, присутствующих в периапикальной гранулеме [93,99,104,113,121]. Основным клиническим проявлением апикального периодонтита является деструкция костной ткани в периапикальной области. В тоже время в исследованиях многочисленных авторов [50,72,77,81,127] было показано, что при хронических периодонтитах в деструктивный процесс может вовлекаться не только костная ткань, но и твердые ткани зуба.

Резорбция твердых тканей зуба крайне редко может быть определена на рентгенограммах, однако наличие резорбции на наружной поверхности корня зуба может создавать условия для накопления микроорганизмов, поддерживающих воспалительный процесс в периодонте. Наружная резорбция цемента, а часто и дентина корня зуба, возникает за счет активности грануляционной ткани в области хронического воспаления. Употребляя термин «активность грануляционной ткани», мы учитываем, что макрофаги и лимфоциты составляют основу гранулем, их потенциальная активность в

периапикальной гранулеме не всегда реализуется. Некоторые процессы могут быть активными, в то время как другие могут не проявляться на определенном этапе развития заболевания [93,99,121,163,175]. Это объясняет, что макрофаги на разных стадиях проявляют активность в продукции одних интерлейкинов, в том числе IL-1β в острой фазе воспаления, которое сменяется образованием IL-1α в стационарной фазе. Такая же закономерность определяется в отношении лимфоцитов, активность которых в хронической фазе в плане секреции TNF-α, по данным Metzger et al. [162], составляет 6 процентов от общей совокупности лимфоцитов. Наличие апикальной резорбции в зубах с апикальными периодонтитами может быть важным фактором в патогенезе и, что представляется наиболее важным, в течение апикального периодонтита, так как создает условия для накопления микроорганизмов в нишах разрушенного цемента. Разрушенный цемент, приводя к обнажению дентинных трубочек, может способствовать увеличению порталов инфекции в периодонтальные ткани и, согласно современны взглядам, формированию экстрарадикулярной биопленки, приводя к аккумуляции полиморфноядерных нейтрофилов, являющихся гистологическими маркерами острого или обострившегося течения периодонтита [19,33,44,66,78,104]. Поскольку, как было показано, Белоус А.П. [72] Vier V.F. [213] и другими авторами [33,44,66,68,107,127,160,213] деструкция твердых тканей зуба не коррелирует с костной деструкцией и может быть различной степени выраженности. Деструкция тканей зуба может быть ограничена апикальным отверстием, приводя к разрушению апикальной констрикции, а может распространяться на наружную поверхность корня зуба, приводя к образованию лакун и создавая условия для выживания микроорганизмов, недоступных для хемоинструментальной обработки. Современная концепция эндодонтического лечения по существу не изменялась в течение многих лет [15,62,78,97,139,147,185] и заключалась в препарировании корневого канала до апикального отверстия, избегая препарирования за его пределы, однако, знания о локализации микробов и их организации предполагает, что существуют локализации недоступные для

хемоинструментальной обработки. При экстрарадикулярном расположении микробной бляшки обеспечить стерильность корневого канала не представляется возможным. Резидуальная микробная флора будет продолжать поддерживать течение воспаления, в том числе резорбцию костной ткани и твердых тканей зуба. По существу, защитный ответ в виде формирования апикальной гранулемы сопровождается прогрессирующей резорбцией кости и твердых тканей зуба, приводя к возникновению условий для накопления микроорганизмов. Возникает порочный круг, когда следствие активирует причину, вызывающую возникновение и поддерживание воспаления. Воспаление является причиной резорбции цемента и дентина в апикальной части корня зуба, которая в свою очередь создает условие для роста, накопления и организации зубной бляшки и открыванию новых порталов выхода инфекции, преимущественно системы микроканальцев, лишенных цементной защиты.

Представленный анализ показывает, что провоспалительные интерлейкины (IL-1ß и TNF-α) играют существенную роль в патогенезе апикальных периодонтитов, однако их роль на стадиях развития, стабилизации и разрешения патологического процесса существенно отличается.

1.2. Связь клинических, рентгенологических и патоморфологических проявлений хронического периодонтита с содержанием IL-1β и TNF-α в периапикальном экссудате

Накопленный в последние годы фактический материал показывает, что решение проблемы эндодонтического лечения зубов до настоящего времени представляет серьезные трудности. Прежде всего, это связано с отсутствием четких представлений о характере патологического процесса в периодонте на момент обследования и характере распределения микробной флоры в системе корневого канала и за его пределами, что определяет выбор оптимально метода лечения, который обеспечивал бы наиболее благоприятный результат лечения. В связи с тем, что удаление инфекции с использованием эндодонтических

инструментов остается единственным имеющимся в наличии способом очищения корневого канала, возникают сложности в определении апикальных пределов препарирования корневого канала. Было показано, что клинические проявления не всегда отражают характер патоморфологических изменений, особенно в зубах с асимптоматическими проявлениями периодонтитов [61,62,64,77]. Имеющиеся объективные данные, такие как, костная деструкция в периапикальной области и разрушение АК, могут быть результатом ранее возникших изменений, и не отражать характер патоморфологических изменений на момент обследования. Рентгенологический метод диагностики апикального периодонтита является необходимым, однако точный дифференциальный диагноз периапикального поражения можно поставить только в результате микроскопического исследования. При этом патогистологические исследования не относятся к рутинным методам и проводятся только в результате хирургических методов лечения и в экспериментальных исследованиях. В современной литературе указывается, что при наличии некроза пульпы воспалительная реакция при апикальном периодонтите приводит не только к резорбции костной ткани, но и цемента и дентина корня зуба [62,65,65,104]. В многочисленных исследованиях [30,62,63,65,76] было показано, что высокая распространенность острых патогистологических проявлений апикальных поражений с рентгенологически выраженными очагами деструкции могут определяться в зубах с асимптоматическим клиническим течением апикального периодонтита. Обострение процесса с доминированием полиморфноядерных клеток, активирует процессы деструкции [125,139,151]. Наличие обострения и абсцедирования является доказательством продолжающейся микробной стимуляции в перирадикулярной ткани [108,122,145]. Таким образом, клинические проявления апикальных периодонтитов не всегда связаны с характером патоморфологических проявлений в периапикальной области. В тоже время твердо установлено, что апикальные периодонтиты первично вызываются и поддерживаются микробной инфекцией системы корневого

канала [8,108,121]. Соответственно, основной задачей эндодонтического лечения апикального периодонтита является удаление инфекции из корневого канала, которое обычно осуществляется путем тщательной хемоинструментальной обработки корневого канала, с последующей его обтурацией, с целью недопущения реинфицирования. Если лечение проведено соответствующим образом, заживление периапикальных поражений обычно происходит с костной регенерацией, которая характеризуется постепенным уменьшением и, в конце концов, исчезновением очагов деструкции, которая оценивается на контрольных рентгенограммах [60,76,79,86]. Соответственно, содержание провоспалительных интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) должно уменьшаться в процессе эндодонтического лечения. Однако, в ряде случаев, в зубах корневые каналы, которые были пролечены и запломбированы согласно критериям качественного лечения, восстановление очагов деструкции в периодонте не происходит. Эти условия, при которых перирадикулярное воспаление является рефрактерным для лечения, обычно рассматриваются как неудачи эндодонтического лечения. В этом случае рекомендуется или перелечивание корневого канала или хирургическое лечение. С микробиологической точки зрения причины неудач всегда должны рассматриваться с точки зрения сохранения резидуальной инфекции, которая поддерживает течение воспалительного процесса. Клиницисты обычно путают неудачные исходы с ошибками эндодонтического лечения. Встречающиеся ошибки на этапах эндодонтического лечения, такие как: поломка инструмента, перфорация, недопломбирование или перепломбирование рассматриваются как непосредственная причина неудач эндодонтического лечения. В реальности такие технические ошибки не являются непосредственной причиной неблагоприятного результата лечения, если удается провести качественное очищение корневого канала от инфекции. Технические ошибки могут создать условия невозможности полного очищения корневого канала и должны рассматриваться как факторы риска, способствующие созданию условий для выживания и персистирования микроорганизмов в корневом канале.

Резидуальные микроорганизмы при контакте с тканями периодонта инициируют и поддерживают воспалительный процесс. Таким образом, представленные данные позволяют заключить, что хроническое воспаление в периапикальной области может длительное время существовать без каких – либо субъективных проявлений.

Сообщения о связи содержания интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате корневых каналов с клиническими симптомами редки [118,126,128,135], однако представленные результаты являются крайне противоречивыми. Было показано, что IL-1β может быть определён в экссудате корневого канала всех зубов с периапикальными поражениями, в то время как TNF-α во многих случаях не определяется в экссудате корневого канала. В тоже время концентрация IL-1β и TNF-α варьирует в широком диапазоне. Ataoglu et al. [123] не выявил связи содержания IL-1ß и TNF-α с наличием субъективных симптомов, в то время как другие авторы [119,124,126] обнаружили эту связь. Обращает на себя внимание тот факт, что при асимптоматическом течение апикального периодонтита показатели содержания интерлейкинов могут быть высокими, а при обострившимся течение небольшими. То есть минимальные и максимальные показатели содержания интерлейкинов практически совпадали при наличии или отсутствии клинических симптомов. Корреляции между IL-1β и TNF-α не было обнаружено [104,118,136] однако некоторые авторы, (Matsuo et al. [147], Takayama et al. [156]) показали, что IL-1β является более значимым показателем в отношении клинических симптомов, чем TNF-α. Содержание IL-1β примерно в 12 раз выше, чем содержание TNF-α [110,118,126,141]. На основании этих данных эти авторы предположили, что из этих цитокинов IL-1β имеет большую важность в клинических симптомах, однако, в других работах, связывающих содержание IL-1β с клиническими данными, были получены противоположные результаты. Lim et al. [137] показали, что зубы с наличием симптомов обострения хронического периодонтита содержат больше IL-1β, чем при асимптоматическом течении. Matsuo et al. [147] не смогли найти никакого различия уровня IL-1β при разделении зубов на группы согласно наличию или

отсутствия клинических симптомов обострения. Kuo et al. [152] сообщили о большей концентрации интерлейкинов в экссудате зубов с гнойным экссудатом. Они также не нашли статистически значимого различия в зависимости от характера воспалительного экссудата. Savafi & Rossomando et al. [195] изучали содержание TNF-α в экссудате корневых каналов и их связь с клиническими проявлениями. Данные, полученные ими, выявили, что уровень TNF-α был относительно низким, при сравнении с содержанием IL-1β, и не было корреляции между этими цитокинами. Интересно, что TNF-α негативно коррелирует с объёмом экссудата и его концентрация снижается при наличии клинических симптомов. Они заключили, что уровень TNF-α в периапикальном экссудате не отражает воспалительные условия, однако Stashenko et al. [205] показали взаимосвязь между IL-1β и TNF-α, в то время как Ataoglu et al. [110] не смогли определить наличие такой связи.

Наиболее значимые элементы провоспалительного каскада (IL-1ß и TNF-α) образуются как ответ на инфекцию. IL-1 может быть обнаружен в двух формах (IL-1α и IL-1β), хотя обе формы имеют одинаковые биологические активности, считается, что IL-1β значительно более эффективен в стимуляции костной резорбции и, кроме того, принимает участие в широком спектре иммунного ответа. Кроме стимуляции костной резорбции IL-1β также замедляет формирование кости. Это очень важный факт, когда резорбция уже возникла ранее, как продолжающееся хроническое периапикальное поражение, потому что сниженный уровень цитокиновой продукции IL-1β может быть недостаточным для поддерживания дополнительной костной резорбции, но достаточным для блокирования формирования восстановительной ткани. Можно заключить, что поскольку содержание IL-1α существенно повышается в периапикальном экссудате, содержащем гной, основное действие IL-1α направлено на очищение очага воспаления от продуктов распада тканей, мертвых ПЯЛ и остатков микробных фрагментов. IL-1α функционирует, преимущественно, как клеточно-связанный, чем растворимый медиатор [122,126,135]. Это может быть причиной, почему экссудат, содержащий гной,

содержит значительно большую концентрацию IL-1α, чем без гноя. Возможным объяснением этому является то, что продукция IL-1α и IL-1β в периапикальном поражении варьирует в зависимости от характера течения апикальных периодонтитов. Основная функция IL-1β заключается в рекрутировании полиморфноядерных клеток и моноцитов в место проникновения инфекции, приводя к локальному увеличению полиморфноядерных клеток и развитию острого (обострившегося) течения периодонтита. Ранее рекрутированные макрофаги созревают и приступают к основной своей функции – фагоцитозу и начинают продукцию IL-1α, стимулирующий этот процесс. В связи с этим интересные данные приведены Beuscher et al. [112], которые показали, что содержание IL-1β уменьшается в ходе лечения корневого канала, а концентрация IL-1α увеличивается. Эти данные могут представлять интерес для оценки эффективности эндодонтического лечения. Таким оброазом, представленные данные позволяют заключить, что секреция IL-1ß и TNF-α может зависеть не только от характера воспаления, но и от других факторов.

Поскольку деструкция костной ткани является важнейшим клиническим маркером хронических периодонтитов, связь размеров очагов деструкции с клиническими и патогистологическими проявлениями апикального периодонтита являлось предметом многочисленных исследований [62,76,91,92,]. Было показано, что клинические проявления апикальных периодонтитов не связаны с размерами очагов деструкции и, в большом проценте случаев, большие очаги деструкции определяются случайно на рентгенограммах. Поскольку клинический диагноз апикального периодонтита не всегда отражает патогистологические проявления хронического периодонтита, то основной акцент исследований был направлен на связь размеров очагов деструкции с характером патогистологических изменений в периодонте [12,25,,32,72,107]. В тоже время, понятно, что тканевые изменения в периодонте отражают характер патоморфологических изменений на момент исследования, а размер очагов деструкции отражает характер изменений в прошлом.

Исследования по изучению характера связи размеров очагов деструкции с гистологическими проявлениями апикального периодонтита не выявили наличие связи между этими показателями [72,74,78,81].

Периапикальная резорбция костной ткани является наиболее значимым клиническим маркером апикальных периодонтитов. Резорбция может быть рассмотрена как нежелательный деструктивный процесс защитной реакции организма или как процесс, при котором кость отодвигается от зоны риска, создавая, так называемую буферную зону для формирования защитного ответа[25,39,72,76,81,127]. Костная резорбция проявляется через активацию костьрезорбирующих клеток-остеокластов. Большое количество биологически активных молекул обладают способностью активировать остеакластическую резорбцию. Они включают простагландины, бактериальнве эндотоксины различные факторы комплемента, а также провоспалит цитокины (IL-1ß и TNF-α). IL- 1α, IL-1ß, TNF-α, TNF-ß, IL-6, IL-11, которые ранее рассматривались как остеокластактивирующий фактор. Среди них IL-1ß является наиболее активным цитокином и его костьрезорбирующая активность в 1000 больше чем TNF-α [120]. Когда рассматривают периапикальную костную резорбцию, связанную с инфицированными корневыми каналами, большинство из них обнаруживаются в периапикальном очаге [106,121,122]. Возникает вопрос: какие их этих потенциальных костьрезорбтирующих стимулов на самом деле вовлечены в костьрезорбирующий процесс в очаге поражения?. Последгие работы Wang et al. [220], Stashenko et al. [205] предоставили убедительные доказательства, что среди большого количества потенциальных медиаторов, которые могут активировать остеокласты и вызывать периапикальную костную резорбцию главными факторами и наиболее важными в очагах хронического периапикального поражения являются IL-1ß и TNF-α. Образование периапикальных поражений было изучено на экспериментальных моделях Stashenko et al. [205]. Они показали, что хотя IL-1ß и TNF-α могут быть образованы многими типами клеток. активированные макрофаги рассматриваются как главный источник IL-1ß, а TNF-α связан с активацией T-

лимфоцитов. В связи с этим 2 типа клеток должны быть рассмотреныикак обладающие костьрезорбирующей активностью в очаге поражения: активированные Т-лимфоциты и активированные макрофаги. Активация макрофагов может быть обеспечена различными механизмами. Секретируемый IL-1ß способствует экспрессии RANK лиганд на поверхности преостеокласта, способствующую образованию активных остеокластов. Связь между размерами костной деструкции и содержанием IL-1ß было изучено в большом количестве исследований [82,99,110,126,141]. В ряде работ не было обнаружено различий между размерами костной деструкции и содержанием IL-1ß [110,126,141]. Popovska et al. [183] показали корреляцию средней силы, означающее, что более высокие концентрации IL-1ß были определены в зубах с большими очагами деструкции, однако они особо подчеркивают, что малые очаги деструкции могут содержать большое количество IL-1ß и большие очаги могут иметь едва различимые количества интерлейкинов. Это подтверждает мнение большинства авторов [62,63,77], что размер гранулем не может быть клиническим маркером патогистологических проявлений.

Поскольку процесс деструкции костной ткани сопровождается резорбцией твердых тканей апикальной части корня зуба, в последнее время появились работы по связи резорбции верхушки корня зуба с клиническими и патогистологическими проявлениями апикального периодонтита. При электронно-микроскопическом исследовании апикальной поверхности корня зуба было установлено, что резорбция корня зуба является частым, но не обязательным проявлением апикального периодонтита [78,99,107,127]. Кроме того, было показано, что степень выраженности резорбции может быть разной [72,73,75,78]. Было установлено, что при наличии клинически выраженного обострения хронического периодонтита, во всех случаях отмечалось наличие резорбции твердых тканей зуба [61,62,78,139], но и в зубах с асимптоматическим течением в 70 процентах случаев отмечалось наличие резорбции разной степени выраженности [61,63,71,78]. При сопоставлении клинических и патогистологических исследований было показано, что

патогистологические проявления с формированием абсцессов не проявляли себя клинически, что подтверждает данные Vier at al. [143], что на основании клинического исследования нельзя оценить наличие или отсутствие резорбции тканей зуба. Апикальная резорбция цемента при хроническом периодонтите, таким образом, встречается достаточно часто. При этом следует отметить, что цемент, покрывающий корень зуба распространяется внутрь канала зуба и создает анатомическую границу между пульпой и периодонтом, формируя АК. В современной литературе АК рассматривается как природный анатомический барьер для формирования апикальных пределов препарирования корневого канала [73,96,155,182], однако, как было показано в исследованиях А.Г.Пиляева (2008) [41] , Н.А.Исаковой (2010) [36] в значительном проценте случаев АК разрушается [47,62,63,78]. Поскольку при хроническом периодонтите АК вовлекается в резорбтивный процесс и может клинически определяться, в отличие от внешней резорбции апикальной части корня зуба, установление характера связи состояния АК с клиническим течением апикального периодонтита и характером патоморфологических изменений в периодонте может использоваться для оценки вовлечения тканей зуба в резорбтивный процесс. Разработанный и предложенный на кафедре терапевтической стоматологии ДонНМУ имени М. Горького метод оценки состояния АК, который основывается на характере соотношений рабочих длин, определенных тактильным и электронным методами, позволил уставить связь между состоянием АК, что определяется клинически, и степенью резорбции тканей зуба и патоморфологическими изменениями в периапикальной области. Таким образом, АК может быть маркером наличия наружной резорбции тканей зуба, однако, как и размеры очагов костной деструкции, разрушенная АК может быть проявлением раннее имевших место патологических процессов и не отражать характера воспаления на момент исследования. В тоже время не была установлена тесная связь между характером клинического течения и состоянием АК. При наличии клинически выраженного обострения апикального периодонтита во всех случаях отмечались патогистологические

проявления острого воспаления и, по данным электронно-микроскопического исследования [12,72,76], во всех случаях определялась резорбция цемента корня зуба. В случае клинически асимптоматического течения апикального периодонтита, в 55 процентах случаев гистологически определялось формирование абсцессов и скопление полиморфноядерных клеток, характерных для обострения процесса, и резорбция была частым, но не обязательным проявлением периодонтита, которое отсутствовало в 27,8 процентах случаев [61,62,67,76]. Абсцедирующие проявления апикального воспаления в 100 процентах случаев приводили к резорбции апикальной части корня зуба, при этом АК в 46,7 процентах случаев была сохранена, а в случае хронического течения АК в 25 процентах случаев была разрушенной. Связь состояния АК с характером патоморфологических проявлений хронического периодонтита не была установлена [62,65,80].

Таким образом, наличие резорбции твердых тканей зуба не может быть связана с размерами очагов периапикальной деструкции [81], также наличие резорбции не может быть связана с состоянием АК [72,81], несмотря на то, что статистический анализ показал достоверную связь резорбции с состоянием АК. Эта закономерность является четкой только для зубов с разрушенной АК. Представленные данные, что апикальная резорбция приводит к обнажению проксимальных отделов дентинных трубочек, и создает условия для отложения и накопления бактерий с формированием периапикальной зубной бляшки, подтверждает значение резорбции в патогенезе периапикального воспалительного процесса. Степень деструкции твердых тканей определяет количество микроорганизмов. Повышенное выделение токсинов (антител), приводит к изменению клеточного иммунного ответа на гуморальный с развитием, в избытке антигена, иммунной реакции защиты по типу феномена Артюса-Сахарова [122,147,150], влечет за собой возникновение некроза с последующим кратковременным инфицированием и привлечением ПЯЛ в очаг поражения. Этот процесс приводит к активации моноцитов и других клеток выделять, в первую очередь, провоспалительные интерлейкины (IL-1ß и TNF-

α). Обострение периапикального процесса может, следовательно, быть связанным с наружной апикальной резорбцией.

Было показано [99,112,125], что синтез IL-1ß вызывается и увеличивается при привлечении моноцитов на место острого воспаления, а когда эти моноциты созревают в воспалительные макрофаги, они начинают продуцировать IL-1α. В связи с этим можно предположить, что когда имеет место тенденция к заживлению в результате эндодонтического лечения, число новых моноцитов, рекрутируемых в очаг поражения, уменьшается за счет уменьшения содержания IL-1ß, но моноциты, которые были ранее рекрутированны в очаг поражения, будут созревать в воспалительные макрофаги и будут приводить к увеличению продукции IL-1α. Это дает основание предполагать, что уменьшение содержания IL-1ß на этапах лечения, может служить индикатором эффективности эндодонтического лечения. В то время как динамика увеличения содержания IL-1ß может быть косвенным свидетельством активации воспалительного процесса.

Клинические наблюдения показали, что периапикальные очаги деструкции могут в течение длительного промежутка времени, иногда несколько лет, оставаться стабильными без видимых рентгенологических изменений с относительной неактивностью резорбтивного процесса во время хронического периода воспаления. P.N.R. Nair [127] сделал заключение, что прогрессирование очага деструкции не является постоянным процессом, а происходят дискретные приступы активации после периода относительной стабильности.

В связи с этим хроническое воспаление остаётся бессимптомным на протяжении длительного периода без изменений в рентгенологических проявлениях, однако, это состояние динамического равновесия в периапикальной зоне может быть нарушено в результате воздействия различных факторов, которые могут быть связаны с активацией инфекции в системе корневого канала и воспаление спонтанно перейдет в острую фазу с появлением клинических симптомов обострения периапикального процесса.

Результатом такого обострения может быть быстрое увеличение очагов деструкции, возникновение некроза в очаге поражения и, экстрарадикулярно, могут появиться микроорганизмы. В зарубежной литературе хронический апикальный периодонтит обычно рассматривается как периапикальная гранулема, которая состоит из гранулематозной ткани с хорошо сформированной капсулой. В отечественной литературе гранулематозное воспаление в периапикальной области рассматривается как гранулематозный или гранулирующий апикальный периодонтит. В тоже время нужно подчеркнуть, что в основе обеих этих форм лежит один и тот же патогенетический механизм формирования гранулематозного воспалительного процесса, при невозможности полностью элиминировать очаг инфекции. При апикальных периодонтитах защитные механизмы не могут обеспечить самоочищение. В связи с этим апикальные периодонтиты не могут рассматриваться как самозаживающие заболевания. Становится понятным, что доступ питательных веществ со стороны периодонтальной ткани может привести к смене тонкого равновесия между микроорганизмами системы корневого канала и периапикальной гранулемой.

Таким образом, представленные данные позволяют заключить, что хроническое воспаление в периапикальной области может длительное время существовать без каких-либо клинических и рентгенологических изменений. Деструкция костной ткани связана с обострением процесса и возникает быстро, а после перехода в хроническое воспаление, может снова стабилизироваться на новом уровне. Эти морфологические изменения в процессе возникновения и персистирования апикального периодонтита подтверждают, что иммунный ответ организма вовлечен в патогенез этого заболевания [122,127,140]. В фазе обострения имеется динамическое изменение образования провоспалительных интерлейкинов и такие растворимые медиаторы, как IL-1β и TNF-α, высвобождаются из иммунокомпетентных клеток в воспалительный процесс. Эти цитокины стимулируют костную резорбцию, синтез простагландинов и образование активных протеаз. Было показано [126,128,135,148], что

периапикальный экссудат, собранный из корневого канала, может быть использован для изучения иммунного ответа и IL-1β, IL-1α, TNF-α может быть обнаружен в экссудате корневого канала [118,126,136,148].

Было показано [66,68,75], что при наличии апикальной резорбции твердых тканей зуба формируются ниши, которые способствуют отложению и аккумуляции бактерий, приводя к образованию периапикальной бактериальной биопленки. Это приводит к существенным техническим проблемам при лечении корневых каналов, поскольку эти очаги резорбции часто располагаются за пределами достижения хемоинструментальной обработки, и могут быть нишами для экстрарадикулярной бактериальной колонизации. Распространение экстрарадикулярной резорбции корня зуба не может быть установлено в обычных клинических условиях [62,63,68,113]. Некоторые авторы считают, что большинство зубов с периапикальными поражениями имеют резорбцию корня зуба [115,126,138,149,183]. Асимптоматические периодонтиты, главным образом, индуцируются микроорганизмами, организованными в биопленку, [61,80,108,131,166] и первично возникают как хроническое воспаление клеточного иммунного ответа на антигены биопленки [61,122,139,168]. Острое (обострившееся) воспаление может развиваться как результат нарушения равновесия между защитными механизмами и бактериальной инфекцией уже установившегося первичного воспаления. Это равновесие сдвигается, чаще всего, при увеличении количества микроорганизмов в корневом канале и наличии доступа инфекции к тканям периодонта. Поэтому знания о микробной локализации и их организации в пределах не только системы корневых каналов, но и экстрадикулярно, представляет особую важность для понимания развития патологического процесса и организации эффективной стратегии противомикробной терапии. Современные исследования убедительно показали, что апикальный периодонтит вызывается или, по крайней мере, связан с бактериальной биопленкой [8,37,108]. Микробы, колонизирующие систему коренного канала, обычно растут в прикрепленной к стенкам корневого канала ассоциации. Следует отметить что бактерии, располагающиеся в жидкой фазе

корневого канала, то есть в планктонном состоянии, могут быть легко доступны, и элиминированы при хемоинструментальной обработке корневого канала. В то время как микробы, организованные в биопленку и прикрепленные к стенке корневого канала, а также к наружной резорбированной поверхности, практически недоступны для хемоинструментальной обработки. Первое микробиологическое описание микробной субстанции в инфицированном корневом канале было сделано Nair et al. [164]. В дальнейшем микробиологические исследования показали [122,130,131], что биопленки также обнаруживаются на наружной апикальной поверхности корня зуба (экстрарадикулярные биопленки) в зубах с проявлениями апикального периодонтита. Шесть критериев (Ricucci et al. 2013) [187] были предложены для доказательства что данное заболевание может рассматриваться как заболевание, вызванное микробной биопленкой. В настоящей работе нет необходимости приводить их все, однако, в соответствии с целью настоящей работы, мы остановимся на дополнительном критерии неэффективности самоочищения, подтверждающего накопление полимофноядерных клеток и макрофагов локально, в области микробной агрегации в виде биопленки in situ [107,127,180,188]. Таким образом, гистологические исследования показали, что при хроническом гранулематозном воспалительном процессе, вызванным микробами, организованными в биопленку, признаки острого воспаления в виде локального скопления нейтрофилов являются облигатным проявлением апикальных периодонтитов [72,76,105,107]. Активированные макрофаги на стадии острого воспаления являются главными продуцентами провоспалительных интерлейкинов, которые могут активировать процесс резорбции не только костной ткани, но и апикального цемента и дентина. Значение резорбции цемента корня зуба, в первую очередь, определяется тем, что он является биологическим препятствием попадания не только для бактерий, но и их токсинов в периодонт. По существу, сохраненный цемент препятствует распространению инфекции из инфицированных дентинных трубочек в периодонт, а также попаданию в дентинные трубочки питательных

веществ, необходимых для размножения и активации микробов. В случае даже выживания микробов они как бы «похоронены» в замкнутом пространстве и, в случае надежной обтурации корневого канала с закрытием главного апикального отверстия, могут сохранять свою жизнеспособность в течение длительного времени, без какого-либо патогенного влияния. Деструкция твердых тканей зуба крайне редко видна на рентгенограммах. Исследования Юровской И.А. (2012) [72,74,81] убедительно показали, что, несмотря на наличие костной резорбции, деструкция цемента может быть минимальной, часто вовлекая цемент только в области АК и не распространяясь на наружную поверхность корня зуба. С другой стороны, АК может быть повреждена лишь частично, не препятствуя продвижению эндодонтического инструмента за пределы положения АК, а наружная резорбция цемента может быть обширной, далеко распространяясь на наружную поверхность корня зуба с обнажением проксимального отдела дентинных трубочек.

Работы Юровской И.А. (2011) [81], Vier F.V. (2013) [219], в которых апикальная поверхность зубов, удаленных с апикальными очагами, была исследована с использованием электронной микроскопии, показали, что резорбция, чаще всего, возникает вокруг апикального отверстия, но область резорбции не ограничивается апикальным отверстием, а распространяется по наружной радикулярной поверхности. Поскольку зубы без наличия апикальных поражений не имели зоны резорбции, становится понятным, что резорбция корня зуба является результатом воспалительного процесса. Тот факт, что деструкция костной ткани всегда вовлекается при хроническом периодонтите и может существовать без резорбции корня, а резорбция твердых тканей без резорбции кости практически не встречается, может иметь существенное значение при выборе способов лечения. Наличие апикальной резорбции в зубах с хроническими периодонтитами может быть причиной неудач эндодонтического лечения, так как в зоне цемента создаются условия для формирования периапикальной бактериальной пленки. Поскольку инфекцию в наружной биопленке невозможно элиминировать при хемоинструментальной

обработке, и она не чувствительна при системном и локальном применении антибиотиков [27,63,77,99,107,117,165], несмотря на то, что микробы, составляющие микробную ассоциацию в биопленке, в планктонном состоянии чувствительны к этим же антибиотикам. То есть, возникает 2 проблемы: невозможность доступа и нечувствительность к противомикробным препаратам.

Таким образом, на основе анализа литературы можно сделать вывод, что наличие наружной резорбции цемента является важным фактором, который влияет на течение, прогрессирование и регенерацию в периодонте. При этом степень повреждения цемента может иметь настолько тяжелый характер, что регенерация цемента становится невозможной. Клиническая оценка резорбции цемента, в отличие от костной ткани, не может проводиться на основе клинических и дополнительных методов исследования и очень редко может быть видна на рентгенограмме. Очень слабая изученность влияния наличия и тяжести резорбции на процессы заживления периапикальных очагов, определяет необходимость дальнейшего изучения распространенности и тяжести резорбции и возможности ее клинической оценки. Можно предположить, что поскольку АК создается цементом, ее разрушение может быть непрямым подтверждением наличия наружной резорбции цемента и одним из факторов, которые влияют на результат эндодонтического лечения. Поскольку наличие резорбции влияет на формирование экстрадикулярной зубной бляшки, которая является основной причиной обострения в периодонте, изучение характера и степени резорбции с гистологическими проявлениями апикальных периодонтитов, позволяет обосновать показания для экстрарадикулярных вмешательств. Слабая разработка этой проблемы в литературе стала основанием для проведения исследований, которые изучают характер связи патоморфологических изменений в периапикальной области с резорбцией твердых тканей зуба. Поскольку, по данным литературы [61,62,65,113], клинические проявления хронического периодонтита не всегда отражают характер патоморфологических изменений. Зависимость

патогистологических проявлений воспаления от клинического течения было проведено в исследованиях Белоус А.П. [12,73,76]. Она показала, что при наличии выраженного клинического обострения, которое оценивали при наличии боли при перкуссии, боли при пальпации в проекции верхушки корня, наличия свищевого хода с гнойным экссудатом, при гистологических исследованиях, во всех случаях, было выявлено массивное скопление полиморфноядерных лейкоцитов, что гистологически оценивалось как абсцедирующее течение. При клинически асимптоматическом течении хронического периодонтита, при отсутствии клинических симптомов обострения на момент обследования, и при отсутствии жалоб на субъективные ощущения в предшествующий период, в большинстве случаев (56%) отмечалось наличие абсцедирования с массивным скоплением полиморфноядерных клеток при гистологическом исследовании. Это показывает, что на основе клинических проявлений нельзя делать вывод о характере патоморфологических изменений. Видно, что этот вывод можно отнести только для зубов с асимптоматическим течением, поскольку при клиническом обострении эта связь является облигатной, в то время как при отсутствии клинического обострения не исключались патоморфологические проявления в периодонте, характерные для обострения. Как было показано в исследованиях Nair P. N. R. (2016) [168], процесс деструкции костной ткани связан с острым воспалением, которое активирует остеокластический тип деструкции костной ткани с выделением провоспалительных медиаторов воспаления (IL-1ß) и, напротив, лимфоциты в очаге хронического воспаления тормозят процесс резорбции и активируют репаративные процессы. Этот процесс может быть связан с переключением синтеза IL-1ß на IL-1α. Эти данные представляют важный научный интерес, что может объяснить механизм резорбции при хроническом асимптоматическом течении. Кроме того, это является основанием для изучения содержания интерлейкинов в экссудате корневого канала при хронических периодонтитах с различным клиническим течением.

Резюме

Таким образом, анализ современной литературы, рассматривающий характер связи клинических, патогистологических и рентгенологических проявлений хронического периодонтита с содержанием провоспалительных цитокинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате периапикальных тканей, может быть приведен к следующим заключительным выводам: клинические исследования о связи содержания интерлейкинов в экссудате корневых каналов с клиническими симптомами периодонтитов в доступной литературе опубликованы крайне мало, и практически отсутствуют данные о динамике изменения концентрации интерлейкинов на этапах эндодонтического лечения. Слабая разработка этой проблемы в литературе стала основанием для проведения исследований, которые изучают характер связи содержания интерлейкинов с клиническими проявлениями апикальных периодонтитов.

ГЛАВА 2
ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клинические методы исследования

2.1.1 Объекты исследования

Основной целью настоящей работы было определить содержание провоспалительных интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате корневого канала зубов с последующим установлением характера их связи с клиническими проявлениями хронического апикального периодонтита. В основу клинической части исследования положены материалы обследования 76 пациентов с хроническими периодонтитами обоего пола возрастом от 18-55 лет, у которых был диагностирован хронический апикальный периодонтит (согласно кодам шифра МКБ-10 - К04.5-К04.08, согласно протоколов приказов МЗ ДНР №1371 от 27.07.2017). Все они не имели хронических системных заболеваний и в течение месяца до начала исследования не получали противомикробную терапию. В соответствии с целью и задачами работы клинические исследования были разделены на две части: в первой было проведено изучение характера связи клинических проявлений апикального периодонтита с содержанием провоспалительных интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате корневого канала. Во второй части исследования оценены исходы консервативного лечения апикальных периодонтитов в зависимости от клинических, рентгенологических и иммунологических проявлений периодонтитов.

Клиническое обследование пациентов проводили по общепринятой схеме: выясняли жалобы, анамнез, проводили объективное обследование с выявлением симптомов Лукомского, Гране. Диагноз апикального периодонтита устанавливали на основании результатов обследования и данных рентгенологического исследования. Клинический диагноз устанавливали с использованием классификации И. Г. Лукомского (1955) [59]. Наличие

обострения оценивали на основании жалоб на наличие боли, припухлости, болезненности при пальпации и перкуссии, наличия свищей и выделения гнойного экссудата из корневого канала, которое фиксировались при первичном обращении и в протоколе обследования, регистрировались как симптоматические периодонтиты. Поскольку в основе гранулирующего и гранулематозного периодонтита лежит единый патогенетический процесс при отсутствии клинических симптомов обострения, они объединялись в группу асимптоматических периодонтитов. Полученные данные исследования были внесены в заранее подготовленные протоколы и классифицированы как симптоматические и асимптоматические. В группу с асимптоматическим течением были включен 41 зуб, а в группу с симптоматическим течением 35 зубов.

2.1.2. Методика эндодонтического лечения

Эндодонтическое лечение проводилось стандартно согласно единому протоколу методом «Crown Down» с ирригацией корневых каналов 2,5% раствором гипохлорита натрия, суммарно вводя в каждый канал около 10 мл раствора. После хемоинструментальной обработки корневых каналов вводился 17% раствор ЭДТА для удаления обработанного слоя дентина. В группе зубов с частично разрушенным апикальным отверстием препарирование осуществлялось двумя методами: с препарированием цементного канала (за пределы апикального отверстия) и с обеспечением проходимости апикального отверстия. В связи с отсутствием в литературе четкого определения этих методов ниже будет представлено различие между ними. Первые этапы препарирования корневого канала на расстоянии до 2 мм до рентгенологической верхушки корня зуба производились одинаково. Далее случайным образом проводили либо препарирование апикальной части, либо обеспечивали проходимость апикального отверстия. Обеспечение

проходимости производилось файлами 10 размера за пределы апикального отверстия на РРД.



Рисунок 2.1 - Файл с фиксированной рабочей электронной длиной введен в корневой канал зуба. Кончик выходит на 2 мм за уровень апикального отверстия

Учитывая особенности анатомического строения цементного канала, такой размер файла не обеспечивал препарирование стенок цементного канала, а поддерживал его проходимость. Целью поддержки проходимости апикального отверстия было освобождение и очистка апикального отверстия от дентинной стружки и органических остатков. Поскольку при этой методике не предусматривалась инструментальная, механическая обработка цементного канала, эта методика была обозначена как «раскрытие и поддержание проходимости» цементного канала. В зубах с частично разрушенным апикальным отверстием и в зубе с полностью разрушенным апикальным отверстием цементный канал был включен в зону препарирования, и пломбирования корневых каналов проводилось на РРД с финальным файлом на 2 размера больше начального размера апикального отверстия согласно рекомендациям J.Ingle [198].

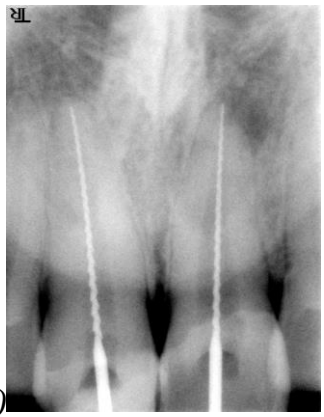
а)  *б)* 

Рисунок. 2.2 - Рентгенограмма 21 зуба с полностью разрушенным апикальным отверстием: а) определение рабочей длины; б) запломбированный корневой канал

Для пломбирования корневых каналов использовали метод латеральной конденсации холодной гуттаперчи (стандартные гуттаперчевые штифты) с использованием материала на основе гидроокиси кальция “SealApex” (фирма “Kerr”, США). После пломбирования устья канала закрывали стеклоиономерным цементом «Ionoseal» (фирма “Voco”, Германия). Окончательное восстановление коронки зуба проводили с использованием фотополимерных материалов.

Результаты эндодонтического лечения оценивали на основании динамики изменений очага периапикальной деструкции.

Критериями анализа результатов были:

1. Наличие рентгенологически определенной деструкции костной ткани в периапикальной области.
2. Отсутствие наложения рентгенологической тени корней зубов в многокорневых зубах.
3. Отсутствие клинических проявлений обострения при первичном обращении.

2.1.3. Определение размеров очагов периапикальной деструкции.

Интерпретацию рентгенологических проявлений при хронических периодонтитах проводили с использованием рентгенологических признаков,

предложенных С.А.Вайндрухом [37,79,87,129,217]: (наличие изменений в области верхушки корня, четкость контуров (четкие, нечеткие, склерозированные), интенсивность тени (высокая или низкая). Измерение размеров очагов периапикальной деструкции в зубах с хроническим апикальным периодонтитом проводили с использованием радиовизиографа «Visiodent», Франция. Исследование пациентов проводилось до начала лечения. Определяли максимальный размер очагов деструкции в миллиметрах с помощью измерительной шкалы радиовизиографа.

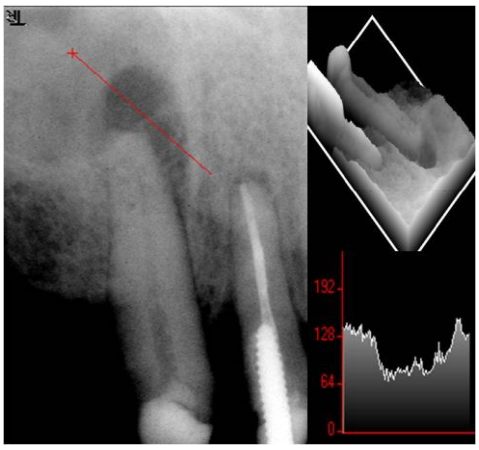


Рисунок 2.3 - Рентгенограмма 23 зуба. Очаг деструкции в периапикальной области до лечения

Размеры очагов деструкции в мм вводили в протокол и периапикальные поражения были классифицированы как малые, когда длинная ось рентгенологического очага просветления была меньше чем 5 мм, а все остальные случаи рассматривались как большие очаги деструкции. Всего зубов с большими очагами деструкции было 42, а с малыми 34.

2.1.4. Методика определения состояния апикального отверстия

После обеспечения доступа к корневому каналу эндодонтический инструмент 15-20 размера вводили до появления препятствования его продвижению в направлении апикального отверстия. Если файл встречал сопротивление на расстоянии 2 мм от рентгенологической верхушки зуба, то

фиксировали в протоколе тактильную рабочую длину (ТРД). После этого соединяли файл с электронным апекслокатором четвертого поколения «Bingo-1020» («Forum Engineering Technologies Ltd», Израиль). После появления виртуального апекса на дисплее апекслокатора или звукового сигнала прибора инструмент выводили из корневого канала и фиксировали положение с помощью эндодонтической линейки. Эту рабочую длину фиксировали в протоколе как электронную рабочую длину (ЭРД). Апикальное отверстие рассматривалось нами как частично разрушенное, если электронная рабочая длина совпадала с тактильной рабочей длиной или была меньше ее. При отсутствии препятствия поступательному продвижению на расстоянии 2 мм от рентгенологического апекса файл 15-20 размера перемещали в апикальном направлении на 1 мм, при отсутствии сопротивления вводили файл 25 размера. Если файл 25 размера не встречал препятствие, то апикальное отверстие рассматривалось нами как полностью разрушенное, электронная рабочая длина (ЭРД) в таком случае была меньше, чем рентгенологическая рабочая длина (РРД). В протоколе исследования фиксировали состояние апикальной констрикции как сохраненная, частично разрушенная и полностью разрушенная.



Рисунок 2.4 - Рентгенограмма 21 зуба с частично разрушенным апикальным отверстием. Корневой канал запломбирован без включения цементного канала

2.1.5. Метод определения апикальных границ инструментальной обработки и пломбирования в зависимости от состояния апикальной констрикции зуба

Апикальные границы препарирования корневого канала устанавливали в зависимости от состояния апикальной констрикции. В зубах с сохраненной апикальной констрикцией апикальные границы препарирования и пломбирования определяли на тактильную рабочую длину. При наличии частично разрушенной и полностью разрушенной апикальной констрикции для определения апикальной границы препарирования и пломбирования ориентировались на рентгенологическую рабочую длину, согласно рекомендации J. Ingle [204].

2.1.6. Методика получения периапикального экссудата

Экссудат был получен из корневых каналов 76 однокорневых зубов с рентгенологически подтвержденными проявлениями хронического апикального периодонтита. После получения доступа к корневым каналам, очищения корневого канала проводилось с использованием эндодонтического инструмента без использования химических ирригантов под ванночкой из физиологического раствора. После определения рабочей длины корневой канал был препарирован файлом 30 размера на полную рабочую длину. После высушивания корневого канала стерильные бумажные штифты были введены в корневой канал, на уровень установленной рабочей длины и оставлены на 60 секунд. Если удаленный из корневого канала бумажный штифт был сухой, тонкий эндонтический файл 10 размера был введен за пределы рабочей длины для прохождения через апикальное отверстие. В ряде случаев бумажный штифт окрашивался кровью. Обильное пропитывание штифта кровью было показанием для исключения из дальнейшего анализа. Бумажный штифт, пропитанный экссудатом, помещали в контейнер, содержащий 250 мкл

фосфатно-солевого буферного раствора, перемешивали в течение 1 мин при 5000 об/мин и хранили в морозильной камере до времени анализа. Объем жидкости рассчитывали по стандартной кривой и выражали в мкл.

2.1.7. Оценка результатов эндодонтического лечения

Оценку результатов эндодонтического лечения проводили согласно методике предложенной L.Z. Strinberg [149] и рекомендаций Европейской Эндодонтической Ассоциации [79]. Лечение рассматривали, как неблагоприятное, если первоначальные очаги периапикальной деструкции оставались неизменными или увеличивались в размере в отдаленные сроки наблюдения (4 и более лет). Если рентгенологически определяемые очаги уменьшались в размере по сравнению с первоначальными, эндодонтическое лечение рассматривалось как успешное.

В связи с тем, что полное заживление в наших исследованиях встречалось крайне редко, то неудачным мы рассматривали исходы лечения периапикального периодонтита, если очаги периапикальной деструкции остаются без изменений или увеличиваются в размере.

2.2. Иммунологическое исследование

2.2.1. Методика определения содержания интерлейкина 1 бета (IL-1ß) и тумор некротического фактора альфа (TNF-α) в экссудате периапикальных тканей

Интерлейкин 1 бета (IL-1ß) и тумор некротический фактор альфа (TNF-α) были определены с помощью иммуноферментного анализа. Анализ был проведен в соответствии с инструкциями производителя АО «Вектор Бест» (Россия). Использовались тест-системы «Интерлейкин-1 бета ИФА-БЕСТ» и «ТНФ-альфа ИФА-БЕСТ» производства Российской Федерации. При

выполнении анализа использовался принцип двусайтового иммуноферментного анализа. Интенсивность окраски продуктов реакции, которая прямо зависела от содержания определяемого вещества в исследуемом материале, измеряли на планшетном ридере «Multiscan EX» (Thermo Electron Corp., Финляндия) при длине волны 450 нм. Концентрацию рассчитывали по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания веществ в стандартных пробах. Концентрацию IL-1β и TNF-α определяли в пг/мл.

2.3. Экспериментальные исследования

Методика и протоколы исследования были выполнены согласно правилам Комитета по экспериментам на животных, которые отвечают принципам Хельсинкской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997-2000гг.), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997г.), соответствующим положениям ВОЗ, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики (1983 г.), правил Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных исследованиях и в других целях [European convention for the protection of vertebarate animals used for experimental and other scientific puproses.- Council of Europe, Srasbourg, 1986.-53 p.]. В экспериментальной части исследования были поставлены две основные задачи. Первая: изучить характер связи содержания провоспалительных интерлейкинов на стадиях развития апикального периодонтита с патоморфологическими и рентгенологическими изменениями в зубах с сохраненной и экспериментально разрушенной апикальной констрикцией. Вторая задача заключалась в оценке динамики изменения содержания интерлейкинов на этапах эндодонтического лечения.

2.3.1. Воспроизведение экспериментального периодонтита

Для воспроизведения апикального периодонтита было использовано 24 корневых канала вторых, третьих и четвертых премоляров нижней челюсти собак в возрасте 2-х лет. Под внутримышечным обезболиванием комбинации ксилазина 0,15 мл на кг веса и кетамина гидрохлорида 5 мг на кг веса через жевательную поверхность создавали доступ к полости зуба, проводили экстирпацию ткани пульпы с помощью пульпэкстрактора. В 12 каналах была произведена пенетрация апикальной части корня файлом 10 размера для локализации главного апикального отверстия. Эта длина была определена как рабочая, и апикальное отверстие были расширены последовательно К–файлами 15, 20, 25 размеров (апикальное препарирование). Контроль раскрытия апикального отверстия осуществляли с помощью апекслокатора «Bingo 1020». В остальных 12 каналах шести зубов апикальный цементный барьер был сохранен (главное апикальное отверстие не было расширено). Все 24 канала были инфицированы путем введения в корневой канал корневой иглой налета из пришеечного участка зубов. Оставляли зубы открытыми на 90 дней. Через 90 дней после инфицирования корневых каналов было проведено рентгенологическое исследование для выявления наличия очагов периапикальной деструкции в периапикальной области. Далее мы изучили содержание интерлейкинов в экссудате корневых канала в зубах с сохраненной и искусственно разрушенной апикальной констрикцией. Экссудат был получен и изучен согласно методике получения периапикального экссудата, описанной в пункте 2.1.6 и определен согласно методике, описанной в разделе 2.2.1 настоящей работы.

12 зубов были удалены с периапикальными очагами, связанными с корнями зубов, помещены в 10% раствор нейтрального формалина для последующей оценки характера апикальных и периапикальных поражений. В 12 зубах корневые каналы были очищены от остатков пищи и путридных масс; каналы были отпрепарированы, используя технику «Crown Down». Во время

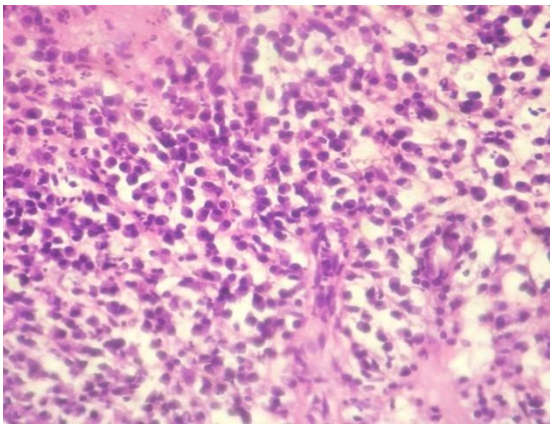
препарирования проводилась ирригация корневых каналов 2,5% раствором гипохлорита натрия при каждой замене файла. В 12 каналах, где апикальное отверстие было разрушено, производилось препарирование цементного канала до 55 размера файла, то есть цементный канал был включен в препарирование. В остальных 12 каналах, где апикальное отверстие было сохранено, препарирование цементного канала не производилось. После этого была проведена ирригация всех 24 каналов 2,5% раствором гипохлорита натрия, каналы были высушены и обработаны 17% раствором ЭДТА для удаления обработанного слоя дентина. После финальной обработки 2,5% раствором гипохлорита натрия каналы были высушены и заполнены пастой на основе гидроокиси кальция и физраствора. Полость зуба пломбировалась временным цементом. После 14 суток интраканальная повязка была удалена с помощью К-файлов с ирригацией 2,5% раствором гипохлорита натрия. Корневые каналы были высушены с помощью бумажных стерильных штифтов и получен экссудат для дальнейшего изучения содержания интерлейкинов после медикаментозного лечения. Далее каналы были запломбированы методом латеральной конденсации гуттаперчи с использованием в качестве силлера Sealapex (Kerr, США). Восстановление коронки зуба проводили с помощью фотоотверждаемого стеклоиономерного цемента Vitremer (3M ESPE, США).

2.3. Патогистологическое исследование периапикальных тканей

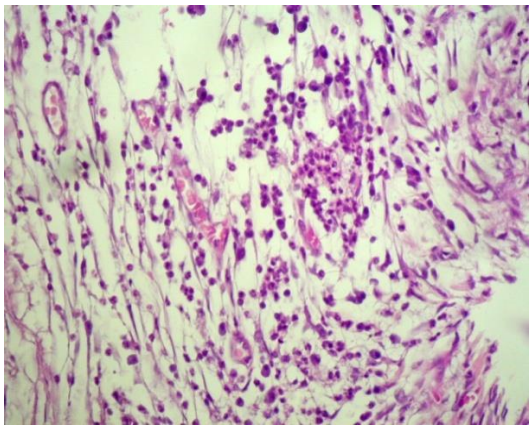
Мягкие ткани, связанные с корнями, были тщательно отделены от поверхности зуба. Образцы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, а затем заливали в парафин по стандартной методике. Парафиновые срезы толщиной 5±1 мкм, полученные на микротоме МПС-2, окрашивались гематоксилином и эозином. Гистологические препараты были изучены под светооптическим микроскопом Olympus BX-40 с использованием объективов x10, x20, x40, x100. Микрофотографирование проводили цифровой фотокамерой Olympus U-TV1X с программным обеспечением Olympus DP-Soft.

При патоморфологическом исследовании периапикального очага оценивали характер воспалительного инфильтрата. Для количественной оценки характера воспалительного инфильтрата мы использовали индексную систему J. M. Tanomaru (2008) [263]: 1 – отсутствие или единичные полиморфноядерные клетки (инфильтрат представлен преимущественно лимфоцитами и макрофагами) (рис. 2.9, а); 2 – в инфильтрате, представленном мононуклеарными клетками, определялись множественные полиморфноядерные клетки, не образующие скопления (рис. 2.9, б); 3 – инфильтрат представлен скоплением полиморфноядерных клеток (рис. 2.2, в); 4 – наличие полостей и абсцессов, окруженных полиморфноядерными клетками (рис. 2.2, г).

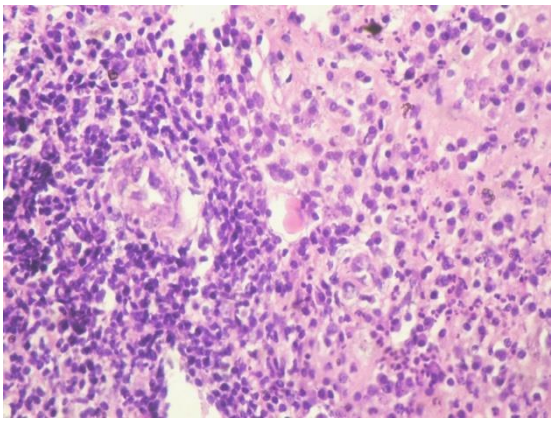
а)



б)



в)



г)

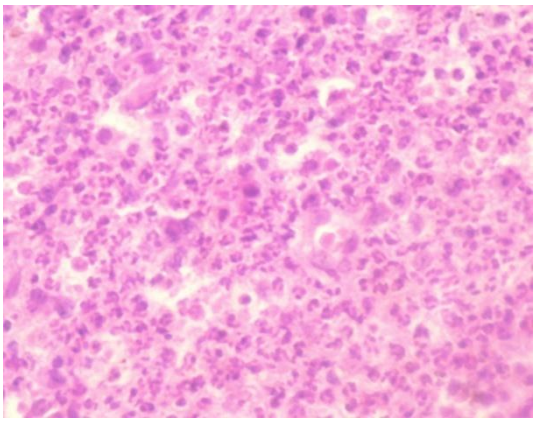


Рисунок 2.5 - Клеточная реакция в периодонте. Инфильтрат представлен преимущественно лимфоцитами и макрофагами (а) с единичными полиморфноядерными клетками (б), полиморфноядерные клетки образуют скопления (в), образование абсцессов, окруженных полиморфноядерными лейкоцитами (г). Окраска гематоксилином и эозином. Х200.

Исследование проводилось на кафедре патологической анатомии Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького при консультативной помощи зав. кафедры, д.мед.н., профессора Василенко И.В.

2.5. Методы статистической обработки полученных данных

Полученные данные были закодированы для введения в компьютер, введены в Excel (Microsoft) и подвержены статистическому анализу с использованием пакета прикладных программ Statistica. Использовали сравнение средних данных таблиц Стьюдента с использованием t критерия, многофакторный регрессионный анализ для изучения влияния разных

изучаемых факторов эндодонического лечения, логит-регрессионный анализ применен для оценки комбинации разных независимых факторов, связанных с наилучшим прогнозом. Сгруппированные данные были проанализированы по дихотомическим признакам и оценены с использованием непараметрического критерия Хи-квадрат. Для определения зависимости данные были оценены с использованием корреляционного анализа Спирмена.

ГЛАВА 3
СВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ IL-1ß И TNF-α С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА

Целью настоящей части исследования было изучить содержание IL-1ß и TNF-α в экссудате корневого канала зубов с хроническими апикальными периодонтитами и проанализировать их связь с клиническими симптомами, размерами очагов деструкции и состоянием АК. Из 76 пациентов, включенных в настоящую работу, не один не подвергался ранее эндодонтическому лечению и в течение двух месяцев не получал антибактериальную терапию по поводу сопутствующих общих заболеваний.

Апикальный периодонтит вызывается бактериями из корневого канала, а периапикальная резорбция является главным проявлением хронического апикального периодонтита. Среди множества биологически активных молекул, принимающих участие в воспалительной реакции, IL-1ß и TNF-α рассматриваются как наиболее важные в провоспалительном каскаде [36,82,93,99,119,127]. IL-1ß, кроме рекрутирования макрофагов и ПЯ клеток, обладает способностью угнетать образование костной ткани. Отсутствие заживления после видимо качественно проведенного лечения может быть следствием продолжающейся секреции IL-1ß, содержание которого может быть недостаточным для активации процесса резорбции, но может препятствовать активации процесса заживления. IL-1ß, главным образом, секретируется активированными макрофагами, а TNF-α, главным образом, активированными Т-лимфоцитами. Отсутствие четких представлений о роли этих цитокинов в патогенезе апикального периодонтита и определило необходимость этого исследования.

Связь содержания интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) в периапикальном экссудате с различными клиническими симптомами, включая припухлость, боль при перкуссии и пальпации, наличия свищевых ходов, гнойного экссудата в корневом канале, были изучены в современной литературе, однако получены

противоречивые результаты [110,126,147,149]. В нескольких исследованиях было показано, что содержание IL-1ß и TNF-α существенно увеличивается при обострении процесса [110,126,147], однако другие авторы [126,149,162,183] показали, что содержание этих интерлейкинов уменьшается при гнойном воспалении и зависит от фазы воспалительного процесса.

Связь содержания интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) с размерами очагов деструкции также была противоречивой [110,126,149], а связь содержания IL-1ß и TNF-α в экссудате периапикальных тканей с состоянием АК в современной литературе не была отражена. В связи с этим в настоящей работе мы провели изучение содержания интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате корневых каналов зубов с апикальным периодонтитом. Мы в наших исследованиях классифицировали периапикальные поражения в зависимости от клинического течения, как хронические и обострившиеся; в зависимости от размеров очагов деструкции, как большие и малые; в зависимости от состояния АК, как сохраненная и разрушенная АК; от степени разрушения АК как частично разрушенная и полностью разрушенная.

3.1. Связь содержания IL-1ß и TNF-α с клиническими проявлениями апикального периодонтита.

На первом этапе мы провели изучение содержания IL-1ß и TNF-α в экссудате из корневых каналов зубов с рентгенологически подтвержденным наличием периапикальных поражений. Экссудат был получен из 76 корневых каналов зубов с хроническими периодонтитами. IL-1ß был обнаружен в экссудате всех изучаемых зубов, в то время как TNF-α был обнаружен только в 54 случаях, что составило 71 процент наблюдений. Концентрация IL-1ß варьировала в широком диапазоне от минимального (1,48 пг/мл) до максимального (11,02 пг/мл), а концентрация TNF-α варьировало от 0 пг/мл до 11,41 пг/мл.

Далее материал был разделен на 2 группы, в зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов обострения. Данные представлены в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1 - Концентрация IL-1β в экссудате периапикальных тканей в зубах с различным клиническим течением хронического периодонтита

Клиническое течение	Количество наблюдений	Среднее значение, пг/мл	Ошибка среднего	Критерий достоверности (t)	Максимальное значение, пг/мл	Минимальное значение, пг/мл
Хроническое	41	6,16	0,45	t=1,15 P>0,05	8,39	1,48
Обострение	35	6,54	0,61		11,02	3,17

Из данных таблицы 3.1.1 видно, что при обострившемся течении периодонтита среднее содержание IL-1ß в экссудате корневых каналов существенно не отличалось в зубах с хроническим и обострившимся течением (t-1,15 p>0,05). В опубликованных работах о связи содержания интерлейкинов с клиническими симптомами были получены противоречивые результаты [118,126,136]. Наши данные подтверждают исследования Ataoglu et al. (2004) [110], которые показали отсутствие различий между содержанием IL-1ß при наличии или отсутствии клинических симптомов обострения. Из данных таблицы 3.1.1 видно, что один и тот же уровень IL-1ß может отмечаться в зубах с хроническим и обострившимся течением. Его содержание варьировало от очень низких показателей до 11,02 пг/мл. Это показывает, что при рассматривании содержания интерлейкинов в зубах, относящихся к разным диагностическим категориям, в зависимости от течения, один и тот же уровень содержания IL-1ß может быть связан как с хроническим, так и с обострившемся течением. Это наглядно представлено на рисунке 3.1.1.

Анализ диаграммы показывает, что в большинстве случаев показатели содержания IL-1ß не отличаются в сравниваемых группах. Из 76 исследований

в 55 случаях (72%) показатели IL-1ß совпадали в группах с хроническим и обострившимся течением, а в 21 случае (28%) случаев эти показатели не совпадали.

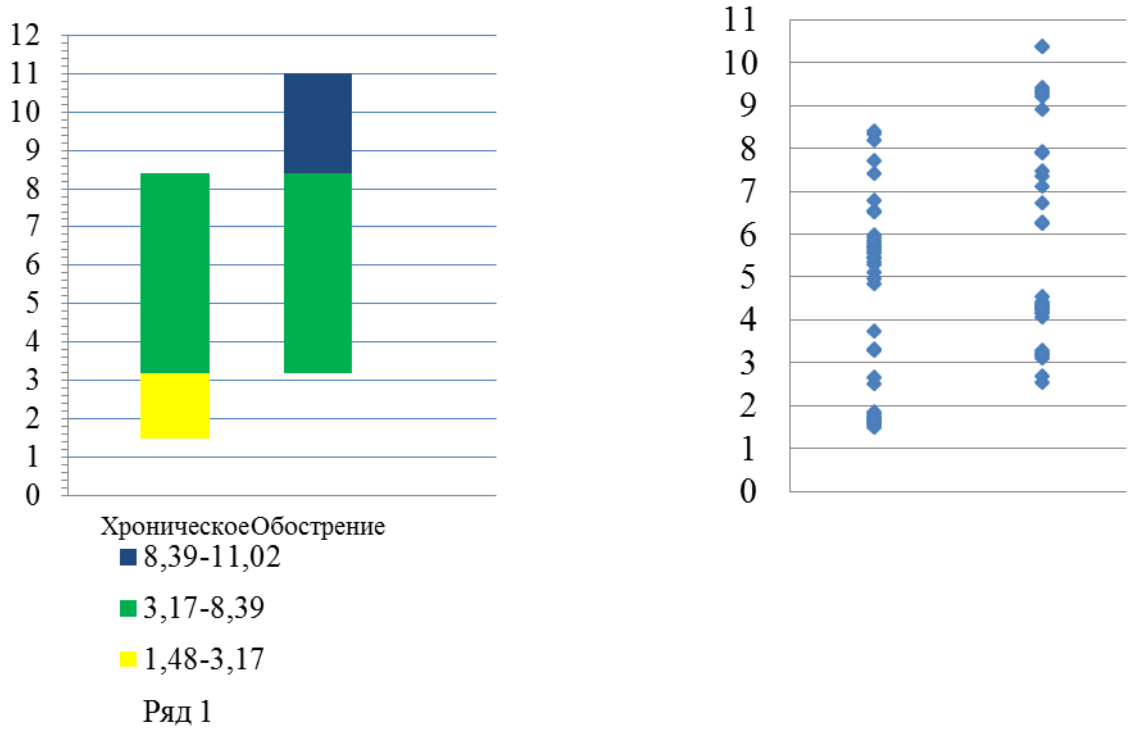


Рисунок 3.1.1 - Диаграмма распределения содержания IL-1ß в зависимости от клинического течения апикального периодонтита

На рисунке 3.1.1 (слева) можно видеть 3 диапазона распределения содержания IL-1ß в зубах с хроническим и обострившимся течением. Наиболее интересным представляется диапазон от 3.17-8,39 пг/мл, в котором отмечается совпадение показателей концентрации IL-1ß при разном клиническом течении апикального периодонтита. Видно, что сосредоточение показателей содержания IL-1ß соответствует одному и тому же диапазону как в зубах с хроническим, так и зубах с обострившимся течением апикального периодонтита. Несовпадающие между собой показатели расположены на противоположных зонах в зубах с хроническим и обострившимся течением. Можно видеть, что имеется незначительная тенденция, что при обострившимся течении периодонтита имеет место более высокое содержание IL-1ß и, напротив, при хроническом течении содержание IL-1ß снижается. По существу, возникает вопрос: является

ли такое распределение частот совпадений и несовпадений зависимым от клинического течения?

С целью проверки характера связи между концентрацией IL-1ß и клиническим течением мы сгруппировали данные в зависимости от совпадений и несовпадений концентрации IL-1ß в зубах с хроническим и обострившимся течением (таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2 - Связь содержания IL-1ß в экссудате периапикальных тканей с клиническим течением апикального периодонтита

Клиническое течение	Уровни IL-1ß		χ^2	P
	Совпадает	Не совпадает		
Хроническое	29 (70%)	12 (30%)	0,12	0,729
Обострившееся	26 (74%)	9 (26%)		
Всего	55 (72%)	21 (28%)		

Как видно из таблицы 3.1.2, в 72 процентах случаев показатели уровня IL-1ß совпадают при хроническом и обострившемся течении. Результат анализа показал, что отличий в совпадении и несовпадении показателей IL-1ß, в зависимости от клинического течения, не было выявлено. Гипотеза о влиянии обострения на содержание IL-1ß не подтвердилась (χ^2=0,12; p>0,05). Полученные данные показывают, что корреляция между клиническими проявлениями апикального периодонтита и содержанием IL-1ß не была статистически установлена. Видно, что в большинстве случаев содержание IL-1ß не отличается в зубах с разным клиническим течением апикального периодонтита, хотя в ряде случаев концентрация IL-1ß была выше в зубах с обострившимся течением. Таким образом, при сравнении содержания IL-1ß в экссудате корневого канала видно, что прямой зависимости между клиническим течением и содержанием IL-1ß не было установлено. В тоже время было показано, что при обострившимся течение показатели содержания IL-1ß в экссудате периапикальных тканей могут быть невысокими, а при хроническом

течении могут быть высокими. Такое распределение содержания IL-1ß в экссудате показывает, что обострение воспаления связано с повышенным содержанием IL-1ß, однако установленная связь не может рассматриваться, как причинно следственная, поскольку клиническое течение может не отражать характер патогистологических изменений в периапикальной области.

Поскольку является установленным, что единственной причиной апикального периодонтита являются микробы системы корневого канала, которые будучи организованными в зубную бляшку, вызывают локальный воспалительный процесс с накоплением полиморфноядерных клеток, который может быть выявлен только гистологически [11,99,107,127,168]. По существу, даже при отсутствии клинических симптомов обострения микробная биопленка вызывает привлечение полиморфноядерных клеток в результате активации макрофагов, продуцирующих выделение IL-1ß.

Сила связи между содержанием IL-1ß и клиническими симптомами была оценена с использованием корреляционного анализа. Данные представлены в таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3 - Ранговая корреляция Спирмена между клиническим течением апикального периодонтита и содержанием IL-1β в периапикальном экссудате.

	Число наблюдений	Спирмена R	t (N-2)	p-уровень
IL-1β & клиническое течение	76	0,43	4,11	0,001

Как видно из таблицы 3.1.3, была выявлена средней силы корреляция (R=0,43) между клиническим течением и содержанием IL-1ß, однако, как видно из диаграммы распределения (рисунок 3.1.1), она не может отражать характер воспалительного процесса в каждом конкретном случае, поскольку один и тот же уровень содержания IL-1ß может быть обнаружен при разном клиническом течение.

Изучение содержания TNF-α в периапикальном экссудате не нашло широкого освещения в современной литературе [11,99,110,124,128]. Показано [11,36,110,127], что TNF-α, главным образом, секретируется Т-лимфоцитами, активация которых вызывается микробными антигенами и IL-1ß, продуцируемый макрофагами. Safavi, Rossomando et al. [193], Artese et al. [142] обнаружили клетки, секретирующие TNF-α в периапикальной гранулеме, подтвердив их роль в патогенезе апикального периодонтита. В настоящей работе мы провели изучение содержания TNF-α в экссудате корневых каналов в зубах с хроническим периодонтитом. TNF-α был определен в экссудате только 54 корневых каналов, а в 22 зубах нам не удалось обнаружить TNF-α. Концентрация его варьировала в диапазоне от 0 до 11.6 пг/мл. Не было выявлено корреляции между содержанием IL-1ß и содержанием TNF-α (R=0,14; p>0,05). Это показывает, что эти интерлейкины играют разные роли в активации воспалительного процесса. Stashenko et al. [205] показали синергичную взаимосвязь между этими цитокинами. Мы не смогли подтвердить такую связь.

Средний уровень концентрации TNF-α в периапикальном экссудате представлен в таблице 3.1.5.

Таблица 3.1.5 - Концентрация TNF-α в экссудате периапикальных тканей в зубах с различным клиническим течением хронического периодонтита

Клиническое течение	Количество наблюдений	Среднее значение, пкг/мл	Ошибка среднего	Критерий достоверности (t)	Максимальное значение, пг/мл	Минимальное значение, пг/мл
Обострение	35	3,8	0,52	0,27 P>0,05	11,41	0
Хроническое	41	3,6	0,53		11,16	0

Из представленных данных видно, что различия в средних показателях уровня TNF-α не было обнаружено, однако обращает внимание, что среднее содержание TNF-α, в отличие от содержания IL-1ß, несколько выше при обострившемся течении периодонтита. Эти данные показывают, что содержание TNF-α в периапикальном экссудате не отражает клиническое течение апикального периодонтита.

3.2. Связь содержания IL-1ß и TNF-α с размерами очагов периапикальной деструкции

Периапикальная резорбция костной ткани является наиболее значимым клиническим маркером апикальных периодонтитов. Она возникает в результате активации остеокластов и в ее возникновении и развитии принимают участие различные провоспалительные медиаторы, включая IL-1ß, TNF-α и другие костьрезорбирующие цитокины. В тоже время, патологические механизмы, которые ответственны за возникновение и прогрессирование очагов деструкции не до конца установлены [11,34,99,127,141]. Несмотря на то, что макрофаги составляют до 46% [127,164,169] клеток в периапикальной гранулеме, в процессе ее развития отмечается определенная тенденция увеличения их количества на стадии развития гранулемы и постепенном их уменьшении на стационарной фазе. Проследить эту динамику в клинике практически невозможно, однако, как было показано Metzger (2000) [170], не все потенциальные активности макрофагов проявляются в периапикальной гранулеме. Современные данные показывают, что некоторые из этих функций, таких как активный синтез интерлейкинов, вовлекаются только небольшое количество активированных макрофагов, которые в хронических гранулемах не превышает 2-3% макрофагов, присутствующих в гранулеме. Недавние публикации убедительно показали, что среди большого перечня потенциальных медиаторов, которые могут активировать остеокласты и вызывать костную резорбцию, главными и наиболее важными при хронических периодонтитах

являются IL-1ß и TNF-α [76,99,110,119,124]. Они показали, что остеокластическая активность этих цитокинов активируется через простагландины, продукты циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты, которые активируются микробными эндотоксинами инфицированной системы корневого канала. Поскольку основные провоспалительные цитокины продуцируются, главным образом, клетками, принадлежащими к мононуклеарной фагоцитирующей системе, нас интересовало, в первую очередь, связаны ли размеры очагов деструкции с содержанием IL-1ß, TNF-α в экссудате корневого канала при апикальных периодонтитах. Характер связи был оценен с использованием корреляционного анализа Спирмена. Данные представлены в таблице 3.2.1

Таблица 3.2.1 - Корреляция между размерами очагов периапикальной деструкции и содержанием IL-1ß в периапикальном экссудате зубов с апикальным периодонтитом

Параметры переменных	Число наблюдений	Спирмена R	t (N-2)	p- уровень (p<0.05)
Размер очагов деструкции (мм) IL-1ß (пг/мл)	76	0,31	2,71	0,008

Изучение характера связи между размерами очагов деструкции и содержанием IL-1ß показало наличие слабой положительной корреляции (R=0,31; p<0,05), означающую что более высокие концентрации TNF-α были выявлены в больших очагах деструкции.

Для визуализации представленной зависимости мы построили диаграмму рассеяния (рисунок 3.2.1).

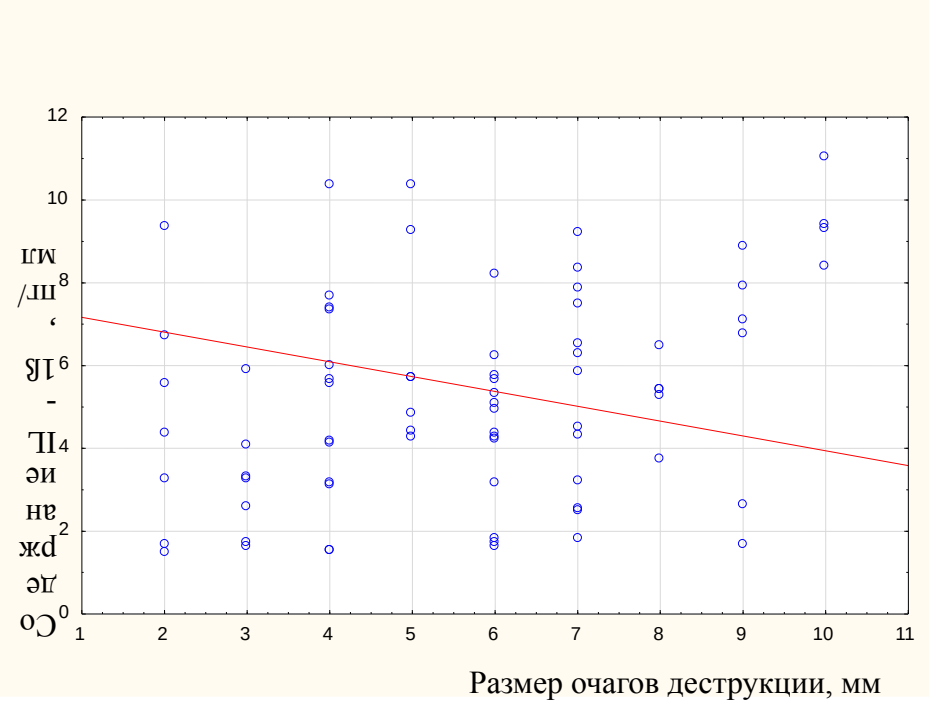


Рисунок 3.2.1 - Диаграмма рассеяния между размерами очагов периапикальной деструкции и содержанием IL-1ß в экссудате периапикальных тканей зубов с хроническим апикальным периодонтитом

На рисунке 3.2.1 представлены взаимоотношения между индивидуальными размерами очагов деструкции и концентрацией IL-1ß в экссудате периапикальных тканей. Можно видеть, что имеется тенденция, что малые очаги деструкции содержат более низкую концентрацию IL-1ß, но все же малые очаги с высокой концентрацией IL-1ß определяются выше и ниже линии регрессии. Как видно из представленного рисунка, имеется выраженный разброс показателей содержания IL-1ß в зубах с большими и малыми очагами деструкции. Можно видеть, что, малые очаги деструкции практически в равной степени сопровождаться повышенным содержанием IL-1ß, в то время как при больших очагах деструкции повышенное содержание IL-1ß встречается чаще.

В связи с эти материал был сгруппирован в зависимости от размеров очагов деструкции. К большим очагам деструкции были отнесены все случаи, когда их размер превышал 5 мм, а к малым были отнесены очаги до 5 мм включительно. В таблице 3.2.2 приведены средние уровни содержания IL-1β в

экссудате периапикальных тканей в зубах с малыми и большими очагами периапикальной деструкции.

Таблица 3.2.2 - Концентрация IL-1β в экссудате периапикальных тканей в зубах с малыми и большими очагами периапикальной деструкции

Очаги деструкции	Количество наблюдений	Среднее значение пг/мл	Ошибка среднего	Критерий достоверности (t)	Максимальное значение, пг/мл	Минимальное значение, пг/мл
Малые	34	4,91	0,43	1,06 P>0,05	10,35	1,48
Большие	42	5,53	0,38		11,02	1,62

Представленные данные показывают, что отсутствуют различия в содержании IL-1ß в зубах с различными размерами очагов деструкции (t-1,06 p>0,05). При этом обращает внимание, что максимальные и минимальные показатели содержания IL-1ß практически не отличаются. Была построена диаграмма распределения содержания IL-1ß в зависимости от групповой принадлежности (рисунок 3.2.2).

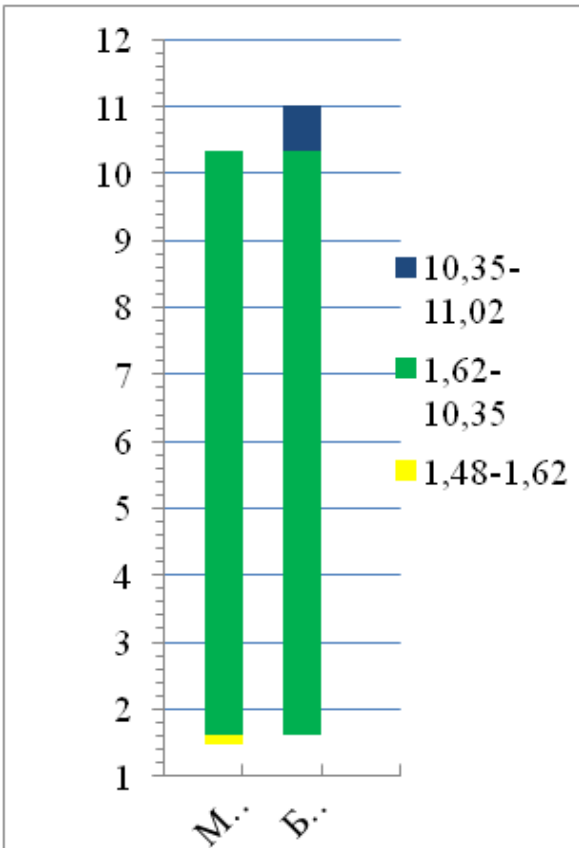


Рисунок 3.2.2 - Диаграмма распределения содержания IL-1ß в зависимости от размеров очагов деструкции в зубах с малыми и большими очагами деструкции (М - малые очаги деструкции, Б - большие очаги деструкции)

На рисунке 3.2.2 продемонстрированы диапазоны совпадений и несовпадений показателей содержание IL-1ß в зубах с большими и малыми очагами деструкции. Видно, что имеется практически полное совпадение показателей содержания IL-1ß в зубах с различными размерами очагов деструкции.

С целью проверки характера связи содержания IL-1ß в экссудате корневого канала и размерами очагов деструкции была построена гипотеза о зависимости концентрации IL-1ß от размеров очагов деструкции и проверена с использованием критерия χ^2. Данные представлены в таблице 3.2.3.

Таблица 3.2.3 - Связь содержания IL-1ß с размерами очагов деструкции в зубах с апикальным периодонтитом

Размеры очагов деструкции	Уровни IL-1ß		χ^2	P
	Совпадает	Не совпадает		
Малые	31(91%)	3(9%)	1,56	0,211
Большие	41(98%)	1(2%)		
Всего	72 (95%)	4 (5%)		

Данные таблицы показывают, что в 95 процентах случаев показатели содержания IL-1ß совпадают в группах с большими и малыми очагами деструкции. несмотря на то, что разброс показателей отмечается в широком диапазоне. Гипотеза о влиянии размеров очагов деструкции на содержание IL-1ß не подтвердилась (χ^2=1,56; p=0,211). Становится понятным, что размер очагов деструкции, на момент обследования, не отражает активность грануляционной ткани и может быть меткой ранее имевшего место периода активации. То есть, связывать активность воспалительного процесса по содержанию IL-1ß в экссудате периапикальных тканей при разных размерах очагов деструкции представляется неоправданным.

В тоже время, при анализе связи содержания IL-1ß с клиническими проявлениями не были выявлены различия в зубах с хроническим и обострившимся течением, однако разброс показателей в широком диапазоне не позволял сделать вывод о характере этой связи.

Поэтому на следующем этапе мы изучили характер связи содержания IL-1ß при различном клиническом течении в зубах с разными размерами очагов деструкции отдельно. Данные представлены в таблицах 3.2.4 и 3.2.5.

Таблица 3.2.4 - Средний уровень концентрации IL-1ß при различном клиническом течении периодонтита в зубах с малыми очагами деструкции

Клиническое течение	Количество наблюдений	Среднее значение пг/мл	Ошибка среднего	Критерий достоверности (t)	Максимальное значение, пг/мл	Минимальное значение, пг/мл
Хроническое	20	4,64	0,53	1,61 P>0,05	8,34	1,48
Обострение	14	6,09	0,72		10,35	3,19

Таблица 3.2.5 - Средний уровень концентрации IL-1ß при различном клиническом течении периодонтита в зубах с большими очагами деструкции

Клиническое течение	Количество наблюдений	Среднее значение пг/мл	Ошибка среднего	Критерий достоверности (t)	Максимальное значение, пг/мл	Минимальное значение, пг/мл
Хроническое	21	4,5	0,44	2,15 P<0,05	8,39	1,62
Обострение	21	6,05	0,57		11,02	2,54

Как видно из представленной таблицы 3.2.4 различий в содержании IL-1ß в зубах с малыми очагами деструкции не было выявлено ($t=1,61$; $p>0,05$) в то время как (таблица 3.2.5) в зубах с большими очагами деструкции различия в содержании IL-1ß существенно отличалось в зубах с хроническим и обострившимся течением ($t=2,15$; $p<0,05$). Следует отметить, что и в группе с малыми очагами поражения отмечалась выраженная тенденция к более высокому содержанию IL-1ß в зубах с симптоматическим периапикальным поражением, хотя различия было меньше заданного уровня значимости.

Целью секреции IL-1ß является усиление иммунного ответа на микробы или их антигены, а также увеличение локальной концентрации защитных клеток. Этот процесс может приводить к образованию гранулематозной ткани и возникновению костной резорбции, которая затем создает буферную зону между микроорганизмами корневого канала и периапикальными тканями. Это, возможно, приводит к более быстрой резорбции кости и увеличению буферной зоны между инфекцией и нормальными тканями во время острой фазы воспаления. Однако представленные данные не выявили связи между содержанием IL-1ß в периапикальном экссудате и размером очагов периапикальной деструкции. Различия в содержания интерлейкинов при разных очагах деструкции может быть понятным в связи с исследованиями Ulrich Beuscher et al. [112], которые показали изменение кинетики образования IL-1ß на стадии развития периодонтита. Содержание IL-1ß увеличивается в активной фазе воспаления и связано с рекрутированием макрофагов в очаг поражения. В стационарной фазе содержание IL-1ß уменьшается, что может быть объяснено переключением на синтез IL-1α. Следовательно, размер очагов деструкции, на момент исследования, может быть связан как с активной фазой, так и стационарной фазой. Размер очагов деструкции может быть отражением раннее имевшего место активного процесса, который на момент исследования может быть заменен на хроническую фазу.

Поскольку локальная активация макрофагов обеспечивается, главным образом, активированными Т-лимфоцитами, которые, в свою очередь, активируются антигенами микроорганизмов системы корневого канала. Специфически активированные Т-лимфоциты продуцируют множество цитокинов, активирующих воспалительный ответ периапикальной ткани и резорбцию костной ткани периапикальной области. Т-лимфоциты, в свою очередь, в избытке антигена активируют пролиферацию и созревание В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины, изменяя тем самым клеточный тип воспалительной реакции на гуморальный с возникновением обострения и активацией процесса резорбции. Таким образом,

резорбция костной ткани в периапикальной области может активироваться TNF-α, продуктом активированных Т-лимфоцитов.

При изучении характера связи содержания TNF-α с клинической симптоматикой апикальных периодонтитов не было обнаружено зависимости между этими показателями. Поскольку TNF-α определяет активность Т-лимфоцитов, содержание TNF-α может быть индикатором их активности. Содержание TNF-α в зубах с разными размерами очагов деструкции представлено в таблице 3.2.6.

Таблица 3.2.6 - Концентрация TNF-α в экссудате периапикальных тканей в зубах с малыми и большими очагами периапикальной деструкции

Очаги деструкции	Количество наблюдений	Среднее значение пг/мл	Ошибка среднего	Критерий достоверности (t)	Максимальное значение, пг/мл	Минимальное значение, пг/мл
Малые	34	5,09	0,46	0,42 P>0,05	11,16	0
Большие	42	5,35	0,41		11,41	0

Как видно из таблицы 3.2.6, различий между содержанием TNF-α в зубах с малыми и большими очагами не было выявлено. Также не было выявлено различий в концентрации TNF-α в зубах с малыми очагами деструкции в зависимости от характера течения. Так при хроническом периодонтите с малыми очагами деструкции среднее содержание TNF-α составило 3,16 пг/мл, а при обострении - 4,18 пг/мл (p>0,05). Показатели содержания TNF-α в зависимости от характера течения в зубах с большими очагами деструкции также не выявили сколь нибудь значимого различия. При хроническом течении содержание TNF-α составило 3,06 пг/мл а при обострившимся течении 4.24 пг/мл (p>0,05). Разброс показателей от минимального до максимального также не отличался.

Корреляционный анализ между размерами периапикальной деструкции и содержанием TNF-α в периапикальном экссудате зубов с апикальным периодонтитом представлен в таблице 3.2.7.

Таблица 3.2.7 - Корреляция между размерами очагов периапикальной деструкции и содержанием TNF-α в периапикальном экссудате зубов с апикальным периодонтитом

Параметры переменных	Число наблюдений	Спирмена R	t (N-2)	p- уровень
Размер очагов деструкции (мм) TNF-α (пг/мл)	76	0,1	0,88	0,38

Данные таблицы показывают отсутствие, какой-либо связи между этими переменными. На диаграмме рассеяния (рисунок 3.2.2) видно, что значения показателя TNF-α не зависели от размеров очагов деструкции. При этом высокие значения содержания TNF-α определялись и при малых очагах деструкции, так и при больших.

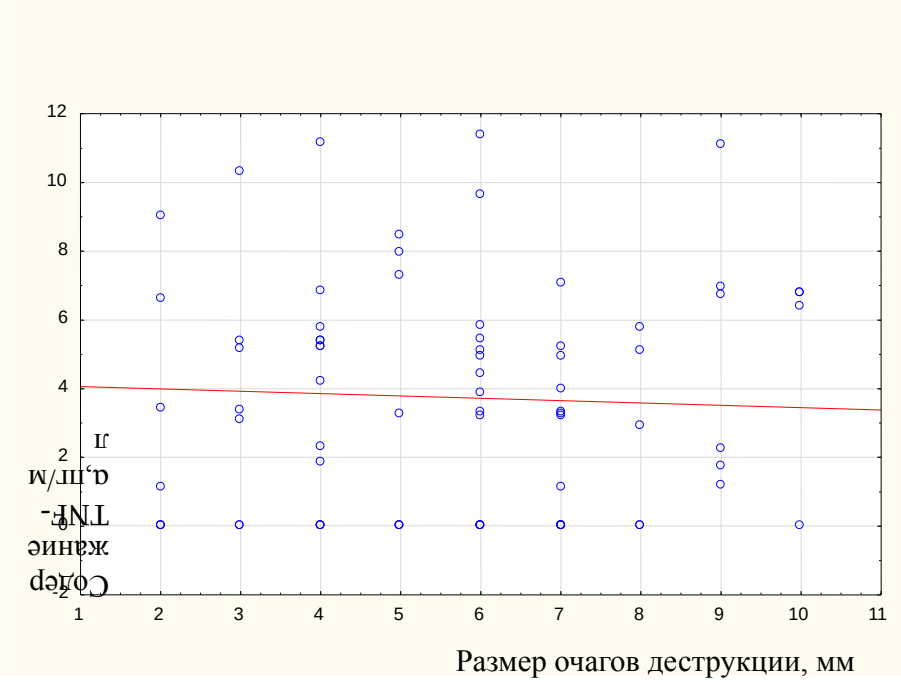


Рисунок 3.2.3 - Корреляция между размерами очагов периапикальной деструкции и содержанием TNF-α в экссудате периапикальных тканей зубов с хроническим апикальным периодонтитом

Данные, полученные в этой части исследования, выявили, что содержание TNF-α было относительно менее информативно, когда сравнивалось с содержанием IL-1ß в аналогичных группах. Интересно, что уровень TNF-α не имел тенденции к увеличению при наличии клинических симптомов обострения и при увеличении размеров очагов деструкции. Эти данные показывают, что содержание TNF-α в периапикальном экссудате менее информативны, чем содержание IL-1ß.

3.3. Связь содержания IL-1ß и TNF-α с состоянием апикальной констрикции

Периапикальное воспаление рассматривается в современной литературе как причина наружной апикальной резорбции корня зуба [11,36,52,82,99,127]. Считается, что степень резорбции пропорциональна с тяжестью воспаления и идет параллельно с костной резорбцией [12,81,113,133,157]. Однако, как было

показано, что в отличие от кости резорбция апикальной части канала крайне редко может быть обнаружена на рентгенограмме [38,78,93,113,167]. В то же время, наличие апикальной резорбции может быть причиной неудач эндодонтического лечения, поскольку в лакунах резорбированного цемента могут быть созданы условия для выживания и организации микробной биопленки, недоступной для хемоинструментальной обработки. Работы Юровской И.А. (2011) [81] убедительно показали, что апикальная поверхность корней зубов, удаленных по поводу хронического периодонтита, демонстрируют при исследовании в электронном микроскопе различную степень резорбции, которая может быть централизованной и располагаться вокруг апикального отверстия, но может распространяться далеко от апикального отверстия, не изменяя его конфигурацию. Во многих случаях, при апикальной гранулеме, несмотря на наличие костной резорбции, апикальная поверхность может быть интактной, без признаков резорбции тканей корня зуба. Однако, во многих случаях, резорбция, хотя и не охватывала все апикальное отверстие, вызывала морфологическую альтерацию анатомии апикального отверстия, которая при клиническом зондировании его производило впечатление целостности. В ряде случаев, резорбция была такой тяжелой, что приводило к обнажению дентинных трубочек. Поскольку разрушение АК является следствием воспаления, приводящего к резорбции цемента наружной поверхности корня зуба, и создания условий для формирования наружной биопленки с формированием ограниченного этой локализацией скопления полиморфноядерных лейкоцитов, уровень интерлейкинов может быть связанным с выраженностью ее деструкции. В связи с этим мы провели изучение характера связи между размерами АК и содержанием IL-1ß в периапикальном экссудате корневых каналов. Данные представлены в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1 - Корреляции Спирмена между размерами АК и содержанием IL-1β в периапикальном экссудате

	Число наблюдений	Спирмена R	t (N-2)	p-уровень
IL-1β &АК	76	0,54	5,64	0,001

Выявлена достоверная связь средней силы (R=0,54; p<0,05) между размерами АК, которые варьировали от 0,15-0,5 мм, с содержанием IL-1β в экссудате периапикальных тканей. На рисунке 3.3.1 представлена диаграмма рассеяния между индивидуальными показателями содержания IL-1β в периапикальном экссудате и состоянием АК

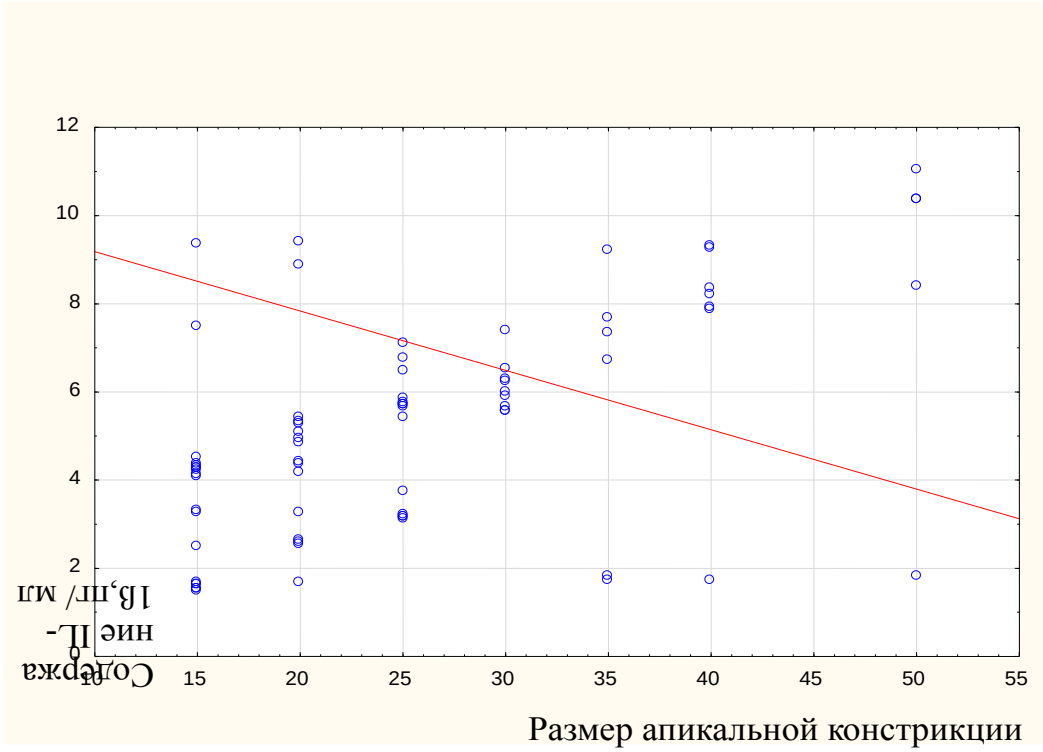


Рисунок 3.3.1 - Корреляция между размерами апикальной констрикции и содержанием IL-1β в экссудате периапикальных тканей зубов с хроническим периодонтитом

Обращает на себя внимание тот факт, что при малых размерах АК содержание IL-1β, практически в равных количествах, располагается выше и

ниже линии регрессии, в то время как при больших размерах АК, в большинстве случаев, они располагались выше линии регрессии, и только в трех случаях уровень содержания IL-1β был ниже линии регрессии. Это убедительно показывает, что эта связь между размерами АК и содержанием IL-1β не однородна.

В связи с этим мы все случаи разделили на две группы, которые классифицировали по состоянию АК как сохраненную и разрушенную, и определили средний уровень концентрации IL-1β в зубах при различном состоянии АК. Данные представлены в таблице 3.3.2.

Таблица 3.3.2 - Концентрация IL-1β в экссудате периапикальных тканей в зубах с различным состоянием АК

Состояние АК	Количество наблюдений	Среднее значение пг/мл	Ошибка среднего	Критерий достоверности (t)	Максимальное значение, пг/мл	Минимальное значение, пг/мл
Сохраненная	36	4,07	0,35	4,44	9,41	1,48
Разрушенная	40	6,33	0,75	P<0,05	11,02	1,73

Из данных таблицы видно, что в 36 зубах при клиническом зондировании АК была сохранена. При сравнении содержания IL-1β в группах зубов с сохраненной и разрушенной АК было обнаружено достоверное различие, однако, как видно из рисунка 3.3.1, это различие определяется только в зубах с разрушенной АК. При клинически сохраненной АК такое различие не отмечается.

Поскольку состояние АК связано с наружной резорбцией тканей зуба, которая может не вовлекать все апикальное отверстие в процесс резорбции и оказывать сопротивление поступательному продвижению эндодонтического инструмента, Пиляев А.Г. (2008) [85], мы оценили степень вовлечения АК в патологический процесс согласно рекомендаций Пономаревой Н.А. (2008) [79] и разделили зубы с клинически сохраненной АК на 2 группы - с полностью

сохраненной АК и с частично разрушенной АК. При этом важно подчеркнуть, что при оценке связи размеров АК с содержанием IL-1β (таблица 3.3.2) это состояние не учитывалось. В связи с этим имеется некоторое расхождение в оценке характера связи индивидуальных размеров АК с содержанием IL-1β в экссудате периапикальных тканей. Содержание IL-1β в экссудате периапикальных тканей при различной степени разрушения АК представлено в таблице 3.3.3.

Таблица 3.3.3 – Содержание IL-1β в экссудате периапикальных тканей при различной степени разрушения АК

Степень разрушения АК	Количество наблюдений	Среднее значение пг/мл	Ошибка среднего	Критерий достоверности (t)	Максимальное значение, пг/мл	Минимальное значение, пг/мл
Частично	14	5,82	0,55	0,33 P>0,05	9,41	2,65
Полностью	40	6,04	0,38		11,02	1,73

Из данных таблицы 3.3.3 видно, что различия в содержании IL-1ß в зубах с различной степенью разрушения АК не были выявлены. Это обстоятельство не позволяет рассматривать АК с размерами 0,15-0,20 мм как сохраненную, что может объяснить характер распределения содержания IL-1β в экссудате корневых каналов на диаграмме рассеяния (рисунок 3.3.1).

В связи с этим на следующем этапе мы объединили все случаи, включающие разрушенную АК (полностью и частично, которая здесь и далее мы будем рассматривать как разрушенную АК) и сравнили содержание IL-1β группах с сохраненной и разрушенной АК.

Таблица 3.3.4 - Концентрация IL-1β в экссудате периапикальных тканей в зубах с различным состоянием АК

Состояние АК	Количество наблюдений	Среднее значение пг/мл	Ошибка среднего	Критерий достоверности (t)	Максимальное значение, пг/мл	Минимальное значение, пг/мл
Сохраненная	22	3,47	0,25	6,3 P<0,05	9,35	1,48
Разрушенная	54	5,98	0,31		11,02	1,73

Приведенные данные убедительно показывают, что содержание IL-1ß существенно выше в зубах с разрушенной АК, по сравнению с сохраненной (t=6,3; p<0,05). В тоже время особый интерес вызывает факт, что наиболее часто встречающиеся показатели находятся в разных диапазонах.

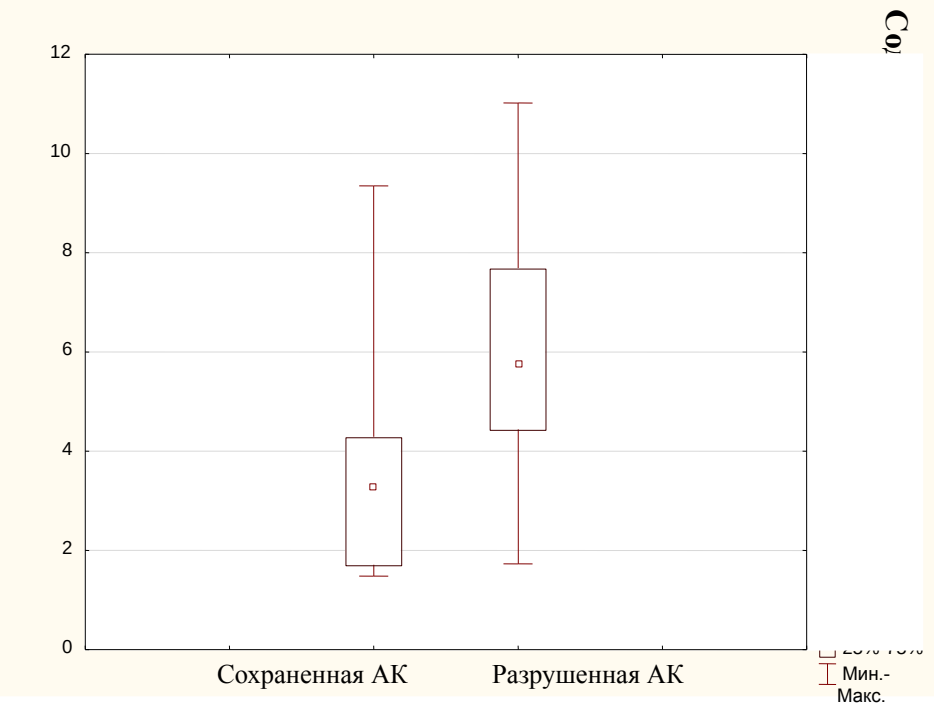


Рисунок 3.3.2 - Диаграмма размаха содержания IL-1β в экссудате периапикальных тканей зубов с сохраненной и разрушенной АК (по оси ординат представлены содержание IL-1ß - пг/мл)

Видно, что основное сосредоточение показателей в зубах с сохраненной АК имело место в диапазоне в пределах от 2 до 4 пг/мл, а при разрушенной АК в диапазоне от 4 до 8 пг/мл. Отсюда следует, что разброс показателей содержания IL-1ß очень зависит от выбросов. На рисунке 3.3.2 наглядно показано, где и в какой области концентрируются наблюдения. В тоже время, полученные данные показывают, что в зубах с сохраненной АК в ряде случаев концентрация IL-1β может превышать средние показатели и достигать высоких цифр, как и, напротив, в зубах с разрушенной АК показатели содержания IL-1β могут быть невысокими. Становится понятным, что, несмотря на то, что содержание IL-1β связано с состоянием АК, разрушение которой является косвенным признаком наличия наружной резорбции корня зуба, активность воспалительного процесса не может быть объяснена степенью разрушения АК. Это разрушение, как и деструкция костной ткани в периапикальной области, может отражать характер изменений, возникших ранее, и не связано с активностью воспалительного процесса на момент исследования. С другой стороны, поскольку наружная резорбция является одним из факторов, способствующим накоплению микроорганизмов, организованных в биопленку, активизация воспалительного процесса зависит от степени этой деструкции и, вероятно, с количеством микроорганизмов, заселяющих ниши и лакуны резорбированного цемента корня зуба. Наружная резорбция цемента, а часто и дентина корня зуба, возникает в результате активности грануляционной ткани в области хронического воспаления. Употребляя термин, «активность грануляционной ткани» мы учитываем, что, несмотря на то, что макрофаги и лимфоциты составляют основу гранулемы, их потенциальная активность не всегда реализуется. Некоторые процессы могут быть активными, в то время как другие могут не проявляться на определенной стадии заболевания. Также имеются данные, что макрофаги на разных стадиях проявляют активность в образовании и синтезе разных интерлейкинов, в том числе IL-1β в фазе острого воспаления. Поскольку даже при сохраненной АК инфекция организуется в зубную бляшку в пределах системы корневого канала, активация воспаления

разной степени тяжести может быть весьма выраженной. Наличие апикальной резорбции в зубах с апикальным периодонтитом может быть важным фактором не только в патогенезе апикального периодонтита, но и его прогрессировании и влиянии на исходы консервативного эндодонтического лечения.

В связи с этим мы изучили содержание IL-1β при различном течении апикального периодонтита в зубах с сохраненной и разрушенной АК. Данные представлены в таблице 3.3.5.

Таблица 3.3.5 - Средний уровень концентрации IL-1ß при различном клиническом течении периодонтита в зубах с сохраненной и разрушенной апикальной констрикцией

Клиническое течение Состояние апикальной констрикции	N	Хроническое	N	Обострение	t	p
Сохраненная	15	2,08±0,21	7	4,93±0,44	5,85	p<0,05
Разрушенная	35	5,47±0,39	19	6,67±0,55	1,78	p>0,05

Данные, представленные в таблице показывают, что как при сохраненной АК, так и при разрушенной АК, воспаление может протекать как хронически, так и с обострением. При хроническом течении содержание IL-1β при сохраненной АК существенно ниже чем при обострении процесса (t=5,85, p<0,05). При этом несмотря на то, что в зубах в разрушенной АК хроническое течение преобладало (65%), концентрация IL-1β в экссудате корневого канала не отличалось достоверно при хроническом и обострившимся течении (t=1,78; p>0,05). При этом следует обратить внимание, что различия в содержании IL-1β при одном и том же течении в зубах с сохраненной и разрушенной АК существенно различались. Поскольку разрушение АК отражает процесс резорбции твердых тканей зуба, которая практически идет параллельно с деструкцией костной ткани пародонта, состояние АК может быть результатом предшествующих изменений, которые возникли задолго до момента исследований. Так или иначе, становится понятным, что состояние АК является

индикатором ранее возникших процессов, однако оказывающих косвенное влияние на характер воспалительного процесса в периодонте.

Единственной причиной, которая вызывает и поддерживает воспалительный процесс, являются микроорганизмы системы корневого канала. Разрушение АК, с одной стороны, может вызывать увеличение апикального отверстия, а с другой стороны разрушение окружающего цемента создает условия для роста и размножения микробов на наружной поверхности корня зуба, что в обоих случаях способствует созданию порталов выхода инфекции в периодонт. Становится понятным, что имеется тесная связь между содержанием IL-1ß и состоянием АК. Наличие резорбции апикальной части корня зуба связано с повышенным содержанием IL-1β как при хроническом, так и при обострившимся течении. Следовательно, резорбция твердых тканей зуба является одним из факторов, способствующих активации локального воспалительного процесса. Эта закономерность проявляется только в зубах с разрушенной АК, и не проявляется при сохраненной АК.

Данные, приведенные в этой части работы, показывают, что, несмотря на то, что резорбция твердых тканей корня зуба часто встречается при апикальных периодонтитах, оценка ее наличия является достаточно трудной проблемой, если вообще разрешимой.

Поскольку разрушение АК может быть непрямым подтверждением наличия наружной резорбции с повреждением цементного слоя и открытием дополнительных порталов распространения инфекции, лечение периапикальных поражений не может ограничиваться только запечатыванием апикального отверстия, а должно проводиться с глубокой дезинфекцией с очищением корневого канала за пределами апикального отверстия.

Периапикальное воспаление и резорбция костной ткани в периапикальной гранулеме регулируется множеством цитокинов, в том числе фактором некроза опухоли (TNF-α), продуктом активированных Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты не только вызывают и поддерживают воспалительные реакции, но рассматриваются как один из основных факторов, регулирующих процессы

резорбции костной ткани и ее реорганизации. Было показано в разделе 3.1 и 3.2 отсутствует связь между содержанием TNF-α и клиническими проявлениями апикальных периодонтитов. В связи с этим нас интересовал характер связи концентрации TNF-α в экссудате корневого канала в зубах с различным состоянием АК. Содержание TNF-α с разным состоянием АК представлено в таблице 3.3.6

Таблица 3.3.6 - Концентрации TNF-α в экссудате периапикальных тканей в зубах с различным состоянием АК

Состояние АК	Количество наблюдений	Среднее значение пг/мл	Ошибка среднего	Критерий достоверности (t)	Максимальное значение, пг/мл	Минимальное значение, пг/мл
Сохраненная	22	3,3	0,69	0,68 P>0,05	11,41	0
Разрушенная	54	3,86	0,44		11,1	0

Как видно из данных таблицы, различий в средних показателях содержания TNF-α в экссудате периапикальных тканей не было обнаружено (t=0,68; p>0,05). Характер соотношений содержания TNF-α в зубах с сохраненной и разрушенной АК представлен на рисунке 3.3.4.

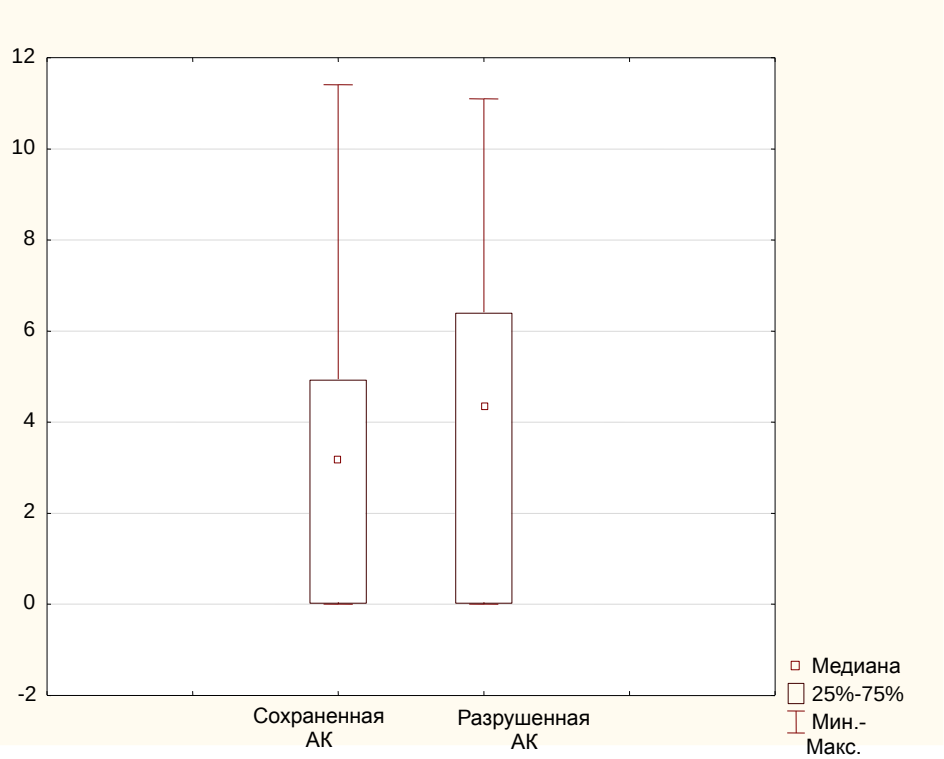


Рисунок 3.3.4 - Диаграмма размаха содержания TNF-α в экссудате периапикальных тканей зубов с сохраненной и разрушенной АК

На рисунке 3.3.4 видно, что содержание TNF-α в экссудате периапикальных тканей в зубах с сохраненной и разрушенной АК практически не отличается.

В настоящей работе IL-1ß был определен во всех образцах, в то время как TNF-α был определен только в 74 процентах случаев. Более того, уровень IL-1ß был значительно больше в периапикальном экссудате в зубах с разрушенной АК. Не было обнаружено связи между размерами очагов периапикальной деструкции и содержанием IL-1ß в периапикальном экссудате. В настоящей работе не было обнаружено различие содержания IL-1ß при симптоматических и асимптоматических поражениях. Не было установлено связи между содержанием IL-1ß и TNF-α. Эти данные подтверждают, что уровень содержания TNF-α в периапикальном экссудате не отражает характер воспалительных проявлений. Результаты этой части работы подтверждают, что IL-1ß является более существенным, чем TNF-α, в проявлении их деструктивной активности.

Резюме

Хотя хронический апикальный периодонтит относится к широко распространенным заболеваниям, патологические механизмы, которые ответственны за его возникновение, поддерживание и прогрессирование, не полностью изучены [36,48,77,76,99,127]. Периапикальная костная деструкция является основным клиническим проявлением хронического периодонтита и различные воспалительные медиаторы, включая IL-1ß и TNF-α, были обнаружены в периапикальном поражении [19,28,48,110,126,135,156]. Оба эти цитокина, главным образом, продуцируются клетками, относящимися к мононуклеарной фагоцитирующей системе.

В настоящей работе IL-1ß был определен во всех образцах, в то время как TNF-α был определен только в 74 процентах случаев. Более того, уровень IL-1ß был значительно больше в периапикальном экссудате в зубах с обострившимся течением и в зубах с разрушенной АК. Не было обнаружено связи между размерами очагов периапикальной деструкции и содержанием IL-1ß. В настоящей работе не было обнаружено различие содержания IL-1ß при симптоматических и асимптоматических поражениях. Данные, полученные из настоящей части работы, показали, что уровень TNF-α был относительно ниже, чем содержание IL-1ß, и не было выявлено корреляции между этими цитокинами. Интересно, что уровень TNF-α имел некоторую тенденцию к снижению при наличии клинических проявлений. Несмотря на то, что ряд авторов Stashenko et al. [205] продемонстрировали синергичную взаимосвязь между IL-1ß и TNF-α, мы не обнаружили такой связи или, по крайней мере, не подтвердили их синергизма в отношении периапикальной резорбции. Результаты этой части работы подтверждают, что IL-1ß является более существенным, чем TNF-α, в проявлении их деструктивной активности.

ГЛАВА 4
РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА И ИХ СВЯЗЬ С СОДЕРЖАНИЕМ ПРОВОСПРАЛИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В ЭКССУДАТЕ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ В ЗУБАХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИОДОНТИТОМ

В клинической практике наличие очагов деструкции, их размер, а также состояние АК, степень резорбции цемента могут отражать изменения, возникшие ранее, и не быть связаны с имеющим место характером воспалительного процесса на момент исследования. Поэтому особый интерес представляет изучение характера связи рентгенологических, патоморфологических изменений, первично возникающих при экспериментальном воспроизведении апикального периодонтита с активностью цитокиновой системы, преимущественно с активностью провоспалительных цитокинов, в первую очередь IL-1ß и TNF-α. Согласно исследованиям Leonardo et al. [135] ятрогенное расширение АК рассматривается как основная причина возникновения персистирующего периодонтита.

В связи с этим на первом этапе мы изучили характер связи содержания провоспалительных цитокинов (IL-1ß и TNF-α) на стадии развития апикального периодонтита с рентгенологическими и патоморфологическими изменениями в зубах с сохраненной и экспериментально разрушенной АК.

4.1. Содержание провоспалительных интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате корневых каналов в зубах с экспериментальным периодонтитом

В экспериментальной части исследования, которое выполнялось как фрагмент научно-исследовательской работы кафедры терапевтической стоматологии Донецкого национального медицинского университета имени М.Горького «Клинико-морфологическое обоснование дифференцированного

подхода к лечению деструктивных заболеваний апикального и краевого пародонта», были поставлены задачи: разработать модель создания экспериментального периодонтита; оценить влияние искусственного разрушения апикального отверстия и его влияние на формирование периапикального поражения и определить содержание провоспалительных интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате корневых каналов при сохраненном и искусственно разрушенном апикальном отверстии.

Через 90 дней после инфицирования корневых каналов было проведено рентгенологическое исследование для выявления наличия сформированных очагов периапикальной деструкции в периапикальной области. Периапикальные поражения были обнаружены в области верхушек всех корней зубов.

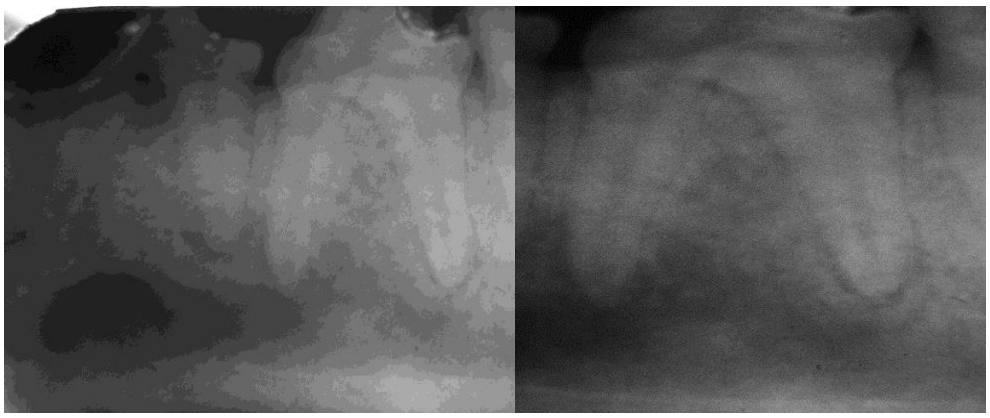


Рисунок 4.1.1 - Рентгенограммы премоляров нижней челюсти зубов собак с сформированными очагами деструкции. Медиальные корни (слева) с искусственно расширенным апикальным отверстием

На рисунке 4.1.1 представлены рентгенограммы второго и третьего зуба нижней челюсти собак с наличием очагов рентгенологического просветления, что является рентгенологическим маркером сформированной периапикальной гранулемы.

При планировании исследования экспериментальный периодонтит был воспроизведен таким образом, что апикальное отверстие медиального канала была сохранено, а в дистальном канале была разрушено файлом 25 размера.

Несмотря на то, что апикальный периодонтит возник вокруг верхушек всех зубов, обращает внимание факт, что в области искусственно сформированного апикального отверстия очаги рентгенологического просветления имели большие размеры.

В связи с этим мы проанализировали средние размеры очагов деструкции в зубах с сохраненным и разрушенным апикальным отверстием. Данные представлены в таблице 4.2.1.

Таблица 4.1.1 - Средние размеры очагов деструкции в зубах с сохраненным и разрушенным апикальным отверстием

Состояние АК	Количество наблюдена	M, мм	M ±	t	p	95% доверительный интервал	
						Минимальное значение мм	Максимальное значение мм
Сохраненная	12	2,3	0,34	2,35	p<0,05	1,0	4,3
Разрушенная	12	3,8	0,54			1,7	6,4

Из данных таблицы видно, что различия размеров очагов деструкции в зубах с разным состоянием АК достоверно различаются (t-2,35, p<0,05).

IL-1ß был определен в экссудате всех 24 корней, в то время как TNF-α был обнаружен только в 18 случаях, что составило 75 % изученных образцов. Поскольку экспериментальные исследования позволяют оценить развитие поражения с самого начала, нам представляется интересным оценить среднее содержание интерлейкинов в экссудате корневого канала в одном и том же зубе с сохраненным и разрушенным апикальным отверстием. Данные представлены в таблице 4.1.2.

Таблица 4.1.2 - Средний уровень концентрации IL-1ß и TNF-α в экссудате периапикальных тканей зубов при различном состоянии апикальной констрикции при экспериментальном периодонтите у собак

Цитокин	Состояние апикальной констрикции	Количество наблюдений, n	Среднее значение пг/мл	Критерий достоверности, t	P	Мин, пг/мл	Макс, пг/мл
IL-1ß	Сохранена	12	3,49±0,32	3,07	p<0,05	1,52	5,12
	Разрушена	12	5,74±0,66			3,0	10,21
TNF-α	Сохранена	12	4,05±0,77	0,25	p>0,05	0	8,34
	Разрушена	12	4,37±1,05			0	9,83

Из данных таблицы 4.1.2 видно, что содержание IL-1ß существенно выше в экссудате корневых каналов с искусственно сформированным апикальным отверстием, чем в каналах с сохраненной АК (t-3,07; p<0,05). Указанные данные показывают, что разрушение АК при моделировании апикального периодонтита сопровождается повышенным содержанием IL-1ß, который активирует резорбтивные процессы. Поскольку в клинике невозможно точно определить временной диапазон вовлечения АК в патологический процесс, полученные в исследовании данные показывают, что состояние АК связано с активностью воспалительного процесса. Это может быть связано с тем, что разрушенная АК способствует накоплению микроорганизмов, и организации их в микробную бляшку за пределами корневого канала. Экспериментальные исследования позволяют охарактеризовать эти заболевания во времени на момент исследования. В тоже время особый интерес вызывает тот факт, что диапазон распределения содержания IL-1ß в отличии от клинических исследований в экссудате корневых каналов с сохраненной и разрушенной АК существенно различается. Диаграмма размаха содержания провоспалительного IL-1β в каналах с сохраненной и искусственно разрушенной апикальной констрикцией при экспериментальном периодонтите у собак представлена на рисунке 4.2.2

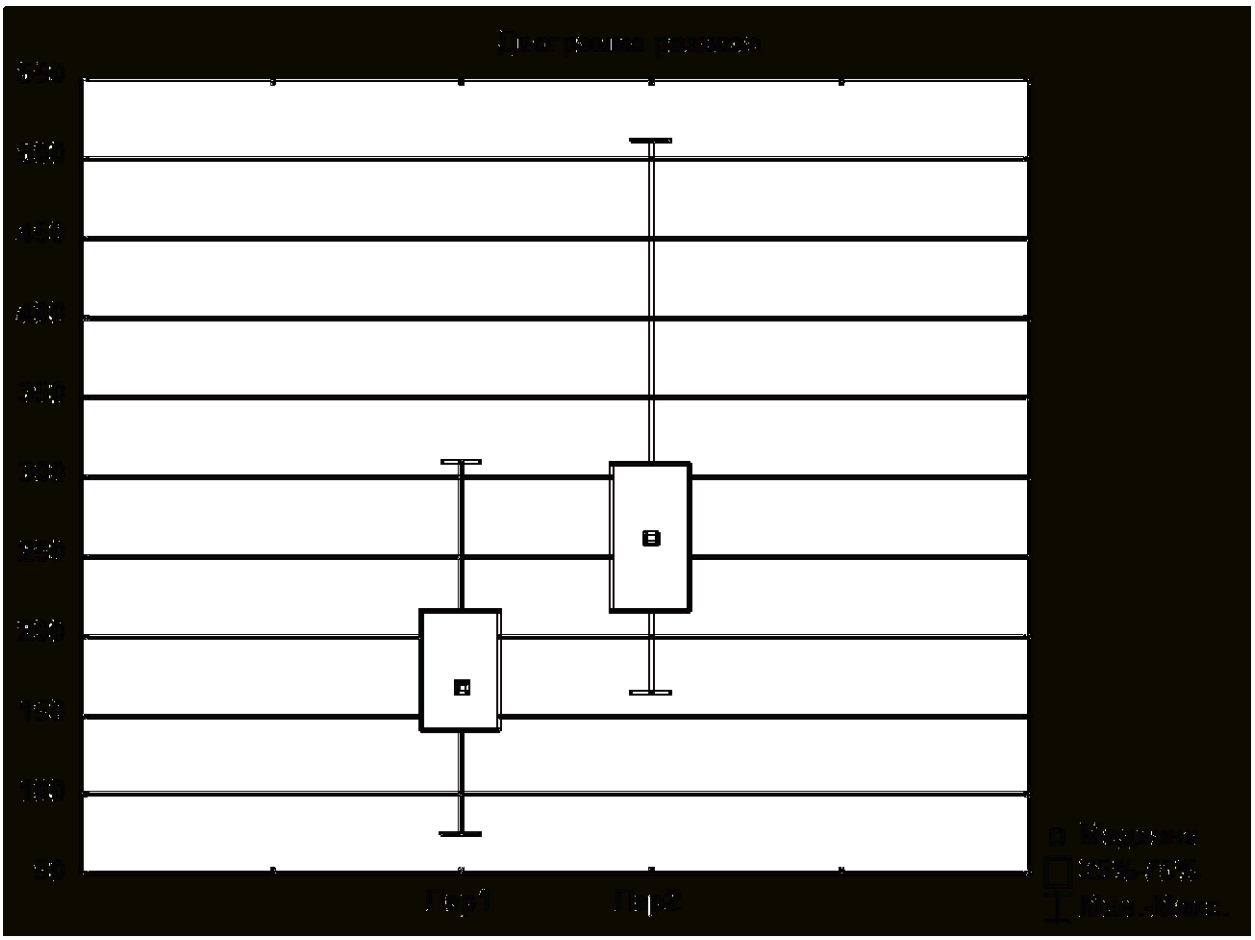


Рисунок 4.1.3 - Диаграмма размаха содержания IL-1β в экссудате периапикальных тканей в экссудате корневых каналов с сохраненной и искусственно разрушенной АК (по оси ординат представлено содержание IL-1ß - пг/мл)

На рисунке 4.1.3 представлены данные показателей содержания IL-1ß в зубах с разными методиками воспроизведения апикального периодонтита. Видно, что сосредоточение показателей содержания IL-1β расположены на противоположных зонах в каналах с сохраненной и разрушенной АК, однако из данных таблицы 4.1.2 видно, что в ряде случаев, одни и те же показатели содержания IL-1β могут встречаться в экссудате каналов с сохраненной и разрушенной АК. По существу, возникает вопрос: является ли такое распределение частот совпадений и несовпадений зависимым от состояния АК?.

С целью проверки характера связи между состоянием АК и концентрацией IL-1ß в корневых каналах при экспериментальном

периодонтите, мы сгруппировали данные в зависимости от совпадений и несовпадений показателей уровня IL-1ß в экссудате корневых каналов в зубах с сохраненной и разрушенной АК. То есть, нас интересовало, могут ли показатели содержания IL-1β определять состояние АК. В связи с этим, была построена рабочая гипотеза, что содержание IL-1ß зависит от состояния АК. Оценка гипотезы была проведена с использованием критерия Хи-квадрат (χ^2).

Таблица 4.1.3 - Связь содержания IL-1ß в экссудате корневых каналов с состоянием апикальной констрикции в зубах собак с экспериментальным периодонтитом

Состояние апикальной констрикции	Уровни IL-1ß		χ^2	P
	Совпадает	Не совпадает		
Сохраненная	5	7	1,51	0,219
Разрушенная	8	4		
Всего	13	11		

Несмотря на достоверное различие средних показателей, содержание IL-1β не связано облигатно с состоянием АК (χ^2=1,51 p=0,219), поскольку один и тот же уровень интерлейкинов может встречаться при разном состоянии АК. В наших исследованиях различия несущественны, следовательно, признаки независимые - состояние АК прямо не связано с содержанием IL-1β. Можно заключить, что разрушение апикального отверстия может приводить к большему содержанию провоспалительных интерлейкинов, о чем говорят средние цифры, однако видно, что средний показатель очень зависит от выбросов, которые влияют на ее сдвиг. Чтобы избежать этого, мы использовали медиану, которая является средней точкой вариационного ряда и не так чувствительна к выбросам. На рисунке 4.1.3 представлены распределение частот встречаемости содержания интерлейкинов в экссудате корневых каналов зубов с различным состоянием АК. Медиана и межквартильный размах показывают, где и в какой области концентрируются наблюдения.

Формирование искусственно расширения апикального отверстия основывалось на гипотезе, что цемент апикальной части корня зуба, закрывая инфицированные дентинные трубочки, препятствует росту, размножению и формированию микробной биопленки, распространяющейся за пределы АК.

В параллельных исследованиях Белоус А.П. (2013г.) [61] была изучена при помощи сканирующего электронного микроскопа наружная поверхность корня зуба в зубах с сохраненным и разрушенным апикальным отверстием. Она показала, что в зубах с сохраненной АК резорбция различной степени тяжести возникает в 80% случаев. Резорбция с обнажением дентинных трубочек была выявлена только в одном случае, а в 20% случаев наружная поверхность не была вовлечена в процесс резорбции, несмотря на возникновение очагов костной резорбции. С любезного согласия Белоус А.П., мы приводим СЭМ апикальных частей корней зубов.

На рисунке 4.1.4 представлена апикальная поверхность зубов собак с сохраненным апикальным отверстием.

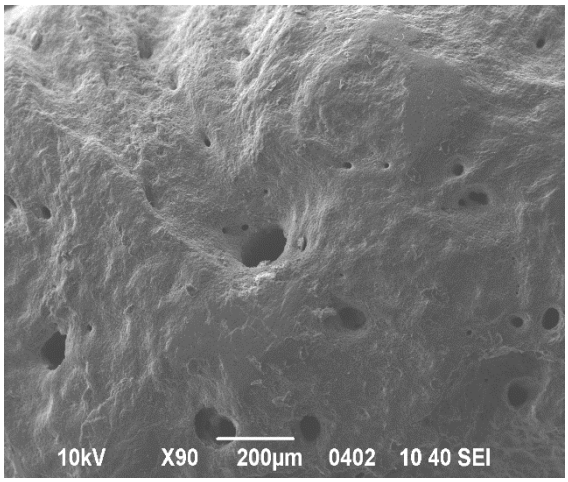


Рисунок 4.1.4 - Изображение апикальной поверхности корня премоляра собаки. Гладкая поверхность, резорбция не определяется. СЭМ. Х 90

Видно, что поверхность интактная, без признаков резорбции цемента.

При искусственном разрушении апикального отверстия во всех случаях возникает наружная резорбция тканей корня зуба, при этом в 33% возникает тяжелая резорбция цемента корня зуба, распространяющаяся на наружную

поверхность, часто с обнажением дентинных трубочек. На рисунке 4.1.5 видна резорбированная поверхность с обнажением проксимальных отверстий дентинных трубочек.

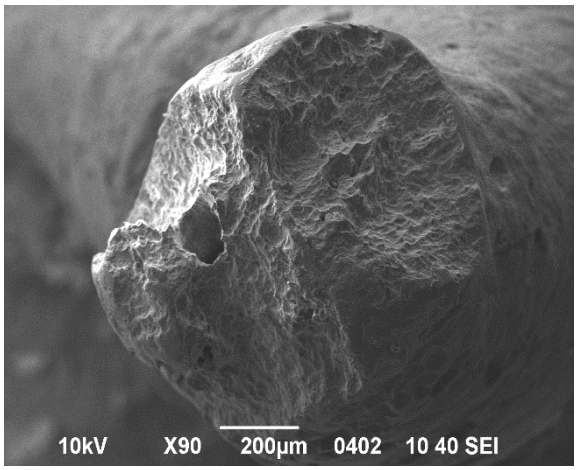


Рисунок 4.1.5 - Изображение апикальной поверхности корня зуба. СЭМ. Х 90.

Представленные данные убедительно показывают, что искусственное разрушение АК может рассматриваться, как клинический эквивалент резорбции твердых тканей зуба.

Модель с экспериментальным расширением апикального отверстия может быть аналогом разрушения цемента корня зуба, по крайней мере, в области АК. Воспаление является причиной резорбции цемента, и в ряде случаев дентина в апикальной части корня зуба, которая может распространяться на наружную поверхность корня зуба далеко за пределы АК. Исследования Nair et al. [121] показали, что резорбция кости, а также цемента корня зуба является дискретным процессом и возникает в период острой фазы воспаления. С другой стороны, морфологическим доказательством наличия зубной бляшки является локальное накопление клеток острого воспаления в области расположения микробной бляшки.

В связи с этим, мы провели изучение патоморфологических проявлений экспериментального периодонтита в зубах с сохраненной и искусственно разрушенной АК и изучили связь патоморфологических проявлений с содержанием IL-1β в экссудате периапикальных тканей.

4.2. Патоморфологические проявления экспериментального периодонтита и их связь с содержанием IL-1β в экссудате периапикальных тканей

Во всех случаях апикальная гранулема состояла из воспалительных клеток с доминированием лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток. Многочисленные фибробласты и соединительнотканные волокна располагались на периферии основного очага поражения, но во всех случаях полиморфноядерные лейкоциты были представлены в очаге поражения.

На микроскопическом уровне, в отличие от клинических наблюдений, различные морфологические формы апикального периодонтита могут быть четко представлены. Эти формы включают: апикальную гранулему, апикальную кисту или апикальный абсцесс. Эти поражения здесь и далее будут описаны в гистологических терминах, согласно их основным гистологическим проявлениям. Клинически и рентгенологически эти гистологические изменения не могут быть дифференцированы друг от друга, за исключением абсцессов с наличием свищевого хода.

После получения экссудата из корневых каналов зубов с экспериментально воспроизведенным апикальным периодонтитом патогистологическому изучению были подвергнуты периапикальные ткани, отделенные от корней удаленных зубов. При гистологическом изучении периапикальных тканей, полученных в 12 корнях зубов, апикальное отверстие которых было искусственно сформировано, во всех случаях отмечалось наличие признаков выраженного обострения апикального процесса с доминированием полиморфноядерных клеток, которые часто образовывали ограниченные скопления нейтрофилов. На рисунке 4.2.1 представлена микрофотография очага со скоплением полиморфноядерных клеток в виде однородного инфильтрата.

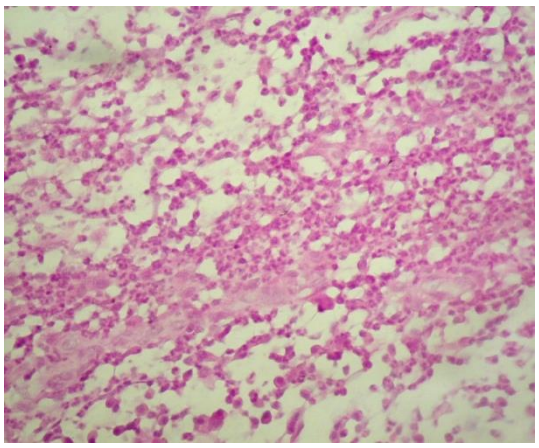


Рисунок 4.2.1 - Микрофотография очага скопления полиморфноядерных клеток в виде однородного инфильтрата. Окраска гематоксилином и эозином. Х 400.

Полиморфноядерные лейкоциты обнаруживаются в различном количестве. Часто они располагаются рядом с апикальным отверстием. В ряде случаев, они формируют абсцедирующие полости (рисунок 4.2.2.)

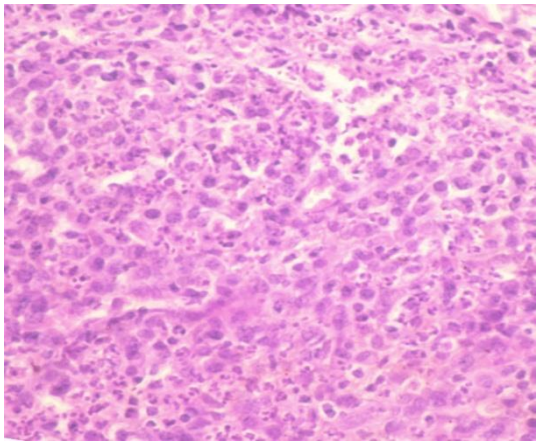


Рисунок 4.2.2 - Микрофотография абсцессов и полостей, окруженных полиморфноядерным экссудатом. Окраска гематоксилином и эозином. Х 400

В 12 корнях зубов с сохраненным апикальным отверстием воспаление проявляется преимущественно клетками хронического воспаления с одиночными рассеянными полиморфноядерными клетками.

Из 6 корней зубов с сохраненной АК при гистологическом исследовании в 3 случаях (50%) воспалительный инфильтрат был представлен преимущественно мононуклеарными клетками (лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками) с одиночными ПЯ нейтрофилами.

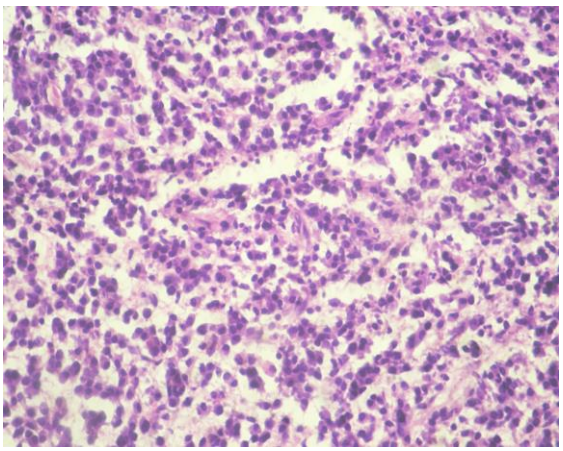


Рисунок 4.2.3 - Очаги воспалительной инфильтрации представлены плазматическими клетками, макрофагами и отдельными одиночными нейтрофилами. Окраска гематоксилином и эозином. Х 200

В других 3 случаях в инфильтрате были обнаружены скопления ПЯ лейкоцитов разной степени зрелости с массивным скоплением ПЯ клеток, однако ни в одном случае формирование абсцессов не было выявлено.

Для количественной оценки характера воспалительного инфильтрата использовали индексную оценку J.M.Tanomaru 2008 [131]: 1 – одиночные полиморфноядерные клетки (инфильтрат представлен преимущественно лимфоцитами и макрофагами); 2 – в инфильтрате, представленном мононуклеарными клетками, множество полиморфноядерных клеток, которые не образуют скопления; 3 – инфильтрат представлен скоплениями полиморфноядерных клеток; 4 – наличие полостей и абсцессов, окруженных полиморфноядерными клетками.

Согласно современной концепции патогенеза периодонтитов, ограниченное скопление полиморфноядерных клеток прямо указывает на наличие сформированной микробной биопленки, которое характеризует неэффективность иммунных механизмов очищения. Анализ патоморфологических изменений представляет особый интерес для выявления характера связи степени выраженности морфологического воспаления с содержанием провоспалительного IL-1β. Каждый гистологический препарат был количественно оценен согласно представленным критериям.

Распределение зубов в зависимости от выраженности воспалительной реакции в зубах с сохраненным и искусственно сформированным апикальным отверстием представлено в таблице 4.2.3.

Таблица 4.2.3 - Распределение зубов с сохраненным и искусственно сформированным апикальным отверстием по степени выраженности воспалительной реакции

Апикальное отверстие	Всего, n	Степень воспалительной реакции			
		1 Количество зубов, n	2 Количество зубов, n	3 Количество зубов, n	4 Количество зубов, n
Сохраненное	6	3	1	2	0
Искусственно сформированное	6	0	1	1	4
Всего, n	12	3	2	3	4

Как видно из таблицы 4.2.3, в зубах с сохраненным апикальным отверстием в 3 случаях препараты представлены мононуклеарными клетками с одиночными включениями полиморфноядерных клеток, а в 1 случае были обнаружены множественные полиморфноядерные клетки, которые не образуют скопления и в 2 случаях инфильтрат представлен скоплениями полиморфноядерных клеток, но не в одном случае воспаление не принимало абсцедирующий характер. Напротив, в зубах с искусственно разрушенным апикальным отверстием, воспаление первой степени не было обнаружено, воспаление второй степени отмечено в 1 случае, воспаление третьей степени также в 1 случае, воспаление четвертой степени было отмечено в 4 случаях.

В дальнейшем мы сгруппировали данные согласно тяжести воспаления в 2 группы и оценили характер связи степени выраженности воспаления с состоянием апикального отверстия с использованием критерия Хи-квадрат. Данные представлены в таблице 4.2.4

Таблица 4.2.4 - Связь тяжести воспаления с состоянием апикальной констрикции

Состояние апикальной констрикции	Всего, n	Тяжесть воспаления		χ^2	P
		Легкая	Тяжелая		
Сохраненная	6	4(67%)	2(33%)	3,09	0,079
Разрушенная	6	1(17%)	5(83%)		
Всего, n	12	5	7		

Из данных таблицы 4.2.4 видно, что воспалительная реакция разной степени выраженности была отмечена в зубах как с сохраненной, так и разрушенной АК. В тоже время из данных таблицы видно, что при разрушенной АК воспаление значительно чаще имеет тяжелый характер, несмотря на отсутствие статистически значимой связи между степенью тяжести воспаления и состоянием АК(χ^2=3,09 p>0,05). Становится понятным, что, несмотря на то, что разрушение АК чаще сопровождается гистологически выраженным обострением воспаления, прямой причинной связи состояния АК с характером воспаления не было установлено.

Воспалительный ответ в периодонте представляет собой иммунный ответ на бактериальную инфекцию системы корневого канала. Поскольку между состоянием АК и содержанием IL-1β не была обнаружена связь, нас интересовало, существует ли зависимость между средней концентрацией IL-1ß при различной степени тяжести воспалительного процесса. Распределение показателей IL-1ß в зубах в зависимости от тяжести воспаления (1-легкая; 2-тяжелая) представлена в таблице 4.2.5

Таблица 4.2.5 – Распределение показателей содержания IL-1β в зависимости от тяжести воспаления в зубах с сохраненной и разрушенной АК

№ зуба	Тяжесть воспаления	Содержание IL-1β пг/мл	
		Сохраненная АК	Разрушенная АК
1	1	1,52	
2	1	1,89	
3	2		3,25
4	2		6,19
5	1	3,47	
6	1	3,09	
7	2		3,75
8	2	5,55	
9	2		5,37
10	2	6,39	
11	1		2.75
12	2		9.93
		3,65±0,79	5,2±0,86
		t=1,33 p>0,05	

Из представленных данных видно, что среднее содержание IL-1ß в экссудате корневых каналов зубов, которые были подвергнуты гистологическому изучению в зубах с сохраненной и разрушенной АК не отличались статистически (М среднее в зубах с сохраненной АК - 3,65±0,79, а в зубах с разрушенной АК - 5,2±0,86; t=1,33 p>0,05). В тоже время, обращает внимание, что тяжесть воспаления не связана прямо с состоянием АК. Отсюда следует, что, несмотря на то, что разрушение АК значительно чаще приводит к формированию более тяжелого воспаления, эта связь не является облигатной.

Поэтому на следующем этапе мы проанализировали средний уровень концентрации IL-1ß при различной тяжести воспалительной реакции. Данные представлены в таблице 4.2.6.

Таблица 4.2.6 - Средний уровень концентрации IL-1ß при различной тяжести воспалительной реакции

Течение воспаления	N	Среднее значение пг/мл	T	p	
Легкая	5	2,54±0,36	3,61	P<0,05	
Тяжелая	7	5,77±0,82			

Как видно из таблицы, имеет место достоверное различие между содержанием IL-1ß в зубах с легким и тяжелым течением воспалительного процесса. Обращает внимание тот факт, что это различие в значительной мере определяется характером течения воспаления в зубах с сохраненной АК. Именно в этой группе воспаление может протекать как в тяжелой форме, так и в легкой. В то время, как в зубах с разрушенной АК воспаление, как правило, протекает в тяжелой форме. Можно предположить, что наружная резорбция цемента в клинике возникает в результате активности грануляционной ткани в области хронического воспаления. Употребляя термин «активность грануляционной ткани» мы учитываем, что несмотря на то, что макрофаги и лимфоциты составляют основу гранулемы, их потенциальная активность в периапикальной гранулеме не всегда реализуется. Данные, полученные в настоящей работе, показывают, что активность грануляционной ткани связана с острой фазой воспаления (с накоплением ПЯ клеток), которые, в свою очередь, связано с повышенной секрецией IL-1ß. Наличие апикальной резорбции в зубах с апикальным периодонтитом может быть важным фактором в патогенезе апикального периодонтита, так как создает условия для накопления микроорганизмов в нишах резорбированного цемента. Поскольку аккумуляция полиморфноядерных нейтрофилов в очаге воспаления является маркером обострившегося течения периодонтита, можно заключить, что накопление полиморфноядерных лейкоцитов в ответ на локальную инфекцию приводит к повышенной секреции макрофагами IL-1ß для привлечения новых лейкоцитов.

4.3. Динамика изменения уровня IL-1β на этапах лечения корневого канала

После тщательной хемоинструментальной обработки корневого канала корни зубов были запломбированы пастой на основе гидроокиси кальция, кариозная полость закрыта временной пломбой на срок в 2 недели. Через 2 недели каналы были распломбированы, тщательно очищены от остатков гидроокиси кальция. Апикальное отверстие было раскрыто в зубах с сохраненной АК файлом №10, а в зубах с разрушенной АК файлом №25 и полученный экссудат был изучен на содержание IL-1β.

Содержание IL-1β в периапикальном экссудате после наложения лечебной повязки представлено отдельно в зубах с сохраненной апикальной констрикцией (таблица 4.3.1) и в зубах с разрушенной апикальной констрикцией (таблица 4.3.2)

Таблица 4.3.1 - Динамика изменения содержания провоспалительного IL-1ß в зубах с сохраненной апикальной констрикцией при экспериментальном периодонтите у собак

№ зуба	Исходные данные	На этапе лечения	Разница	Ранг
1	1,52	0	-1,52	4
2	1,89	0	-1,89	5
3	4,41	2,9	-1,51	3
4	2,65	3,8	+1,15	1
5	3,47	0	-3,47	6
6	3,09	1,8	-1,29	2
	M ср. 2,83±0,43	M ср. 1,41±0,68		
	t-1,76 p<0,05			

Как видно из таблицы 4.3.1, содержание IL-1β в периапикальном экссудате в зубах с сохраненной АК после проведенного лечения существенно уменьшилось по сравнению с исходными данными, после хемоинструментальной обработки и наложения лечебной повязки. Можно видеть, что средний уровень содержания IL-1β в зубах с сохраненной АК после проведенного лечения существенно уменьшился от 2,83 до 1,41 пг/мл. Видно, что типичный сдвиг связан с уменьшением содержания IL-1β, однако в 1 случае имело место увеличение

содержания IL-1β, несмотря на проводимую терапию. При этом изменения содержания IL-1β не было связано с исходным их содержанием.

В таблице 4.3.2 представлена динамика изменения содержания IL-1ß в зубах с разрушенной АК при экспериментальном периодонтите у собак.

Таблица 4.3.2 - Динамика изменения содержания провоспалительного IL-1ß в зубах с разрушенной апикальной констрикцией при экспериментальном периодонтите у собак

№ зуба	Содержание IL-1ß до лечения пг/мл	Содержание IL-1 после лечения пг/мл	Разница	Ранг
1	9,93	7,4	-2,53	5
2	4,36	7,8	+3,44	6
3	3,25	2,7	-0,55	1
4	6,19	8,6	+2,41	4
5	5,37	7,2	+1,83	3
6	4,27	3,3	-0,97	2
	M ср. 5,56±0,96	M ср. 6,16±1,02		
	t-0,43 p>0,05			

Как видно из таблицы 4.3.2 среднее содержание IL-1ß до лечения (M среднее – 5,56±0,96 пг/мл) и после временной обтурации (M среднее – 6,16±1,02 пг/мл) существенно не отличалось от их исходных показателей (t-0,43; p>0,05). При этом неожиданно для нас, это различие оказалось неоднозначным. В 3 случаях было отмечено уменьшение содержания IL-1ß, а в 3 случаях после проведения лечения содержание IL-1ß даже было увеличено.

Как видно из таблицы 4.3.1, в большинстве случаев в зубах с сохраненной АК содержание IL-1β уменьшалось по сравнению с исходными данными. Из 6 зубов уменьшение содержания IL-1β отмечалось в 5 случаях, а увеличение только в 1 случае. С другой стороны, в зубах с разрушенной АК, уменьшение содержание IL-1β было отмечено лишь в 3 случаях из 6. Из представленных данных видно, что в обеих исследуемых группах имеет место, как увеличение, так и уменьшение содержания IL-1β после проведенного лечения. Типичными изменениями в группе

зубов с сохраненной АК было уменьшение содержания IL-1β после проведенного лечения, а в зубах с разрушенной АК таких типичных изменений не было обнаружено. Для оценки различий между двумя рядами измерений, выполненных для одной и той же совокупности исследуемых, был использован непараметрический критерий Вилкоксона. Данный тест способен выявить направленность и выраженность изменений, то есть, показать являются ли показатели больше сдвинутыми в одном направлении, чем в другом. Показатель критерия Вилкоксона в нашем исследовании позволяет сравнить изменения содержания IL-1β при парном сопоставлении до начала лечения (исходное состояние) и после лечения.

Таблица 4.3.3 - Критерий Вилкоксона по уровню IL-1β до и после лечения в группах с различным состоянием апикальной констрикции при экспериментальном периодонтите у собак

Состояние АК	Число наблюдений, n	T	W	p-уровень
Сохраненная	6	1,0	1,991	0,046
Разрушенная	6	8,0	0,524	0,601
Сохраненная + разрушенная	12	30,0	0,706	0,480

Как видно из таблицы 4.3.3, не было установлено зависимости между содержанием IL-1β в экссудате корневых каналов в зубах независимо от состояния АК (p=0,480), а также в зубах с разрушенной АК (p=0,601). При сравнении эмпирического критерия Т с критическими критериями по таблице для избранного числа наблюдений при статистической значимости (p=0,05), при числе наблюдений 12 и сопоставлении выборок видно, что Т-эмпирическое для всей выборки 30,0 больше Т-критического. В зубах с разрушенной АК также Т-эмпирическое 8,0 больше Т-критического 7,0 (таблица критических показателей для разного количества наблюдений представлена в приложении №1). То есть, отсутствует статистически достоверная значимость изменений показателя в

сторону уменьшения и принимается альтернативная гипотеза об отсутствии статистической значимости показателей различий. То есть, несмотря на то, что в большем числе наблюдений, при анализе независимо от состояния АК, отмечается уменьшение содержания IL-1β, эта связь не является достоверной.

В тоже время, в зубах с сохраненной АК изменения в сторону уменьшения являются типичными и высоко достоверными (p=0,046). То есть, если хемоинструментальная обработка и запечатывание порталов выхода инфекции приводит к прекращению микробной активации воспалительного процесса, то содержание провоспалительного IL-1β будет уменьшаться. Таким образом, видно, что в зубах с сохраненной АК, в большинстве случаев, запечатывание основного апикального отверстия блокирует путь выхода инфекции в периодонтальные ткани. С другой стороны, разрушение АК является предрасполагающим фактором создания дополнительных порталов выхода инфекции и запечатывание основного апикального отверстия не сопровождается закрытием других порталов выхода инфекции, в первую очередь через систему обнаженных дентинных трубочек.

Поскольку, как было показано Белоус А.П. (2013) [51], Vier F.V.(2002) [130] и другими авторами [41,81,130], деструкция твердых тканей зуба не коррелирует с размерами очагов костной деструкции и может быть разной степени выраженности. Резорбция может быть ограничена апикальным отверстием, приводя к разрушению АК, может распространяться на наружную поверхность корня зуба, а также конфигурация апикального отверстия может быть не нарушена, но резорбция может выходить далеко за пределы на наружную поверхность корня зуба, приводя к образованию лакун и возникновению условий для выживания и размножения микроорганизмов.

Современная концепция эндодонтического лечения не изменялась в течение многих лет и заключалась в устранении бактериальной стимуляции в области апикального отверстия, однако знания о локализации микроорганизмов и их организации в системе корневого канала предполагает, что существуют локализации, недоступные для инструментальной обработки.

Возникает предположение, что в ряде случаев, особенно при

экстрарадикулярном расположении микробной бляшки, обеспечить стерильность корневого канала не представляется возможным. Резидуальная микробная флора будет продолжать поддерживать течение воспаления, в том числе и резорбцию костной ткани и твердых тканей зуба.

Таким образом, резорбция костной ткани в периапикальной гранулеме вызывается преимущественно IL-1ß (продукция активированных макрофагов). По существу, защитный ответ в виде формирования апикальной гранулемы с преимущественным накоплением макрофагов и лимфоцитов, сопровождается прогрессирующей резорбцией костной ткани и твердых тканей зуба. Возникает порочный круг, когда следствие активирует причину, вызывающую возникновение и поддерживание воспаления. Воспаление является причиной резорбции цемента и дентина в апикальной части корня зуба, которая, в свою очередь, создает условия для роста, размножения и организации зубной бляшки и открыванию новых порталов выхода инфекции, преимущественно из системы микроканальцев, лишенных цементной защиты.

То есть, можно предположить, что уменьшение содержание IL-1β связано с эффективностью лечения и прекращением микробной стимуляции воспалительного процесса. Эти данные совпадают с исследованиями Takashi et al. [143] которые показали, что продукция IL-1ß изменяется в очаге периапикального поражения при проведении эндодонтичесеого лечения. Также можно предположить, что если в результате хемоинструментальной обработки корневого канала уменьшается количество микробной флоры, прекращается острая фаза воспаления, что приводит к уменьшению продукции IL-1ß. Уменьшение содержания IL-1ß может быть косвенным свидетельством эффективности эндодонтического лечения, но поскольку содержание IL-1β на этапе эндодонтического лечения варьировало от 0 до 8,6 пг/мл понятно, что абсолютные показатели не могут быть использованы в качестве критерия эффективности эндодонтического лечения.

Резюме

Поскольку в клинической практике наличие очагов деструкции, их размер, а также состояние апикальной констрикции, степень резорбции цемента могут отражать изменения, возникшие ранее, и не быть связаными с имеющим место характером воспалительного процесса на момент исследования, в экспериментальной части исследования мы провели изучение активности цитокиновой системы в экссудате корневых каналов при экспериментально воспроизведенном периодонтите с сохраненной и искусственно разрушенной АК. IL-1ß был определен в экссудате всех 24 корней, в то время как TNF-α был обнаружен только в 18 случаях, что составило 75 % изученных образцов.

Было установлено, что содержание IL-1ß существенно выше в экссудате корневых каналов с искусственно сформированным апикальным отверстием (5,74±0,66 пг/мл), чем в каналах с сохраненной апикальной констрикцией (3,49±0,32 пг/мл), ($t=3,07$; $p<0,05$). Указанные данные показывают, что разрушение АК при моделировании апикального периодонтита сопровождается повышенным содержанием IL-1ß. В тоже время диапазон распределения содержания IL-1ß, в отличие от клинических исследований, в экссудате корневых каналов с сохраненной и разрушенной АК существенно различается. Сосредоточение показателей содержания IL-1β расположены на противоположных зонах в каналах с сохраненной и разрушенной АК. Представленные данные убедительно показывают, что при разрушенной апикальной констрикции содержание интерлейкинов повышается.

Поскольку в эксперименте нельзя оценить наличие субъективных проявлений гистологическому изучению были подвергнуты периапикальные ткани, отделенные от корней удаленных зубов. Было показано, что в 12 корнях зубов, апикальное отверстие которых было искусственно сформировано, во всех случаях отмечалось наличие признаков выраженного обострения апикального процесса с доминированием полиморфноядерных клеток, которые часто образовывали ограниченные скопления нейтрофилов с формированием абсцессов. Для количественной оценки характера воспалительного инфильтрата

использовали индексную оценку J. M. Tanomaru (2008). В зубах с сохраненным апикальным отверстием легкая степень воспаления была представлена в 67% случаев, а тяжелая только в 33%, при этом ни в одном случае воспаление не принимало абсцедирующий характер. Напротив, в зубах с искусственно разрушенным апикальным отверстием, воспаление легкой степени было обнаружено только в 17% случаев, а тяжелое воспаление в 83%, при этом в большинстве случаев воспаление имело абсцедирующий характер. При анализе содержания IL-1ß в экссудате корневого канала при различной тяжести воспалительной реакции было установлено, что среднее значение концентрации этого интерлейкина при тяжелой степени воспаления составило 5,77±0,82 пг/мл, что достоверно отличалось по сравнению с легкой степенью 2,54±0,36 пг/мл, ($t=3,61$; $p<0,05$). Обращает внимание тот факт, что это различие в значительной мере определяется характером течения воспаления в зубах с сохраненной АК. Именно в этой группе воспаление может протекать как в тяжелой форме, так и в легкой, в то время как в зубах с разрушенной АК, воспаление, как правило, протекает в тяжелой форме. Данные, полученные в настоящей работе, показывают, что активность грануляционной ткани связана с острой фазой воспаления (с накоплением полиморфноядерных клеток), что, в свою очередь, связано с повышенной секрецией IL-1ß. Наличие апикальной резорбции в зубах с апикальным периодонтитом может быть важным фактором в патогенезе апикального периодонтита, так как создает условия для накопления микроорганизмов в нишах резорбированного цемента. Поскольку аккумуляция полиморфноядерных нейтрофилов в очаге воспаления является маркером обострившегося течения периодонтита, можно заключить, что накопление полиморфноядерных лейкоцитов в ответ на локальную инфекцию приводит к повышенной секреции IL-1ß для привлечения новых лейкоцитов.

Таким образом, можно заключить, что в зубах с сохраненной АК периапикальное воспаление может приобретать острый характер и приводить к деструкции не только костной ткани, но тканей корня зуба, создавая условия к накоплению в нишах резорбированного цемента микроорганизмов,

недоступных для хемоинструментальной обработки.

ГЛАВА 5

СВЯЗЬ ИСХОДОВ ЭНДОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АПИКАЛЬНЫХ ПЕРИОДОНТИТОВ С СОДЕРЖАНИЕМ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В ЭКССУДАТЕ КОРНЕВОГО КАНАЛА

Накопленный в последние годы фактический материал показывает, что решение проблемы эндодонтического лечения зубов с апикальными периодонтитами, до настоящего времени, представляет серьезные трудности. Прежде всего, это связано с отсутствием четких представлений о характере патологического процесса в периодонте и характере распределения микробной флоры в сложной системе корневого канала, а также за его пределами, что затрудняет выбор оптимального метода лечения, а при выборе консервативного метода лечения, оптимального уровня апикального препарирования и пломбирования, который обеспечил бы наиболее благоприятный результат эндодонтического лечения [9,13,51,118]. Поэтому удаление инфекции с использованием эндодонтических инструментов остается единственным в наличии способом очищения корневого канала. Основное различие в подходах заключается в выборе апикальных пределов препарирования корневого канала в зависимости от вовлечения или не вовлечения цемента корня зуба в резорбтивный процесс [6,37,61]. В большинстве случаев, если лечение проведено соответствующим образом, заживление периапикальных поражений обычно происходит с костной регенерацией, которая характеризуется постепенным уменьшением и, в конце концов, исчезновением очагов деструкции, которая оценивается на контрольных рентгенограммах. Однако, в ряде случаев, в зубах корневые каналы, которые были пролечены и запломбированы согласно критериям качественного лечения, восстановление очагов деструкции в периодонте не происходит. Эти условия, при которых перирадикулярное воспаление является рефрактерным для лечения, обычно рассматриваются как неудачи эндодонтического лечения. С

микробиологической точки зрения, причины неудач всегда должны рассматриваться с точки зрения сохранения резидуальной инфекции, которая поддерживает течение воспалительного процесса.

В главе 3 настоящего исследования мы не смогли определить сколь-нибудь значительного различия уровня IL-1ß и TNF-α в зависимости от выраженности клинических проявлений апикального периодонтита. Данные, полученные в настоящей работе, показали, что уровень содержания IL-1ß является более важным фактором, чем TNF-α в патогенезе апикального периодонтита, однако не было выявлено зависимости от выраженности клинических проявлений апикального периодонтита (хронического и обострившегося), а также размеров очагов периапикальной деструкции, однако важнейшим выводом, сделанным в настоящей работе, было установление связи между содержанием IL-1ß и состоянием АК (глава 3). АК в значительном проценте случаев вовлекается в патологический процесс и является клиническим маркером деструкции цемента корня зуба, степень разрушения которого может варьировать в разной степени и, в ряде случаев, далеко распространяться на наружную поверхность корня зуба. Разрушенный цемент создает условия для открытия порталов выхода инфекции через систему микротрубочек, с одной стороны, недоступный для хемоинструментальной обработки, а с другой стороны, создающий условия для организации микробов в зубную бляшку, препятствующей самоочищению, с включением иммунных механизмов защиты со стороны периодонта [18,40,111]. Поскольку сохраненный цемент корня зуба является препятствием для распространения микробов и их продуктов в периодонтальные ткани, при сохраненной АК препарирование и пломбирование корневого канала должно быть ограничено дентиноцементным соединением (Терпигорьева Л.П., 2021). При вовлечении в резорбтивный процесс цемента корня зуба цементный канал должен быть отпрепарирован. В тоже время обеспечить надежное препарирование без существенного расширения апикального отверстия является проблемной задачей, если вообще возможной. Очистить наружную поверхность корня зуба

практически невозможно. Следовательно, оптимальный уровень препарирования и пломбирования должен существенно различаться в зависимости от исходного состояния АК.

В связи с этим мы изучили отдаленные исходы эндодонтического лечения в зубах с апикальными периодонтитами при дифференцированном выборе пределов апикального препарирования в зависимости от клинического течения, размеров очагов периапикальной деструкции, состояния АК и исходного содержания IL-1ß.

Всего нами были оценены исходы лечения 76 зубов с различными клинико-рентгенологическими формами периодонтитов. Благоприятные результаты были получены в 55 зубах, что составило 72,4 процента, а неблагоприятные в 21 зубе, что составило 27,6 процента. Несмотря на то, что для каждой нозологической единицы был выбран оптимальный уровень препарирования, процент неудачных исходов практически совпадает с представленными в литературе данными [21,28,68,82], несмотря на различия в определении апикальных границ препарирования и пломбирования корневого канала.

5.1. Характер связи исходов эндодонтического лечения симптоматических и асимптоматических апикальных периодонтитов с содержанием IL-1ß

Прежде всего, мы проанализировали исходы лечения в зависимости от клинического течения. Благоприятный исход эндодонтического лечения 41 больного с асимптоматическим течением был выявлен в 30 зубах, что составило 73,2 процента, а неблагоприятный исход в 11 случаях, что составило 26,8 процента. При симптоматическом течении из 35 зубов, леченных по поводу апикального периодонтита, благоприятный исход был выявлен в 25 случаях, что

составило 61 процент, а неблагоприятный в 10 случаях, что составило 39 процента. Для статистической оценки характера связи между исходом лечения апикального периодонтита и клиническим течением данные были проанализированы с использованием критерия Хи-квадрат. Данные представлены в таблице 5.1.1.

Таблица 5.1.1 - Зависимость исходов лечения от клинического течения апикального периодонтита

Клиническое Течение	Исход лечения				χ^2	p
	Благоприятный		Неблагоприятный			
Асимптоматический	N	%	N	%	0,03	0,86
	30	73,2	11	26,8		
Симптоматический	25	61	10	39		
Всего	55		21			

Представленные данные демонстрируют, что исходы эндодонтического лечения не зависят от клинического течения апикального периодонтита. В разделе 3.1 настоящей работы было показано, что концентрация IL-1ß существенно выше при обострившимся течении апикального периодонтита, чем при хроническом течении. В тоже время, один и тот же уровень IL-1ß может определяться в зубах как с хроническим, так и с обострившимся течением. Становится понятным, что на содержание IL-1ß в экссудате корневого канала могут влиять и другие факторы. В связи с этим мы провели изучение содержания IL-1ß в зубах с различными исходами эндодонтического лечения. Данные представлены в таблице 5.1.2.

Таблица 5.1.2 - Содежание IL-1ß в зубах с различным исходом эндодонтического лечения

Цитокин	Исход лечения	Количество наблюдений, n	Среднее значение пкг/мл	Критерий достоверности, t	P	Мин, пкг/мл	Макс, пкг/мл
IL-1ß	Благоприятный	55	4,55±0,3	4,42	p<0,05	1,48	10,35
	Неблагоприятный	21	7,09±0,49			2,54	11,02

Как видно из таблицы 5.1.2, содержание IL-1ß в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом существенно различается. Среднее содержание IL-1ß при неблагоприятном исходе достоверно ($p<0,05$) выше, чем при благоприятном. Представленные данные убедительно показывают, что содержание IL-1ß не отражает характер течения воспалительного процесса.

Поэтому далее мы провели сравнительный анализ концентрации IL-1ß в зубах с различным исходом эндодонтического лечения в зубах с симптоматическим и асимптоматическим течением. В таблицах 5.1.3 и 5.1.4 представлено содержание IL-1ß в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом эндодонтического лечения отдельно зубах с асимтоматическим (таблица 5.1.3) и симптоматическим (таблица 5.1.4) течением апикального периодонтита.

Таблица 5.1.3 - Содержание IL-1ß в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом эндодонтического лечения при асимптоматическом течении

Цитокин	Исход лечения	Количество наблюдений, n	Среднее значение пкг/мл	Критерий достоверности, t	P	Мин, пкг/мл	Макс, пкг/мл
IL-1ß	Благоприятный	30	4,18±0,44	3,12	p>0,05	1,48	8,39
	Неблагоприятный	11	5,62±0,14			4,94	6,78

Из данных таблицы 5.1.3 видно, что различий между содержанием IL-1ß в зубах с асимптоматическом течении не было выявлено (p>0.05), однако можно видеть, что концентрация IL-1ß в обеих группах варьирует в очень широком диапазоне и практически не отличается в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом. Несмотря на то, что, как было показано в главе 3, таблица 3.1.1, имеются достоверные различия между средними показателями содержания IL-1ß при хроническом и обострившимся течении апикального периодонтита, исход лечения не зависел от содержания IL-1ß. Следовательно, клинические проявления воспаления при первичном обращении не имеют сколь нибудь значимого влияния на исходы лечения при выборе оптимального уровня препарирования и пломбирования корневого канала.

Таблица 5.1.4 - Содержание IL-1ß в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом эндодонтического лечения при симптоматическом течении

Цитокин	Исход лечения	Количество наблюдений, n	Среднее значение пкг/мл	Критерий достоверности, t	P	Мин, пкг/мл	Макс, пкг/мл
IL-1ß	Благоприятный	13	4,45±0,26	2,93	P>0,05	3,28	7,47
	Неблагоприятный	10	6,72±0,73			2,54	11,02

.

Такая же закономерность в исходах эндодонтического лечения была отмечена в зубах при симптоматическом течении. При сравнении таблиц 5.1.3 и 5.1.4 видно, что минимальные и максимальные показатели IL-1ß практически совпадают. То есть, показатели IL-1ß в каждом конкретном случае не дают возможность использовать этот показатель как прогностический фактор исходов эндодонтического лечения, поскольку одни и те же показатели содержания IL-1ß не отражаются на разных исходах. То есть, практически можно видеть, что благоприятные исходы могут не зависеть от исходной концентрации IL-1ß и, напротив, низкая концентрация IL-1ß может быть связана с неблагоприятным исходом.

5.2. Исходы эндодонтического лечения хронического периодонтита с большими и малыми очагами деструкции и их связь с содержанием IL-1ß в экссудате периапикальных тканей

Периапикальная резорбция костной ткани является наиболее важным маркером апикальных периодонтитов. Недавние публикации (Ataoglu et al., 2002, Stashenko et al., 2009, Penesis et al., 2010) убедительно показали, что среди

большого перечня воспалительных медиаторов, которые могут активировать костную резорбцию, главным и наиболее важным является IL-1ß. Однако, изучение характера связи содержания IL-1ß с размерами апикальной деструкции (глава 3) показали, что отсутствует сколь-нибудь значимая связь между размерами очагов деструкции и содержанием IL-1ß. Однако, поскольку рост гранулемы является дискретным процессом и протекает активно в период обострения, маркером которого является провоспалительный IL-1ß, нас интересовало связь исходов эндодонтического лечения хронического периодонтита с разными размерами очагов деструкции и с содержанием IL-1ß в экссудате периапикальных тканей. Мы оценили исходы лечения в зубах с малыми и большими очагами деструкции и содержанием IL-1ß (таблица 5.2.1).

Таблица 5.2.1 - Зависимость исходов эндодонтического лечения в зависимости от размеров очагов периапикальной деструкции

Размер Периапикальной Деструкции	Исход лечения				χ^2	p
	Благоприятный		Неблагоприятный			
	N	%	N	%		
Малый(<5 мм)	26	76	8	24	0,52	0,471
Большой(>5 мм)	29	36	13	64		
Всего	55		21			

Из данных таблицы видно, что различия в исходах эндодонтического лечения хронического периодонтита не зависят от размеров очагов периапикальной деструкции (Хи-квадрат=0,52 p=0,471). Далее мы проанализировали содержание IL-1ß в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом лечения отдельно в зубах с малыми и большими очагами деструкции. Данные представлены в таблицах 5.2.2 и 5.2.3.

Таблица 5.2.2 - Содержание IL-1ß в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом эндодонтического лечения в зубах с малыми очагами деструкции

Цитокин	Исход лечения	Количество наблюдений, n	Среднее значение пкг/мл	Критерий достоверности, t	P	Мин, пкг/мл	Макс, пкг/мл
IL-1ß	Благоприятный	26	4,63±0,48	2,97	P>0,05	1,48	10,35
	Неблагоприятный	8	7,20±0,72			5,56	11,02

Таблица 5.2.3 - Содержание IL-1ß в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом эндодонтического лечения в зубах с большими очагами деструкции

Цитокин	Исход лечения	Количество наблюдений, n	Среднее значение пкг/мл	Критерий достоверности, t	P	Мин, пкг/мл	Макс, пкг/мл
IL-1ß	Благоприятный	29	4,49±0,37	2,27	P>0,05	1,62	8,39
	Неблагоприятный	13	6,23±0,67			2,54	11,02

При сравнении таблиц 5.2.2 и 5.2.3 видно, что среднее значение содержания IL-1ß как в зубах с большими, так и малыми очагами деструкции существенно не отличаются в зависимости от исходов эндодонтического лечения (p>0,05). Результаты подтверждены статистически. Особый интерес представляет анализ разброса колебаний показателей содержания IL-1ß в экссудате корневого канала. Можно видеть, что благоприятные исходы эндодонтического лечения могут быть связаны с повышенным содержанием IL-1ß в зубах с большими и малыми очагами деструкции и напротив. Становится

понятным, что размер очагов деструкции, на момент обследования, отражает активность грануляционной ткани в прошлом и является меткой ранее имевшего место периода активации. То есть, исходы лечения не связаны с размерами очагов деструкции и, следовательно, размеры очагов деструкции не являются значимым прогностическим фактором для оценки исходов эндодонтического лечения.

5.3. Исходы эндодонтического лечения хронического периодонтита зубов с различным состоянием апикальной констрикции и их связь с содержанием IL-1ß в экссудате корневого канала

При одновременном изучении влияния различных факторов на исходы эндодонтического лечения было показано, что состояние апикальной констрикции, являющейся клиническим маркером наружной резорбции твердых тканей корня зуба, является наиболее значимым прогностическим фактором для оценки исходов эндодонтического лечения. Считается, что степень резорбции пропорциональна тяжести воспаления и идет параллельно с костной резорбцией [63,127,148], однако, как было показано, [26,60,71] в отличие от кости резорбция апикальной части корневого канала крайне редко может быть обнаружена на рентгенограммах [71,72,96]. Было высказано предположение, что причиной неудач эндодонтического лечения могут быть микроорганизмы, организованные в зубную бляшку, в лакунах резорбированного цемента и дентина. В связи с этим мы все случаи разделили на 2 группы, которые классифицировали как сохраненную и разрушенную АК и оценили исходы лечения в зависимости от состояния АК. Зависимость исходов эндодонтического лечения в зависимости от состояния АК было проанализировано с использованием критерия Хи-квадрат.

Таблица 5.3.1 - Зависимость исходов эндодонтического лечения в зависимости от состояния апикальной констрикции

Состояние апикальной констрикции	Исход лечения				χ^2	p
	Благоприятный		Неблагоприятный			
	N	%	n	%	2,29	0,13
Сохранена	29	80	7	20		
Разрушена	26	65	14	35		
Всего	55		21			

Из данных таблицы видно, что при сохраненной АК неблагоприятные исходы отмечены в 20 процентах, а при разрушенной АК в 35 процентах случаев, однако, несмотря на это гипотеза о влиянии состояния АК на исходы эндодонтического лечения не была подтверждена (Хи-квадрат=2,29 p=0,13). В тоже время Odds ratio (относительный шанс на успех) показывает риск неудачного исхода эндодонтического лечения в присутствии факторов риска, по сравнению с риском неудачи лечения при отсутствии этих факторов оказался равным 2,3, то есть вероятность благоприятного исхода лечения зубов с сохраненной АК в 2,3 раза выше, чем в зубах с разрушенной АК. Данные представлены в таблице 5.3.2.

Таблица 5.3.2 – Относительная вероятность успешного эндодонтического лечения от состояния АК

Состояние апикальной констрикции	Количество наблюдений	Благоприятный исход	Относительная доля успешного лечения, p	Шанс на успех, Odds	Относительный шанс на успех, Odds ratio
Сохранена	36	29	0,81	4,26	2,3
Разрушена	40	26	0,65	1,85	
Всего	76	55			

Эти данные совпадают с результатами работы Пиляева (2010) Терпигорьевой (2021). Поскольку выбор метода лечения был различный в отношении пределов оптимального препарирования коневого канала в зубах с сохраненной и разрушенной АК, рабочая длина предела апикального препарирования и пломбирования отличалась при лечении зубов, различающихся только состоянием АК.

В разделе 3.1. была выявлена достоверная связь средней силы (R=0,54) между размером АК и содержанием IL-1ß в экссудате корневого канала. При сравнении содержания IL-1ß в группах с сохраненной и разрушенной АК было обнаружено достоверное различие (t=4,4 p<0,05). Поэтому на следующем этапе мы оценили содержание IL-1ß в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом эндодонтического лечения, отдельно, в зубах с сохраненной и разрушенной АК. В таблице 5.3.3 представлено среднее содержание IL-1ß в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходами лечения хронического периодонтита в зубах с сохраненной АК.

Таблица 5.3.3 - Содержание IL-1ß в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом эндодонтического лечения в зубах с сохраненной апикальной констрикцией

Цитокин	Исход лечения	Количество наблюдений, n	Среднее значение пкг/мл	Критерий достоверности, t	P	Мин, пкг/мл	Макс, пкг/мл
IL-1ß	Благоприятный	29	4,77±0,35	1,75	P>0,05	1,48	8,39
	Неблагоприятный	7	6,31±0,81			4,94	9,41

Как видно из таблицы 5.3.3 что, несмотря на то, что благоприятный исход в зубах с сохраненной АК отмечался в 80 процентах случаев, а неблагоприятный в 20 процентах случаев, различий в содержании IL-1ß в

группах с благоприятным и неблагоприятным исходами в группе с сохраненной АК не было отмечено. Мы также проанализировали содержание IL-1ß в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом в зубах с полностью разрушенной АК. Данные представлены в таблице 5.3.4.

Таблица 5.3.4 - Содержание IL-1ß в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом эндодонтического лечения в зубах с полностью разрушенной апикальной констрикцией

Цитокин	Исход лечения	Количество наблюдений, n	Среднее значение пкг/мл	Критерий достоверности, t	P	Мин, пкг/мл	Макс, пкг/мл
IL-1ß	Благоприятный	26	5,42±0,44	2,3	P>0,05	1,73	10,35
	Неблагоприятный	14	7,19±0,63			2,54	11,02

Как видно из таблицы 5.3.4 и в зубах с полностью разрушенной АК исходы лечения не зависели от исходного содержания IL-1ß в экссудате корневого канала при первичном обследовании.

Поскольку степень вовлечения АК в деструктивный процесс может варьировать в значительном диапазоне, от выраженного разрушения АК вплоть до дислокации апикального отверстия, до незначительного разрушения, которое обеспечивает препятствие прохождению эндодонтического инструмента за пределы АК однако распространяется далеко за АК на наружную поверхность корня зуба, на следующем этапе мы использовали методику, предложенную Пономаревой Н.А. [36] для оценки степени разрушения АК. Мы из всех зубов с сохраненной АК выделили случаи с полностью сохраненной АК и частично разрушенной АК и сравнили содержание IL-1ß в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом эндодонтического лечения. Оказалось, что из 36 зубов с АК, препятсвующей продвижению инструмента 15 размера, в 14 зубах

АК оказалась разрушенной. Здесь и далее мы использовали термин частично разрушенная АК. Мы изучили содержание IL-1ß с благоприятным и неблагоприятным исходом лечения в зубах с полностью сохраненной АК. Данные представлены в таблице 5.3.5.

Таблица 5.3.5 - Содержание IL-1ß в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом эндодонтического лечения в зубах с полностью сохраненной апикальной констрикцией

Цитокин	Исход лечения	Количество наблюдений, n	Среднее значение пкг/мл	Критерий достоверности, t	P	Мин, пкг/мл	Макс, пкг/мл
IL-1ß	Благоприятный	20	3,14±0,35	3,62	P>0,05	1,48	7,47
	Неблагоприятный	2	5,41±0,52			5,42	8,35
Всего		22					

Из данных таблицы 5.3.5 видно, что различий в содержании IL-1ß в зубах с полностью сохраненной АК при благоприятном и неблагоприятном исходах не было выявлено, однако следует отметить, что поскольку в исследовании были проанализированы только зубы с качественно выполненным лечением и в зубах с сохраненной АК оптимальный уровень апикального препарирования был ограничен положением АК, только в 2 случаях были отмечены неблагоприятные результаты, в то время как содержание IL-1ß варьировало в достаточно широком диапазоне и не отличалось в обеих группах. Далее мы проанализировали содержание IL-1ß с благоприятным и неблагоприятным исходами в зубах с частично разрушенной АК. Данные представлены в таблице 5.3.6.

Таблица 5.3.6 - Содержание IL-1ß в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом эндодонтического лечения в зубах с частично разрушенной апикальной констрикцией

Цитокин	Исход лечения	Количество наблюдений, n	Среднее значение пкг/мл	Критерий достоверности, t	P	Мин, пкг/мл	Макс, пкг/мл
IL-1ß	Благоприятный	8	5,31±0,71	1,09	P>0,05	2,65	8,39
	Неблагоприятный	6	6,51±0,84			4,94	9,41

Из представленной таблицы видно, среднее содержание IL-1ß не отличается в обеих группах, а диапазон распределения от минимального до максимального в каждом конкретного случая варьирует в весьма широком диапазоне и не отличается не только при благоприятном и неблагоприятном исходах, но и при сохраненной и разрушенной АК. Поскольку разрушение АК отражает процесс резорбции твердых тканей зуба, которая практически идет параллельно с деструкцией костной ткани пародонта, состояние АК может быть результатом предшествующих изменений, которые возникли задолго до момента исследований. Так или иначе, становится понятным, что состояние АК является отражением ранее возникшего процесса, однако оказывающего косвенное влияние на характер патологического процесса в периодонте. Поскольку единственной причиной, которая вызывает и поддерживает воспалительный процесс в периапикальных тканях, являются микроорганизмы системы корневого канала, разрушение АК, с одной стороны, может вызвать увеличение апикального отверстия, а с другой стороны, приводить к разрушению окружающего цемента и создает условия для роста и размножения микроорганизмов на наружной поверхности корня зуба, что в обоих случаях способствует созданию порталов выхода инфекции в пародонт. Видно, что

отсутствует тесная связь между содержанием IL-1ß и состоянием апикальной констрикции.

Таким образом, при анализе исходов лечения зубов с сохраненной АК практически оказалось, что почти в половине случаев при видимо сохраненной АК последняя вовлекается в резорбтивный процесс и не может рассматриваться как полностью сохраненная. Следовательно, имеет место резорбция так называемого цементного канала и для полного очищения цементный канал должен быть включен в инструментальную обработку. Оптимальный уровень препарирования и соответственно пломбирования должен включать цементный канал с целью не только обеспечить проходимость апикального отверстия, но его очищение от микробной обсемененности. Поскольку разрушенный цемент является поверхностью, создающей условия для формирования локализованной зубной бляшки в ответ, на что возникает локализованное воспаление с накоплением ПЯ лейкоцитов. Создаются условия, при которых устанавливается динамическое равновесие между ответом организма и микробами, недоступными для фагоцитоза. Следовательно, это может быть обстоятельством, приводящим к привлечению защитных клеток, в первую очередь нейтрофилов из сосудистого русла, что активируется в первую очередь IL-1ß. Поэтому мы в дальнейшем сравнили содержание IL-1ß в зубах с благопритным и неблагоприятным исходом лечения апикального периодонтита в зубах, в которых АК полностью или частично была вовлечена в резорбтивный процесс. В дальнейшем мы будем рассматривать ее как разрушенную. Данные представлены в таблице 5.3.7.

Таблица 5.3.7 - Содержание IL-1ß в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом эндодонтического лечения в зубах с полностью разрушенной апикальной констрикцией

Цитокин	Исход лечения	Количество наблюдений, n	Среднее значение пкг/мл	Критерий достоверности, t	P	Мин, пкг/мл	Макс, пкг/мл
IL-1ß	Благоприятный	34	5,40±0,37	2,54	P>0,05	1,73	10,35
	Неблагоприятный	20	6,98±0,50			2,54	11,02
Всего		54					

Из данных таблицы видно, что различий в содержании IL-1ß при благоприятном и неблагоприятном исходе не было выявлено. Это представляет особый интерес, поскольку исходы лечении зубов с сохраненной и разрушенной АК достоверно отличались. Связь исходов эндодонтического лечения в зависимости от состояния АК представлена в таблице 5.3.8.

Таблица - 5.3.8 Связь исходов эндодонтического лечения в зависимости от состояния апикальной констрикции

Состояние апикальной констрикции	Исход лечения				χ^2	p
	Благоприятный		Неблагоприятный			
Сохраненная	N	%	N	%	5,94	0,014
	20	90	2	10		

Разрушенная	34	62,9	20	37,1		
Всего	54		22			

Из данных таблицы видно, что различия в исходах эндодонтического лечения существенно различаются. При сохраненной АК практически в 90 процентах при выборе уровня препарирования и пломбирования отмечаются благоприятные исходы. При этом следует отметить, что в эту группу входили как зубы с симтоматическим, так и с асимптоматическим течением, с большими и малыми очагами деструкции и становится понятным, что препарирование на уровне сохраненной АК практически гарантированно блокирует выход инфекции в периапикальные ткани, что приводит к заживлению периапикального поражения. В случае разрушенной АК обеспечить блокирование порталов выхода инфекции представляет серьезную проблему, поскольку традиционная консервативная терапия не дает возможность обеспечить препарирование наружной поверхности апикальной части корня зуба. В связи с этим разрабатываются новые подходы с целью очищения наружной поверхности, включая недавно предложенный метод «Apexum-терапия», предложенная Metzger (2000). Поскольку было показано, что содержание интерлейкинов в зубах с различным состоянием АК существенно выше в зубах с разрушенной АК (таблица 3.3.4 главы 3), становится понятным, что, несмотря на то, что содержание IL-1ß связано с состоянием АК, разрушение которой является косвенным признаком наружной резорбции, активность воспалительного процесса не может быть объяснена степенью разрушения АК. Это разрушение, как и деструкция костной ткани в периапикальной области, может отражать характер изменений, возникших ранее и не связанных с активностью воспалительного процесса на момент исследования. С другой стороны, поскольку наружная резорбция является одним из факторов, способствующих накоплению микробов, организованных в биопленку, активация воспалительного процесса зависит от степени этой

деструкции и, вероятно, от количества микробов, заселяющих ниши, лакуны резорбированного цемента. Наружная резорбция дентина и цемента корня зуба возникает в результате активности грануляционной ткани в области хронического воспаления. Употребляя термин «активность грануляционной ткани» мы учитываем, что, несмотря на то, что лимфоциты и макрофаги составляют основу гранулемы, их потенциальная активность не всегда реализуется. Некоторые процессы могут быть активными, в то время как другие могут не проявляться на определенной стадии заболевания. Также имеются данные, что макрофаги на разных стадиях проявляют активность в образовании и синтезе разных интерлейкинов, в том числе IL-1ß в фазе острого воспаления, поскольку даже при сохраненной АК инфекция организуется в зубную бляшку в пределах системы корневого канала и активация воспаления разной степени тяжести может быть весьма выраженной. Наличие апикальной резорбции в зубах с апикальным периодонтитом может быть важным фактором не только в патогенезе апикального периодонтита, но его влиянии на исходы консервативного эндодонтического лечения.

Заключение

Их данных этой части работы видно, что прогрессия или разрешение периапикальной гранулемы не зависит от исходных размеров очагов деструкции, не связано с клиническими проявлениями апикального периодонтита (симптоматический и асимптоматический), но в значительной степени зависят от состояния АК. Результаты настоящей работы подтверждают, что IL-1ß является значительно более важным фактором в патогенезе и поддерживании резорбирущей активности, однако в пределах настоящей работы можно заключить, что содержание IL-1ß в экссудате корневого канала не способно отражать его роль в исходах эндодонтического лечения.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Апикальный периодонтит является выражением защитной реакции организма и развивается как результат иммунного ответа на бактериальную инфекцию системы корневого канала и различные цитокины вовлекаются в патогенез апикального периодонтита. Роль IL-1 в патогенезе была хорошо изучена [9,28,41]. Известно, что содержание интерлейкинов в периапикальных тканях тесно коррелирует с развитием апикального периодонтита [4,41,121]

Многие биологически активные молекулы, включая целый каскад провоспалительных цитокинов, имеют потенциальную возможность активировать и поддерживать воспалительный процесс. Семейство IL-1 состоит из 11 цитокинов: 7 провоспалительных медиаторов (IL-1α, IL-1β, IL-18, IL-33, IL-36α, IL-36β, IL-36γ) и 4 противоспалительных цитокинов (IL-1 антагонист рецептор (RA), IL-36(RA), IL-37, IL-38) [20,28,121]. Каждый из этих интерлейкинов присоединяется к специфическому рецептору с целью передачи воспалительной или противоспалительной активности. Среди множества интерлейкинов IL-1α, IL-1β наиболее изучены и являются основными медиаторами, которые регулируют прогрессирование воспалительного ответа. Хотя обе изоформы IL-1 (IL-1α и IL-1β) имеют сходные биологические активности, было показано, что они выполняют различные функции при формировании воспалительного ответа [21,40,48]. Существование 2 типов IL-1 (α и β), которые регулируют иммунный ответ, поднимает вопрос об их действительной роли в патогенезе заболевания. В экспериментальных исследованиях [18,41] в острой фазе воспаления почти все IL-1 относятся к фракции IL-1β, подтверждая, что IL-1β первично действует как медиатор фазы острого ответа. Исследования Beusher et al. (2002) [140] показали, что IL-1β является водорасторимым медиатором и секретируется макрофагами в окружающую среду при воспалительном процессе и регулирует рекрутирование большого числа полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов из сосудистого русла в очаг воспаления, взаимодействуя с соответствующими рецепторами. IL-1α является клеточно-связанным медиатором, и его активность

проявляется в очаге воспаления по мере созревания моноцитов в зрелые макрофаги [21,36].

Экссудат корневого канала является продуктом воспалительного ответа, который содержит различные медиаторы, связанные с этим ответом [9,27,42,127]. Исследования Matsuo et al. (1994) [42] Takayama et al. (2006) [47] показали, что водорастворимые интерлейкины могут быть обнаружены в экссудате корневого канала. Нам удалось найти крайне мало сообщений, пытающихся связать содержание цитокинов в экссудате корневого канала с исходными клиническими данными. Связь содержания интерлейкинов с клиническими проявлениями апикального периодонтита, а также с размерами очагов периапикальной деструкции была крайне противоречивой [8,27,42], а связь содержания интерлейкинов в экссудате периапикальных тканей с состоянием АК в современной литературе не была отражена. Также в литературе отсутствует информация, связывающая исходное содержание интерлейкинов с результатами эндодонтического лечения.

В связи с этим целью настоящего исследования было изучить содержание интерлейкинов в экссудате корневых каналов в зубах с рентгенологически подтвержденным наличием периапикальных поражений, в зависимости от клинического течения, размеров деструкции и состояния АК. Мы в наших исследованиях классифицировали периапикальные поражения в зависимости от клинического течения как хронические и обострившиеся; в зависимости от размеров очагов деструкции, как большие и малые; в зависимости от состояния АК, как сохраненная и разрушенная и от степени разрушения АК, как частично и полностью разрушенная. IL-1β и TNF-α были определены с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-систем («ИНТ-1 бета ИФА бест и ТНФ-альфа ИФА бест», производство Россия). Экссудат был получен из 76 корневых каналов зубов с рентгенологически подтвержденными проявлениями апикального периодонтита. IL-1β был обнаружен в экссудате всех изучаемых зубов, в то время как TNF-α был обнаружен только в 54 случаях, что составило 71 процент наблюдений. Концентрация IL-1β

варьировала в широком диапазоне от минимального (1,48 пг/мл) до максимального (11,02 пг/мл), а концентрация TNF-α варьировала от 0 до 11,41 пг/мл. Было показано, что содержание IL-1β не отличалось в зубах с хроническим и обострившимся течением.

Периапикальная резорбция костной ткани является наиболее значимым клиническим маркером апикальных периодонтитов. Metzger Z. (2000) [137] рассматривает это как «цену, которую платит организм чтобы обеспечить необходимый иммунный ответ на внутриканальную инфекцию». Потеря кости, которая проявляется на рентгенограммах, служит главным индикатором и указанием на наличие апикального периодонтита. Мы изучили концентрацию IL-1β и TNF-α в зависимости от размеров очагов деструкции. К большим размерам очагов были отнесены все случаи, когда их размер превышал 5 мм, а к малым все случаи, когда размер был менее 5 мм. Было показано отсутствие различий в содержании интерлейкинов в зубах с разными размерами очагов деструкции ($t=1,06$ $p>0,05$). Становится понятным, что размер очагов деструкции, на момент обследования, не отражает активность грануляционной ткани и может быть меткой ранее имевшего место периода активации.

Периапикальное воспаление рассматривается в современной литературе как причина наружной резорбции корня зуба [3,32,56,71]. Считается, что степень резорбции пропорциональна с тяжестью воспаления и идет параллельно с костной резорбцией [5,16,37], однако в отличие от кости резорбция апикальной части корня зуба крайне редко может быть обнаружена на рентгенограммах [115,116,149]. Исследования Юровской И. А. (2012) убедительно показали, что апикальная поверхность корней зубов, удаленных по поводу хронического периодонтита, демонстрирует при исследовании в электронном микроскопе различную степень резорбции, которая может быть централизованной и располагаться вокруг апикального отверстия, а может распространяться далеко от апикального отверстия, не изменяя его конфигурацию. Поскольку разрушение АК является следствием воспаления, приводящего к резорбции цемента наружной поверхности корня зуба, мы

провели изучение характера связи между размерами АК и содержанием IL-1β в периапикальном экссудате корневых каналов. Выявлена достоверная связь средней силы (R=0,54) между размерами АК, которая в наших исследованиях варьировала от 0,15 до 0,5 мм, с содержанием IL-1β в экссудате корневых каналов. В тоже время, обращает на себя внимание тот факт, что при малых размерах АК содержание IL-1β может практически в равных количествах располагаться как выше, так и ниже линии регрессии, в то время как при больших размерах в большинстве случаев они располагаются выше линии регрессии, что убедительно показывает, что связь между размером АК и содержанием IL-1β неоднородна в зубах с сохраненной и разрушенной АК. Становится понятным, что, несмотря на то, что содержание IL-1β связано с состоянием АК, разрушение которой является косвенным признаком наличия наружной резорбции корня зуба, активность воспалительного процесса не может быть объяснена степенью разрушения АК. Это разрушение, как и деструкция костной ткани, может отражать характер изменений, возникших ранее, и не связано с активностью воспалительного процесса на момент исследования, однако учитывая факт, что единственной причиной апикального периодонтита является бактерии системы корневого канала, наружная резорбция является одним из факторов, способствующих накоплению микроорганизмов, организованных в биопленку. Активация воспалительного процесса зависит от степени этой деструкции и, вероятно, с количеством микробов, заселяющих ниши и лакуны резорбированного цемента корня зуба. Наружная резорбция цемента, а часто и дентина корня зуба, возникает вследствие активности грануляционной ткани в области хронического воспаления. Употребляя термин «активность грануляционной ткани» мы учитываем, что, несмотря на то, что макрофаги и лимфоциты составляют основу гранулемы, их потенциальная активность не всегда реализуется. Некоторые процессы могут быть активными, в то время как другие могут не проявляться на определенной стадии заболевания, что проявляется в

образовании и синтезе разных интерлейкинов на стадии развития апикального периодонтита.

Клинические исследования показали, что только размеры АК связаны с содержанием IL-1β, который является маркером острой фазы воспаления и ответственным за привлечение полиморноядерных клеток и моноцитов в очаг воспаления.

Поскольку разрушение АК может быть результатом предыдущих процессов, в экспериментальной части исследования была поставлена задача: изучить влияние искусственного разрушения апикального отверстия на формирование периапикального поражения, а также влияние на содержание IL-1β в периапикальном экссудате при сохраненном и искуссвенно разрушенном апикальном отверстии. Экспериментальный периодонтит вызывали согласно методике G.A.Soares, M.R.Leonardo (2006) [138]. При планировании исследования экспериментальный периодонтит был воспроизведен таким образом, что апикальное отверстие медиального канала премоляров нижней челюсти собак было сохранено, а в дистальном канале было разрушено файлом 25 размера. Через 90 дней периапикальные поражения были обнаружены в области верхушек всех корней зубов и при этом содержание IL-1β было существенно выше в зубах с искусственно разрушенным апикальным отверстием($t=3,07$ $p<0,05$). Полученные данные показывают, что искусственное разрушение апикального отверстия при экспериментальном апикальном периодонтите сопровождается повышением содержания IL-1β и отличалось существенно в зубах в зависимости от размеров периапикальной деструкции. После тщательной хемоинструментальной обработки корневые каналы зубов были запломбированы пастой на основе гидроокиси кальция и кариозная полость была закрыта временной пломбой. Через 2 недели каналы были распломбированы, тщательно очищены от остатков гидроокиси кальция и изучен экссудат на содержание IL-1β и TNF-α. Изменения содержания IL-1β не было связано с его исходным содержанием. Для оценки различий между 2 рядами измерений, выполненных для одной и той же совокупности

исследуемых, до и после лечения был использован непараметрический критерий Вилкоксона. Было установлено, что в зубах с сохраненной АК уменьшение содержания IL-1β после лечения является высоко достоверным (p=0,028). То есть если хемоинструментальная обработка и запечатывание порталов выхода инфекции приводит к прекращению микробной активации воспалительного процесса, то содержание провоспалительных интерлейкинов будет уменьшаться. С другой стороны, поскольку разрушение АК является предрасполагающим фактором для создания дополнительных порталов выхода инфекции, инструментальная обработка корневого канала не приводит к закрытию других порталов выхода инфекции, в первую очередь через систему обнаженных дентинных трубочек. Поскольку IL-1β рассматривается, как медиатор острой стадии воспаления на микроскопическом уровне и в отличие от клинических наблюдений различные формы апикальных периодонтитов могут быть четко представлены. Патоморфологические исследования были проведены после получения экссудата из корневых каналов для оценки содержания IL-1β и TNF-α. При гистологическом изучении периапикальных тканей в зубах, где апикальное отверстие было искусственно сформировано, во всех случаях отмечалось наличие массивное скопление ПЯ клеток, полостей или абсцессов, окруженных полиморфноядерными клетками. В зубах с сохраненной АК в большинстве случаев в очаге воспаления доминировали мононуклеарные клетки с одиночными и рассеянными полиморфноядерными лейкоцитами. При этом признаки острого воспаления в ряде случаев были выражены, однако не в одном случае формирование абсцессов не было отмечено. Согласно современной концепции патогенеза апикальных периодонтитов ограниченное скопление полиморфноядерных клеток прямо указывает на наличие сформированной микробной биопленки, которое характеризует неэффективность иммунных механизмов очищения. В тоже время, Beusher et al. (1992) [118] на экспериментальных моделях септического шока показали, что IL-1β преимущественно действует как медиатор острого ответа. Эти работы доказали, что в очаге воспаления доминируют клетки

острого воспаления. Поскольку морфологические проявления воспалительной реакции, как было показано в исследованиях Юровской И. А. (2012) [78] не отражают характер клинического течения, нам представлялось интересным выявить характер связи степени выраженности морфологического воспаления с содержанием провоспалительных интерлейкинов. Было установлено, что воспалительная реакция разной степени выраженности была отмечена в зубах как с сохраненной, так и разрушенной АК, однако не было установлено связи между степенью тяжести воспаления и состоянием АК. Было показано, что после хемоинструментальной обработки и наложения временной лечебной прокладки содержание IL-1β изменялось неоднозначно. Так при легкой степени тяжести эндодонтическое лечение практически облигатно связано с уменьшением содержания IL-1β, в то время как при тяжелом воспалении в половине случаев содержание IL-1β не изменялось, а в ряде случаев даже увеличилось. Становится понятным, что в ряде случаев хемоинструментальная обработка не обеспечивает полное удаление микробной флоры. Это обстоятельство может быть связано с наличием дополнительных порталов выхода инфекции в периапикальные ткани, способствующее продолжению воспалительной реакции. Можно думать, что искусственное разрушение АК является предрасполагающим фактором для активации наружной резорбции корня зуба. В тоже время и при сохраненной АК резорбция твердых тканей зуба может иметь место.

Настоящее исследование показало, что IL-1β в значительно большей степени, чем TNF-α связан с характером воспалительной реакции и, в первую очередь, с привлечением в очаг воспаления полиморфноядерных лейкоцитов, которые косвенно являются доказательством наличия микроорганизмов, организованных в биопленку. Повышенное содержание IL-1β, продуцированное активированными макрофагами, зависит от характера воспаления. Содержание IL-1β было значительно выше в зубах с разрушенным апикальным отверстием и коррелировало с тяжестью воспаления. Данные, полученные в экспериментальной части исследования показали, что IL-1β является более

важным фактором в патогенезе апикального периодонтита, однако не было выявлено зависимости содержания интерлейкинов от выраженности клинических проявлений апикального периодонтита, а также от выраженности очагов периапикальной деструкции. Тем не менее, была установлена связь между содержанием IL-1β и состоянием АК. АК в значительном проценте случаев вовлекается в патологический процесс и является клиническим маркером деструкции цемента корня зуба, степень разрушения которого может варьировать в разной степени и, в ряде случаев, далеко распространяется на наружную поверхность корня зуба. Разрушенный цемент создает условия для открытия дополнительных порталов выхода инфекции через систему микротрубочек, недоступных для хемоинструментальной обработки и создающих условия для организации микробов в зубную бляшку, препятствующих самоочищению с включением иммунных механизмов защиты со стороны периодонта. Поскольку сохраненный цемент является препятствием для расространения микробов и их продуктов в периодонтальные ткани, при сохраненной АК препарирование и пломбирование корневого канала может быть ограничено положением АК, областью дентиноцементного соединения. В тоже время, при вовлечении в резорбтивный процесс цемента корня зуба цементный канал корня зуба должен быть отпрепарирован, что невозможно обеспечить без существенного расширения апикального отверстия. Следовательно, оптимальный уровень препарирования и соответственно пломбирования должен существенно различаться в зависимости от исходного состояния АК. В связи с этим мы изучили отдаленные результаты эндодонтического лечения в зубах при дифференцированном выборе пределов апикального препарирования в зависимости от клинического течения, размеров очагов периапикальной деструкции и состояния АК и содержанием IL-1β в экссудате корневого канала. Полученные данные показывают, что исходы эндодонтического лечения не зависят от клинического течения апикального периодонтита. Несмотря на то, что концентрация IL-1β была существенно выше в зубах с обострившимся течением, чем при хроническом, различий в исходах в

зависимости от содержания IL-1β не было установлено. При сравнительном анализе концентрации IL-1β в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом исходное содержание IL-1β не различается статистически (t=2,31 p>0,05). Этого различия не было выявлено в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом с асимтоматическим и симптоматическим течением апикального периодонтита. Было показано, что концентрация IL-1β варьирует в широком диапазоне и практически не отличается в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом. Следовательно, как клинические проявления, так и исходное содержание IL-1β, выявленное в экссудате корневого канала при первичном обращении не имеют сколь-нибудь значимого влияния на исходы лечения при выборе оптимальных границ препарирования и обтурации корневого канала. То есть, показатели интерлейкинов в каждом конкретном случае не дают оснований использовать его как прогностический фактор исходов эндодонтического лечения, поскольку одни и те же показатели содержания IL-1β не отражаются на разных исходах.

Периапикальная резорбция костной ткани является наиболее важным клиническим маркером апикального периодонтита, однако изучение содержания IL-1β с размерами апикальной деструкции показали, что отсутствует сколь-нибудь важная связь между размерами апикальной деструкции и содержанием IL-1β. Данные исследования показали, что различия в исходах эндодонтического лечения апикального периодонтита не зависят от размеров очагов периапикальной деструкции (χ^2=0,52 p=0,471). Также не было выявлено различий в содержании IL-1β в зубах с благоприятным и неблагоприятным исходом эндодонтического лечения зубов с большими и малыми очагами деструкции. Становится понятным, что размер очагов деструкции, на момент исследования, отражает активность грануляционной ткани в прошлом и является меткой ранее имевшего место периода активации, то есть исходы лечения не связаны с размерами очагов деструкции и, следовательно, размеры очагов деструкции не являются важным прогностическим фактором для оценки исходов эндодонтического лечения. При

одновременном изучении влияния различных факторов, приведенных в исследованиях многочисленных авторов на исходы эндодонтического лечения, было показано [22,46] что состояние АК, являющиеся клиническим маркером наружной резорбции твердых тканей корня зуба, является наиболее значимым прогностическим фактором для оценки исходов эндодонтического лечения. В тоже время, в отличие от кости, резорбция апикальной части корня зуба крайне редко может быть обнаружена на рентгенограммах, при этом, поскольку степень вовлечения АК в деструктивный процесс может варьировать в значительном диапазоне, от выраженного разрушения АК вплоть до дислокации апикального отверстия, до незначительного разрушения, которое обеспечивает препятствие прохождению эндодонтического инструмента за пределы апикального отверстия. Оценить вовлеченность твердых тканей зуба в резорбтивный процесс на основании клинического зондирования не представляется возможным. Мы для оценки состояния АК использовали методику, предложенную Пономаревой Н.А. (2010) [41]. Оказалось, что практически в половине случаев в зубах с видимо сохраненной АК последняя была вовлечена в патологический процесс. В связи с этим мы ввели термин частично разрушенная АК и проанализировали, с одной стороны, содержание интерлейкинов в зубах с сохраненной, полностью разрушенной и частично разрушенной АК и также оценили отдаленные исходы лечения зубов. Из 22 зубов с полностью сохраненной АК благоприятный исход лечения был выявлен в 20, что составило 91 процент. Только в 2 случаях результат был неблагоприятный, несмотря на то, что было показано, что содержание IL-1β варьировало в достаточно широком диапазоне от 1,48 пг/мл до 8,35 пг/мл и не отличалось в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом. Это показывает, что даже через сохраненное апикальное отверстие инфекция и ее продукты могут стимулировать защитные механизмы, обеспечивающие рекрутирование воспалительных клеток с секрецией провоспалительных интерлейкинов, однако надежная обтурация и прекращение поступления микробов, отсутствие порталов выхода инфекции за счет сохранения

цементного слоя приводит к прекращению прогрессирования воспалительного процесса и активации макрофагами репаративных процессов. Таким образом, при анализе исходов лечения зубов с охраненной АК оказалось, что в почти половине случаев при видимо сохраненной АК вовлекается в резорбтивный процесс и не может рассматриваться как полностью сохраненная. Следовательно, имеет место резорбция так называемого «цементного канала» и для полного очищения цементный канал должен быть включен в инструментальную обработку. Становится понятным, что оптимальный уровень препарирования и, соответственно, пломбирования должен включать цементный канал с целью не только обеспечить проходимость апикального отверстия, но и его очищения от микробной обсемененности. Поскольку разрушенный цемент является поверхностью, создающей условия для формирования локализованной зубной бляшки, в ответ, на что возникает локализованное воспаление с накоплением полиморфноядерых лейкоцитов. Устанавливается динамическое равновесие между ответом организма и микробами. Следовательно, это может быть обстоятельством, приводящим к привлечению защитных клеток из сосудистого русла, что активируется в первую очередь IL-1β. Благоприятный исход лечения апикального периодонтита с разрушенной АК был выявлен в 62,2 процентах случаев, что существенно хуже, чем в зубах с сохраненной АК. В тоже время различий в содержании IL-1β при благоприятном и неблагоприятном исходе не было выявлено ($p>0,05$). При сравнении содержания IL-1β в зубах с разрушенной АК с балоприятным и неблагоприятным исходом лечения апикального периодонтита не было выявлено различий в содержании IL-1β. Несмотря на то, что содержание IL-1β в зубах с разрушенной АК было существенно выше, чем в зубах с сохраненной АК, видно, что активность воспалительного процесса не может быть объяснена степенью разрушения АК. Это разрушение, как и деструкция костной ткани в периапикальной области, может отражать характер изменений, возникших ранее, и не связано с активностью воспалительного процесса на момент исследования. Поскольку наружная резорбция является одним из факторов,

способствующих накоплению микробов, активация воспалительного процесса зависит от степени этой деструкции и, вероятно, от количества микробов, заселяющих ниши резорбированного цемента.

ВЫВОДЫ

Диссертационная работа посвящена решению актуальной научной задачи современной стоматологии – вопросам повышения эффективности эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита. На основании клинических, экспериментальных, морфологических, иммунологических исследований изучен характер связи клинических и рентгенологических проявлений апикального периодонтита с содержанием провоспалительных цитокинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате корневого канала и их влияния на исходы консервативного эндодонтического лечения.

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Содержание провоспалинтельного IL-1ß может быть выявлено в экссудате корневых каналов всех зубов с рентгенологически подтвержденным наличием периапикального поражения. Содержание IL-1ß варьирует в широком диапазоне от 1,48 до 11,02 пг/мл, в то время как содержание TNF-α определяется только в 73 процентах случаев и варьирует в диапазоне от 0 до 11,41 пг/мл. Не было установлено корреляции (R=0,34) между содержанием IL-1ß и TNF-α.

2. Среднее содержание IL-1ß в экссудате корневого канала группе зубов с обострившимся течением (6,54±0,42 пг/мл) не имеет достоверного различия с зубами с асиптоматическим течением (6,16±0,31 пг/мл) $t=1,15$; $p>0,05$. Один и тот же уровень IL-1ß может определяться в зубах с разным клиническим течением и характер совпадения и несовпадения показателей концентрации IL-1ß не отличается статистически ($\chi^2=0,12$, $p=0,729$). Не было установлено связи между содержанием IL-1ß в зубах в зависимости от размеров очагов периапикальной деструкции ($t=1,06$; $p>0,05$). В зубах с разрушенной АК содержание IL-1ß достоверно выше (6,33±0,75 пг/мл), чем в зубах с сохраненной АК (4,07±0,35 пг/мл) $t=4,44$; $p<0,05$, независимо от клинического течения и размеров очагов деструкции.

3. Содержание IL-1ß в экссудате корневого канала в зубах с экспериментальным периодонтитом в острой фазе воспаления существенно выше в зубах с искусственно разрушенной апикальной констрикцией (5,74±0,66 пг/мл), чем в корневых каналах с сохраненной апикальной констрикцией (3,49±0,32 пг/мл), $t=3,07$; $p<0,05$.

4. В результате эндодонтического лечения зубов с наложением лечебной повязки с гидроокисью кальция содержание IL-1ß уменьшалось в обеих группах, однако не было выявлено достоверных отличий при использовании критерия Вилкоксона в зубах с искусственно разрушенной АК. Было установлено существенное уменьшение содержания IL-1ß после внутриканального медикаментозного лечения апикального периодонтита в зубах с сохраненной АК (критерий Вилкоксона $W=2,196$; $p=0,028$). Среднее содержание IL-1ß в зубах с искусственно разрушенной АК после внутриканального медикаментозного лечения достоверно уменьшалось, однако при сравнении динамики изменения содержания IL-1ß в экссудате корневого канала не было выявлено ($t=0,27$; $p>0,05$).

5. Среднее значение концентрации IL-1ß при тяжелой степени воспаления составило 5,77±0,82 пг/мл, что достоверно отличалось по сравнению с легкой степенью 2,54±0,36 пг/мл, $t=3,61$; $p<0,05$ не зависимо от состояния АК.

6. В зубах с сохраненной АК содержание IL-1ß в экссудате корневого канала в зубах с благоприятным исходом эндодонтического лечения составило 3,14±0,35 пг/мл, а при неблагоприятном – 5,41±0,52 пг/мл, $t=3,62$; $p<0,05$. В зубах с разрушенной АК при благоприятном исходе лечения содержание IL-1ß в экссудате корневого канала составило 5,40±0,37 пг/мл, а при неблагоприятном – 6,98±0,50 пг/мл, статистически значимого различия не было установлено, $p>0,05$. Относительный шанс на успех эндодонтического лечения odds ratio в 4,1 раза выше в зубах с сохраненной АК, чем в зубах с разрушенной АК при

выборе оптимальных пределов препарирования и пломбирования корневого канала.

7. Уровень апикального препарирования и пломбирования корневого канала зависит от состояния АК. При сохраненной АК прогноз лечения улучшается при препарировании на расстоянии до 2 мм от рентгенологически определяемой верхушки корня зуба. При разрушенной АК прогноз лечения улучшается при препарировании на уровне рентгенологически определяемой верхушки корня зуба. Положительный результат лечения может быть достигнут при включении в препарирование и обтурацию цементного канала.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью повышения эффективности эндодонтического лечения хронического периодонтита рекомендуется:

1. Выбор оптимального уровня препарирования и пломбирования основывается на состоянии апикальной констрикции.
2. Оптимальный уровень препарирования и пломбирования в зубах с сохраненной апикальной констрикцией должен определяться положением апикальной констрикции
3. В зубах с разрушенной апикальной констрикцией в препарирование должен быть включен и цементный канал.
4. Неудачи эндодонтического лечения хронического периодонтита в зубах с сохраненной апикальной констрикцией при выборе оптимального предела препарирования, до состояния апикальной констрикции, могут рассматриваться как ошибки во время лечения и подвергаться перелечиванию.
5. При неудачных исходах лечения зубов с разрушенной апикальной констрикцией и ростом гранулем должны рассматриваться альтернативные методы лечения.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

СЭМ	–	Сканирующая электронная микроскопия
ЭРД	–	Электронная рабочая длина
ТРД	–	Тактильная рабочая длина
РРД	–	Рентгенологическая рабочая длина
мм	–	миллиметр
n	–	количество наблюдений
P	–	вероятность того, что произойдет интересующее событие
χ^2	–	статистический критерий хи-квадрат

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алейников, А. С. Эффективность повторного эндодонтического лечения после пломбирования наиболее распространенными пастами [Текст] / А. С. Алейников, Ю. М. Максимовский, В.М. Гринин // Эндодонтия Today. – 2008. – № 2. – С. 67-72.

2. Антанян, А. А. Эндодонтическое лечение в одно посещение : современные стандарты. Часть 1 [Текст] / А. А. Антанян // Эндодонтия Today. – 2008. – № 1. – С. 78–83.

3. Антанян, А. А. Эндодонтическое лечение в одно посещение : современные стандарты. Часть II [Текст] / А. А. Антанян // Эндодонтия Today. – 2018. – № 2. – С. 61–66.

4. Антанян, А. А. Эндодонтическое лечение в одно посещение: современные стандарты. Части III, IV [Текст] / А. А. Антанян // Эндодонтия Today. – 2011. – № 1. – С. 59–69.

5. Березин, К. А. Иммуногистохимические особенности при периапикальных абсцессах [Текст] / К. А. Березин, С. Л. Блашкова, Д.Э . Цыплаков // Материалы II Всеросссийской научно-практиеской конф., посвященной 85-летию со дня рождения профессора Г. Д. Овруцкого. – Казань, 2014. – С. 11–17.

6. Білоус, А. П. Клініко-експериментальне обґрунтування вибору методу ендодонтичного лікування апікального періодонтиту з різним клінічним перебігом [Текст] : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.22 / Білоус Антоніна Петрівна ; Донец. нац. мед. ун-т ім. М. Горького. – Донецьк, 2013. – 20 с.

7. Бир, Р. Эндодонтология [Текст] / Р. Бир, М. А. Бауман, С. Ким. – Москва, 2004. – 368 с.

8. Борисенко, А. В. Застосування пасти для тимчасового заповнення кореневих каналів при лікуванні хронічного періодонтиту [Текст] / А. В. Борисенко, С. І. Паламарчук // Современная стоматология. – 2012. – № 2. – С. 9–10.

9. Борисенко, А. В. Методи лікування періодонтитів (огляд літератури) [Текст] / А. В. Борисенко, Ю. Ю. Кодлубовський // Современная стоматология. – 2010. – № 1. – С. 15–20.

10. Борисенко, А. В. Сравнительная микробиологическая оценка антибактериального действия некоторых антибактериальных препаратов на микрофлору корневых каналов при периодонтите [Текст] / А. В. Борисенко, С. Б. Ципан // Современная стоматология. – 2013. – № 1. – С. 28–31.

11. Борисова, И. В. Результаты лечения деструктивных форм периодонтита с применением кальцийсодержащих материалов и профилактика осложнений в отдаленные сроки наблюдения [Текст] / И. В. Борисова, С. В. Черкашина // Современная стоматология. – 2010. № 5. – С. 18–21.

12. Бородулина, И. И. Показания к операции удаления зуба в разных возрастных группах [Текст] / И. И. Бородулина, Е. С. Ланцова // Нижегородский медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 212.

13. Вавилова, Т. П. Лабораторная оценка уровня цитокинов при воспалении периодонта у пациентов старших возрастных групп [Текст] / Т. П. Вавилова, Е. Н. Сажина (Вахромеева), А. В. Митронин // Кафедра. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 26–28.

15. Вахромеева, Е. Н. Клинико-лабораторная оценка и особенности течения верхушечного периодонтита у пациентов старших возрастных групп [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21, 03.00.04 / Вахромеева Елена Николаевна; Московский государственный медико-стоматологиеский университет. – Москва, 2008. – 24 с.

16. Внутриканальная медикаментозная терапия при хронических и обострившихся периодонтитах [Текст] / А. П. Педорец [и др.] // Вісник стоматології. – 2002. – № 1. – С. 18–21.

17. Воложин, А. И. Иммуномодулирующая активность стоматологических материалов [Текст] / А. И. Воложин, А. А. Бабахин // Стоматология. – 2006.– № 1.– С. 18–20.

18. Гарагуля, А. Д. Микробиологическое обоснование выбора антисептического лечения апикальных периодонтитов [Текст] / А. Д. Гарагуля, Р. В. Симоненко // Современная стоматология. – 2014. – № 4. – С. 14–16.

19. Гасюк, А. П. Морфо- та гістогенез основних стоматологічних захворювань [Текст] / А. П. Гасюк, В. І. Шепітько, В. М. Ждан. – Полтава, 2008. – 94 с.

20. Гаук, А. Г. Застосування кальцієтропного препарату при ендодонтичному лікуванні верхівкових періодонтитів [Текст] / А. Г. Гаук, І. О. Пшик // Новини стоматології. – 2005. – № 4 (45). – С. 20–22.

21. Горленко, І. М. Клініко-мікробіологічна оцінка результатів використання сучасних технологій лікування хронічних періодонтитів [Текст] / І. М. Горленко // Галицький. лікарський вісник. – 2005. – Т. 12, № 4. – С. 28 – 31.

22. Городов, О. Н. Выбор врачом технологии как фактор качества эндодонтического лечения [Текст] / О. Н. Городов // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 2 (77). – С. 56–60.

23.Гринин, В. М. Возможность повторного эндодонтического лечения зубов при некачественно запломбированных корневых каналах [Текст] / В. М. Гринин, А. В. Клещенко // Эндодонтия Today. – 2009. – № 1. – С. 26–29.

24. Губин, М. А. Итоги изучения осложнений острой одонтогенной инфекции у стоматологических больных [Текст] / М. А. Губин, Ю. М. Харитонов // Российский стоматологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 10–15.

25. Деньга, О. В. Биохимические показатели тканей периодонта при экспериментальной терапии периодонтита [Текст] / О. В. Деньга, Д. Б. Цевух, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2007. – № 4. – С. 40–44.

26. Дифференцированный подход к выбору методов эндодонтического лечения зубов в зависимости от морфологического состояния апикальных тканей [Текст] / А. П. Педорец [и др.] // Український стоматологічний альманах. – 2013. – № 2. – С. 31–33.

27. Дуброва, Н. А. Оценка риска и индивидуальное прогнозирование результатов лечения осложненного кариеса [Текст] : автореф. дис. … канд. мед.

наук : 14.01.14 / Дуврова Наталья Андреевна ; Уральская государственная медицинская академия. – Екатеринбург, 2010. – 19 с.

28. Есаян, З. В. Факторы неспецифической и специфической защиты в патогенезе ранних форм поражения пародонта [Текст] // Стоматология. – 2005. – № 1. – С. 58–64.

29. Жукова, Е. С. Результаты лечения деструктивных форм хронического периодонтита препаратами, содержащими гидроокись кальция [Текст] / Е. С. Жукова // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 125–127.

30. Ісакова, Н. О. Клінічне обґрунтування апікальної межі інструментальної обробки кореневого каналу [Текст] : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.22 / Ісакова Наталя Олександрівна; Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика – Київ, 2010. – 21 с.

31. Исходы консервативного эндодонтического лечения зубов в зависимости от состояния апикальной констрикции [Текст] / А. П. Педорец [и др.] // Дентальные технологии. – 2004. – № 2. – С. 18–22.

32. Кабак, Ю. С. Распространенность, рентгенологические и морфологические проявления хронического апикального периодонтита и отдаленные результаты его консервативного лечения [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Кабак Юрий Сергеевич; Белорусский государственный медицинский университет. – Минск, 2005. – 20 с.

33. Кабак, Ю. С. Гистоморфология хронического апикального периодонтита [Текст] / Ю. С. Кабак, С. Л. Кабак, С. Л. Анищенко // Стоматология. – 2008. – № 3. – С. 13–18.

34. Клещенко, А. В. Особенности препарирования труднопроходимых корневых каналов в эндодонтической практике [Текст] / А. В. Клещенко, В. М. Гринин // Эндодонтия Today. – 2010. – № 2. – С. 48–52.

35. Клініко-експериментальне обґрунтування апікальних меж препарування кореневого каналу / Н. О. Педорець [та ін.] // Архів клінічної та експериментальної медицини. – 2008. – Т. 17, № 2. – С. 173–176.

36. Клиническое исследование эффективности лечения хронического апикального периодонтита [Текст] / Е. В. Иванова [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2015. – № 5. – С. 13–15.

37. Коваль, О. В. Клінічна ефективність різних методів дезінфекції кореневих каналів в ендодонтичній практиці [Текст] / О. В. Коваль, О. В. Дєньга // Вісник стоматології. – 2010. – № 4. – С. 33–36.

38. Копъев, Д. А. Ошибки и осложнения в процессе эндодонтического лечения. Простые правила их профилактики. Часть I [Текст] / Д. А. Копьев // Эндодонтия Today. – 2012. – № 1. – С. 22–24.

39. Копьев, Д. А. Ошибки и осложнения в процессе эндодонтического лечения. Простые правила их профилактики. Часть II [Текст] / Д. А. Копьев // Эндодонтия Today. – 2012. – № 2. – С. 59–63.

40. Коржевский, Д. Э. Основы гистологической техники [Текст] / Д. Э. Коржевский, А. В. Гиляров. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2010. – 95 с.

41. Кукушкин, В. Л. Эндодонтические аспекты радиовизиографии моляров [Текст] / Е. А. Кукушкина // Эндодонтия Today. – 2007. – № 2. – С. 56–58.

42. Кучер, В. А. Ошибки и неблагоприятные исходы эндодонтического лечения осложнений кариеса и пути их устранения [Текст] : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.14 / Кучер Валерия Анатольевна; Нижегородская государственная медицинская академия. – Нижний Новгород, 2014. – 24 с.

43. Ламли, Ф. Практическая клиническая эндодонтия [Текст] / Ф. Ламли, Н. Адаме, Ф. Томпсон; пер. с англ. под ред. И. М. Макеевой. – Москва : МЕДпресс-информ, 2015. – 127 с.

44. Лукоянова, Н. С. Клинико-морфологическая характеристика одонтогенных очагов при периодонтите, обусловленном бактериально-грибковыми ассоциациями [Текст] / Н. С. Лукоянова // Эндодонтист. – 2009. – № 1-2. – С. 33–3

45. Макеева, И. М. Необходимость применения ирригантов в эндодонтической практике [Текст] / И. М. Макеева, Н. С. Жохова, А. Б. Пименов // Труды VII Всероссийского съезда стоматологов. – Москва, 2011. – С. 72–73.

46. Мануйлова, Э.В. Сравнительная эффективность лечения деструктивных форм хронического верхушечного периодонтита с применением кальцийсодержащих препаратов [Электронный ресурс] / Э.В. Мануйлова, В.Ф. Михальченко, А.Т. Яковлев // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=8546 (дата обращения: 19.04.2023).

47. Мисник, А. В. Состояние местного иммунитета полости рта у пациентов с хроническим деструктивным периодонтитом до и после эндодонтического лечения [Текст] / А. В. Мисник // Институт стоматологии. – 2008. – № 4. – С. 46–47.

48. Митронин, А. В. Клинико-иммунологическая характеристика деструктивных форм хронического периодонтита [Текст] / А. В. Митронин, Т. Г. Робустова, Ю. М. Максимовский // Российский стоматологический журнал, – 2005. – № 1. – С. 29–34.

49. Максимова О. П. Обзор новостей в проблеме эндодонтического лечения (часть 1) [Текст] / О. П. Максимова, Е. П. Рибникова // Клиническая стоматология. – 2008. – № 4. – С. 10–12.

50. Максимовский, Ю. М. Влияние степени удаления смазанного слоя на эффективность эндодонтического лечения зубов с хроническим верхушечным периодонтитом [Текст] / Ю. М. Максимовский, А. С. Григорян, С. С. Гаджиев // Эндодонтия today. – 2004. – № 3-4. – С. 3–10.

51. Максимовский, Ю. М. Внутриканальная обтурация кальцийсодержащим препаратом “Calciject” [Текст] / Ю. М. Максимовский, А. В. Митронин // Стоматолог. – 2005. – № 1-2. – С. 7.

52. Максимовский, Ю. М. Медикаментозная и инструментальная обработка корневого канала [Текст] / Ю. М. Максимовский, Т. Д. Чиркова // Стоматолог. – 2010. – № 10. – С. 35–36.

53. Мамедова, Л. А. Причины неудачного эндодонтического лечения [Текст] / Л. А. Мамедова, М. Н. Подойникова // Новое в стоматологии. – 2015. – № 1. – С. 20–26.

54. Мер, И. Альтернативная техника механической обработки рут-канала стандартным инструментарием [Текст] / И. Мер // Стоматолог. – 2012. – № 9. – С. 20–23.

55. Мер, И. Я. Немного размышлений на тему апикального периодонтита, или почему заживают периапикальные процессы? [Текст] / И. Я. Мер // Дентал Юг. – 2002. – № 6. – С. 18–22.

56. Мер, И. Эволюция взглядов на корректное апикальное расширение [Текст] / И. Мер // Стоматолог. – 2012. – № 7. – С. 45–46.

57. Митронин, А. В. Сравнительная оценка лечения хронического деструктивного периодонтита различными антисептическими пастами [Текст] / А. В. Митронин // Российский стоматологический журнал. – 2013. – № 6. – С. 46–47.

58. Морфологическое изучение периапикальных изменений, возникающих под действием различных препаратов для медикаментозной обработки полости зуба при эндодонтическом лечении в эксперименте [Текст] / В. В. Гемонов [и др.] // Эндодонтия Today. – 2009. – № 1. – С. 12–16.

59. Николишин, А. К. Современная эндодонтия практического врача [Текст] / А. К. Николишин. – Полтава : Изд-во «Полтава», 2013. – 207 с.

60. Николишин, А. К. Способы пломбирования (обтурации) корневого канала [Текст] / А. К. Николишин // Стоматолог. – 2010. – № 12. – С. 16–21.

61. Ніколішин, А. К. Сучасні методи медикаментозної обробки кореневих каналів при хронічних верхівкових періодонтитах [Текст] / А. К. Ніколішин, Ю. В. Сідаш // Український стоматологічний альманах. – 2014. – № 3. – С. 36–38.

62. Орехова, Л. Ю. Аутоиммунные реакции ротовой полости у больных с периодонтитом [Текст] / Л. Ю. Орехова, Т. В. Кудрявцева, М. Я. Левин // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3. – 4. – С. 314–315.

63. Орехова, Л. Ю. Особенности эндодонтического лечения зубов у лиц пожилого возраста [Текст] / Л. Ю. Орехова, Т. В. Порхун, И. К. Лавров // Эндодонтия Today. – 2008. – № 1. – С. 64–69.

64. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю. Е. Лях [и др.]. – Донецк : Папакица Е.К., 2006. – 214 с.

65. Ошибки и осложнения эндодонтического лечения и пути их устранения (обзор литературы) [Текст] / С. И. Гажва [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 10 (88). – С. 90–96.

66. Патоморфологическая картина периапикального поражения в зубах с асимптоматическим течением хронического периодонтита [Текст] / А. П. Педорец [и др.] // Вопросы здравоохранения Донбасса : сборник научно-педагогических статей. – Донецк, 2010. – Вып. 22. – С. 68–72.

67. Патоморфологические проявления экспериментального апикального периодонтита у собак [Текст] / А. П. Белоус [и др.] // Архів клінічної та експериментальної медицини. – 2012. – № 1. – С. 62–67.

68. Патоморфологический анализ апикальных и периапикальных тканей зубов с хроническим периодонтитом [Текст] / А. П. Педорец [и др.] // Эндодонтист. – 2011. – №1. – С. 3–6.

69. Педорец, А. П. Клинические аспекты современной эндодонтии [Текст] / А. П. Педорец, С. Н. Петров // Стоматология. – 2010. – № 1. – С. 16–25.

70. Педорец, А. П. Клиническое обоснование применения гидроокиси кальция при лечении повреждений периодонта [Текст] / А. П. Педорец, С. И. Максютенко, А. Г. Пиляев // Травма. – 2001. – №3. – С. 303–306.

71. Педорец, А. П. Предсказуемая эндодонтия [Текст] / А. П. Педорец, А. Г. Пиляев, Н. А. Педорец. – Донецк : Норд-Пресс, 2006. – 364 с.

72. Педорец, А. П. Проблемы эндодонтии [Текст] / А. П. Педорец, С. Н. Петров // Стоматология. – 2011. – № 2. – С. 24–32.

73. Педорец, Н. А. Сравнение различных методов определения рабочей длины корневого канала [Текст] / Н. А. Педорец // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 10.

74. Педорец, А. П. Травматические повреждения верхушечного периодонта при использовании различных методов обтурации системы корневых каналов [Текст]

/ А. П. Педорец, С. И. Максютенко, А. Г. Пиляев // Травма. – 2001. – Т. 2, № 3. – С. 415 – 418.

75. Педорец, А.П., Пиляев, А.Г., Юровская, И.А., Шабанов, О.В., Пономарева Н.А. Содержание провоспалительных интерлейкинов (IL-1ß и TNF-α) в экссудате корневых каналов зубов с экспериментальным периодонтитом при различном состоянии апикальной констрикции [Текст] / Педорец А.П., Пиляев А.Г., Юровская И.А., Шабанов О.В., Пономарева Н.А. // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2022. - №1 (38). –С. 54-61.

76. Педорец, А.П., Максютенко, С.И., Пиляев, А.Г., Юровская, И.А., Шабанов, О.В. Патоморфологические проявления экспериментального периодонтита и их связь с содержанием IL-1ß в периапикальном экссудате [Текст] / А.П. Педорец А.П., С.И. Максютенко, А.Г. Пиляев, И.А. Юровская И.А., О.В. Шабанов.// Университетская клиника. 2022. - №1 (42). – С. 39-44.

77. Педорец, А.П., Пономарева, Н.А., Шабанов, О.В., Шабанов, В.Н. Электронно-микроскопическое изучение наружной резорбции корня зуба при экспериментальном периодонтите [Текст] / А.П. Педорец, Н.А. Пономарева, О.В. Шабанов, В.Н. Шабанов // «Стоматология славянских государств» Сборник трудов ıX международной научно-практической конференции, посвященной 140-летию Белгородского государственного национального исследовательского университета – Белгород, 2016. – С. 364-368.

78. Периапикальная резорбция цемента корня и ее связь с патогистологическими проявлениями хронического периодонтита [Текст] / И. А.Юровская [и др.] // Архів клінічної та експериментальної медицини. – 2011. – Т. 20, № 1. – С. 78–84.

79. Педорец, А.П., Шабанов, О.В., Пиляев, А.Г., Максютенко, С.И., Терпигорьева, Л.П. Содержание провоспалительных цитокинов в периапикальном экссудате в зубах с различным клиническим течением хронического периодонтита [Текст] / А.П. Педорец, О.В. Шабанов, А.Г. Пиляев, С.И. Максютенко, Л.П. Терпигорьева // Университетская клиника. 2022. - №3(44): 38-43.

80. Педорец, А.П., Шабанов, О.В., Шабанов, В.Н. Анализ экссудата периапикальных тканей на наличие IL-1β и TNF-α при обострении и хроническом течении, малых и больших очагах деструкции костной ткани а также различных состояниях апикальной констрикции при апикальных периодонтитах [Текст] / А.П. Педорец , О.В. Шабанов О.В., В.Н. Шабанов // Материалы конференции «Global Science and Innovations II Секция 3. Биологические науки и медицина» - Ташкент, 2020. – С. 171-174.

81. Перова, М. Д. Молекулярные аспекты патогенеза воспалительно-деструктивных заболеваний периодонта [Текст] / М. Д. Перова, М. Г. Шубич // Архив патологии. – 2006. – № 5. – С. 59–63.

82. Петрикас, А. Ж. Эпидемиологические данные по изучению эндодонтических поражений зубов [Текст] / А. Ж. Петрикас, Е. Л. Захарова, Ю. Н. Образцова // Эндодонтия today. – 2012. – № 4. – С. 35–37.

83. Петров, С. М. Диференційний підхід до вибору ендодонтичного лікування хронічних форм деструктивних періодонтитів [Текст] : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.22 / Петров Сергій Миколайович ; Укр. медична стоматологична академія. – Полтава, 2006. – 16 с.

84. Піляєв, А. Г. Клінічний перебіг та прогноз результатів лікування хронічних періодонтитів [Текст] : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.22 / Піляєв Андрій Геннадійович. – Київ, 2008. – 16 с.

85. Пименов, А. Б. Участки корневых каналов, недоступные для инструментальной обработки [Текст] / А. Б. Пименов // Эндодонтия today. – 2003. – Т. 3, № 1-2. – С. 23–25.

86. Подбор и применение новых антисептических препаратов для эндодонтического лечения хронического периодонтита [Текст] / С. Д. Арутюнов [и др.] Российский стоматологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 4–6.

87. Політун, А. М. Оценка эффективности очистки корневых каналов зубов при усовершенствованном препарировании [Текст] / А. М. Політун, А. В. Левченко // Эндодонтист. – 2016. – № 1-2. – С. 7–13.

88. Прогноз ендодонтичного лікування зубів з хронічним періодонтитом залежно від різних вихідних чинників [Текст] / О. П. Педорець [та ін.] // Вопросы здравоохранения Донбасса: сборник научно-педагогических статей. – Донецк, 2010. – Вып. 22. – С. 72–77.

89. Регенерация тканей периодонта после лечения хронического периодонтита с учетом пола и возраста [Текст] / И. В. Майбородин [и др] // Стоматология. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 31–38.

90. Ронь, Г. И. К вопросу о прогнозе «выживаемости» депульпированных зубов [Текст] / Г. И. Ронь, Н. А. Дуброва // Эндодонтия Today. – 2010. – № 1. – С. 39–41.

91. Рудаков, И. Я. Практический опыт применения препаратов гидроокиси кальция при лечении деструктивных форм хронического периодонтита [Текст] / И. Я. Рудаков, В. А. Рудакова // Стоматолог. – 2003. – № 12. – С. 12–14

92. Рунова, Н. Б. Критерии интенсивности процессов регенерации костной ткани челюстей при лечении воспалительно-деструктивных процессов [Текст] / Н. Б. Рунова, Е. А. Дурново, А. В. Казаков // Stomatologiia (Mosk). – 2010. – № 2. – С. 32–36.

93. Сидаш, Ю. В. Иммуногистохимическая оценка местного иммунитета при лечении хронического гранулирующего периодонтита [Текст] // Морфология. – 2010. – Т. IV, № 1. – С. 47–53.

94. Симакова Т. Г. [и др.] Современные аспекты медикаментозной обработки корневых каналов [Текст] / // Эндодонтия Today. – 2017. – № 2. – С. 27–31.

95. Смоляр, Н. І. Особливості анатомічної будови кореневих каналів зубів [Текст] / Н. І. Смоляр, О. Б. Гринишин // Новини стоматології. – 2010. – № 2. – С. 33–38.

96. Смоляр, Н. І. Лікування постійних зубів з незавершеним формуванням коренів. Частина 2. Апексфіксація [Текст] / Н. І. Смоляр, О. Б. Гринишин // Новини стоматології. – 2009. – № 2. – С. 35–39.

97. Современные аспекты медикаментозной обработки корневых каналов [Текст] / Т. Г. Симакова [и др.] // Эндодонтия Today. – 2007. – № 2. – С. 27–31.

98. Тёмкин, Э. С. Механизмы генерализации воспалительного процесса при верхушечном периодонтите и патогенетическое обоснование лечения [Текст] / Э. С. Тёмкин, Н. Н. Триголос. – Волгоград : Бланк, 2008. – 142 с.

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

100. Травматическое повреждение апикального периодонта на этапах препарирования корневого канала и его предупреждение [Текст] / Н. А. Педорец [и др.] // Травма. – 2009. – Т. 10, № 4. – С. 57–63.

101. Уэббер, Дж. Клиническая тактика при эндодонтических неудачах [Текст] / Дж. Уэббер // Дент Арт. – 2008. – № 3. – С. 56–63.

102. Чиликин, В. Н. Новые технологии и старые истины. Современный взгляд на эндодонтическое лечение [Текст] / В. Н. Чиликин, А. В. Зорян, А. П. Овсепян // Клиническая стоматология. – 2015. – № 3. – С. 8–11.

103. Хин, С. Л. Повторное лечение каналов [Текст] / С. Л. Хин // ДентАрт. – 2002. – № 2. – С. 41.

104. Шабанов О.В., Финаев О.В., Давлеева М.Д. Анализ периапикальной резорбции цемента корня зуба при различном течении хронического периодонтита [Текст] / О.В. Шабанов, О.В. Финаев, М.Д. Давлеева // «Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації». – Донецьк, 2013. – С. 217-220.

105. Шабанов О.В., Шабанов В.Н. Анализ экссудата периапикальных тканей на наличие IL-1β и TNF-α при обострении и хроническом течении, а также различных состояниях апикальной констрикции при апикальных периодонтитах [Текст] / О.В. Шабанов, В.Н. Шабанов // Материалы конференции «Actual questions and innovations in sciencei Секция 3. Биологические науки и медицина» – Стамбул, 2019. – С. 135-138.

106. Шабанов, М. М. Иммуногистохимические особенности развития периапикальных поражений при хроническом периодонтите [Текст] / М. М.

Шабанов, Г. Ю. Чемерис, О. А. Анурова // Губернские медицинские вести. – 2002. – № 6. – С. 40–44.

107. Шеремет, В. М. Неоперативное лечение радикулярных кист и кистогранулем [Текст] / В. М. Шеремет, Н. В. Кириленко // Стоматолог. – 2003. – № 12. – С. 34–36.

108. Эндодонтическая инфекция и ее связь с клинико-морфологическими проявлениями хронических периодонтитов [Текст] / А. П. Педорец [и др.] // Дентальные технологии. – 2005. – № 2-3. – С. 56–58.

109. Юровська, І. О. КлінІко-морфологічнІ особливості перебігу та лікування хронічного періодонтиту в зубах з різним станом апікальної констрикції [Текст] : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.22 / Юровська Ірина Олександрівна. – Київ, 2011. – 21 с.

110. Apical limit and working length in endodontics [Text] / S. Simon [et al.] // Dent. Update. – 2009. – Vol. 36. – P. 146–150, 153.

111. T. Ataoglu et al. IL-1ß and tumor necrosis factor levels in reriapical exudates Int End. J. / 35. – P. 181-185 2015.

112. B-1a cells and plasma cells in periodontitis lesions [Text] / M. Donati [et al.] // J. Periodontal Res. – 2009. – Vol. 44, № 5. – P. 683–688.

113. Beuscher et al. Transition from IL-1ß to IL-lα production during maturation of Inflmnmatory macrophages In Vivo J. Exp. The ockefeller University Press - 1992. - Vol. 175. - P. 1793-1797.

114. Cervical external root resorption in vital teeth. X-ray microfocustomographical and histopathological case study [Text] / L. Bergmans [et al.] // J. Clin Periodontol. – 2002. – Vol. 29. – P. 580– 585.

115. Chandra, A. Discuss the factors that affect the outcome of endodontic treatment [Text] / A. Chandra // Aust. Endod. J. – 2009. – Vol. 35, N 2. – P. 98–107.

116. Chavez de Paz, L. E. Redefining the persistent infection in root canals: possible role of biofilm communities [Text] / L. E. Chavez de Paz // J. Endod. – 2007. – Vol. 33. – P. 652–662.

117. Chugal, N. M. A prognostic model for assessment of outcome of endodontic treatment: Effect of biologic and diagnostic variables [Text] / N. M. Chugal, J. M. Clive, L. S. Spangberg // Oral Radiol. Endod. – 2001. – Vol. 3. – P. 342–352.
118. Chugal, N. M. Endodontic infection: some biologic and treatment factors associated with outcome [Text] / N. M. Chugal, J. M. Clive, L. S. Spangberg // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2003. – Vol. 96, № 1. – P. 81–90.
112. Detection of interleukin-1β mRNA in rat periapical lesions [Text] / T. Hamachi [et al.] // J. Endod. – 1995. – Vol. 21. – P. 118–121.
119. Dinarello, C. Immunological and Infl ammatory Functions of the Interleukin-1 Family [Text] / C. Dinarello // Ann. Rev. Imm – 2009. – Vol. 27. – P. 519–550.
120. Endodontic Prognosis [Text] / eds. : N. Chugal, L. M. Lin. – Geneva : Springer International Publishing Switzerland, 2017. – 250 p.
121. European convention for the protection of vertebarate animals used for experimental and other scientific purposes [Text]. – Srasbourg, 1986. – 53 p.
122. Factors affecting successful prognosis of root canal treatment [Text] / T. Matsumoto [et al.] // J. Endodon. – 2017. – Vol. 13. – P. 239–242.
123. Factors affecting the cement-postinterface [Text] / F. Zicari [et al.] // Dent. Mater. – 2012. – Vol. 28. – P. 287–297.
124. Frederico C. Martinbo et al. Correlation between clinical/radiographic features and inflammatory cytokine networks produced by macrophafes stimulated with endodontic content / J. Endod. -2012. – N.6. P. 740-744.
125. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: Regulators of immunity. Nat Rev Immunol. (2010) N10: P. 89–102.
126. Gerald C/ Lim et al. Interleukin 1ß in symptomatic and asymptomatic human periradicular lesions // J. Endod. – 1994. – Vol. 20, N 5. – P. 225–227.
127. Graunaite, I. Pathogenesis of Apical Periodontitis: a Literature Review [Text] / I. Graunaite, G. Lodiene, V. Maciulskiene // J. Oral. Maxillofac. Res. – 2011. – Vol. 2, N 4. – P. 117–135.
128. Gomes BPFA, Berber VB, Marinho ACS, Louzada LM, Arruda-Vasconcelos R, Passini MRZ, et al. Chemomechanical preparation influences the microbial commu-

nity and the levels of LPS, LTA and cytokines in combined endodontic-periodontal lesions: A clinical study. J Periodontal Res. (2022) 57:341–56.

129. Guimarães, C. S. Influence of the cleaning of the apical foramen in the regression of periapical lesions [Text] / C. S. Guimarães // Brazilian Odontology Association. – 2005. – Vol. 52. – P. 34.

130. Gutmann, J. L. Problem solving in workinglength determination: problem solving challenges in root canalobturation [Text] / J. L. Gutmann, P. E. Lovdahl // Problem solving inendodontics / eds. : J. L. Gutmann, P. E. Lovdahl. – 5th edn. – N. Y.; Boston : Elsevier, Mosby, 2010. – P. 189–194, 218–240.

131. Gyorfi, A. Problems with working length determination during endodontic therapy [Text] / A. Gyorfi, A. Fazekas // Fogorv. Sz. – 2006. – Vol. 99. – P. 153–159.

132. Hammarström, L. Factors regulating and modifying dental root resorption [Text] / L. Hammarström, S. Lindskog // Proceedings of the Finland Dental Society. – 2007. – Vol. 88. – P. 115–123.

133. Hammarström, L. General morphological aspects of resorption of teeth and alveolar bone [Text] / L. Hammarström, S. Lindskog // International Endodontic Journal. – 2010. – Vol. 18. – P. 93–108.

134. Histologic Characterization of Regenerated Tissues in Canal Space after the Revitalization/Revascularization Procedure of Immature Dog Teeth with Apical Periodontitis [Text] / X. Wang [at al.] // J. Endod. – 2010. – Vol. 36. – P. 56–63.

135. Histology of periapical lesions obtained during apical surgery [Text] / M. Schulz [et al.] // J. Endod. – 2009. – Vol. 35, N 5. – P. 634–642.

136. Histomicrobiologic aspects of the root canal system and periapical lesions in dogs' teeth after rotary instrumentation an intracsnsl dressing with Ca(OH)2 pastes [Text] / J. A. Soares [et al] // Journal of Applied Oral Science. – 2016. – Vol. 14, N 5. – P. 255– 364.

137. Histopathological Evaluation of Different Methods of Experimental Induction of Periapical Periodontitis [Text] / J. M. G. Tanomaru [et al.] // Braz. Dent. J. – 2008. – Vol. 19, N 3. – P. 238–244.

138. Hommez, G. Endodontics and apical periodontitis [Text] / G. Hommez, R. De Moor // Rev. Belge. Med. Dent. – 2005. – Vol. 60, N 1.– P. 9–30.

139. Horton, M. A. Identification of human osteoclasts with monoclonal antibodies [Text] / M. A. Horton, J. A. Pringle, T. J. Chambers // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 312. – P. 923–924.

140. Identify and define all diagnostic terms for periapical/periradicular health and disease states [Text] / J. L. Gutmann [et al.] // J. Endod. – 2009. – Vol. 35. – P. 1658–1674.

141. Ihan, Hren N. T-lymphocyte activation and cytokine expression in periapical granulomas and radicular cysts [Text] / N. Ihan Hren, A. Ihan // Arch. Oral Biol. – 2009. – Vol. 54. – P. 156–161.

142. Immunoreactivity for interleukin 1-beta and tumor necrosis factor-alfa and ultrastructural features of monocytes/ macrophages in periapical granulomas [Text] // L. Artese [et al.] // Journal of Endodontics. – 1991. – Vol. 17, № 10. – P. 483–487.

143. Influence of apical for a men widening and sealer on the healing of chronic periapical lesion induced in dogs' teeth [Text] / S. C. Borlina [et al] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2010. – Vol. 109. – P. 932–940.

144. Influence of apical patency and filling material on healing process of dogs' teeth with vital pulp after root canal therapy [Text] / R. Holland [et al.] // Braz. Dent. J. – 2015. – Vol. 16. – P. 9–16.

145. Ingle, J. Endodontics [Text] / J. Ingle, L. Bakland. – 5th ed. – Hamilton, Ontario : BC Decker, 2012. – 635 p.

146. Ingle, J. I. Outcome of endodontic treatment and re-treatment [Text] / J. I. Ingle // Endodontics / eds. : J. I. Ingle, L. K. Bakland. – 5th ed. – Hamilton, Ont. : BC Decker, 2012. – P. 747–768.

147. Interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta periapical exudates of infected root canals: Correlations with the clinical findings of the involved teeth [Text] / T. Matsuo [et al.] // J. Endod. – 1994. – Vol. 20, N 9. – P. 432−435.

148. Interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha levels in periapical exudates [Text] / T. Ataoğlu [et al.] // Int. Endod. J. – 2004. – Vol. 35, N 2. – P. 181–185.

149. Interleukin 1β in symptomatic and asymptomatic human periradicular lesions [Text] / G. C. Lim [et al.] // J. Endod. – 1994. – Vol. 20. – P. 225–227.

150. Johnson, B. R. Outcome of one-visit and two-visitendodontic treatment of necrotic teeth with apical peri-odontitis: a randomized controlled trial with one-year evaluation [Text] / B. R. Johnson // Journal of Endodontics. – 2008. – Vol. 34. – P. 251–257.

151. Kawashima N, Niederman R, Hynes RO, Ullmann-Cullere M, Stashenko P. Infection-stimulated infraosseus inflammation and bone destruction is increased in P-/E-selectin knockout mice. Immunology. (1999) 97:117–23.

152. Kakehashi, S. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats [Text] / S. Kakehashi, H.R. Stanley, R. J. Fitzgerald // Oral Surg Oral Med Oral Pathol. – 1965. – Vol. 20. – P. 340–349.

153. Karamifar, K. Endodontic Periapical Lesion: An Overview on the Etiology, Diagnosis and Current Treatment Modalities [Text] / Kasra Karamifar, Afsoon Tondari, Mohammad Ali Saghiri // Eur. Endod. J. – 2020. – Vol. 5, N 2. – P. 54–67.

154. Kento Tazawa et al. Revising the role of IL-1 signaling in the development of apical periodontitis J. Edod. – 2022. –P123-156.

155. Kirkevang, L-L. Risk indicators for apical periodontitis [Text] / L-L. Kirkevang, A. Wenzel // Community Dentistry and Oral Epidemiology. – 2013. – Vol. 31. – P. 59–67.

156. Kuo, M. L. Host mediators in endodontic exudates. II. Changes in concentration with sequential sampling [Text] / M. L. Kuo, I. B. Lamster, G. Hasselgren // J. Endod. – 1998. – Vol. 24. – P. 636–640.

157. Laux, M. Apical inflammatory root resorption: a correlative radiographic and histological assessment [Text] / M. Laux, P. Abbott, G. Pajarola // International Endodontic Journal – 2000. – Vol. 33. – P. 483–493.

158. Leonardo, M. R. Scanning Electron Microscopy of the Apical Structure of Human Teeth [Text] / M. R. Leonardo, M. A. Rossi, K. C. Bonifácio // Journal of Endodontics. – 2007. – Vol. 31, № 4. – P. 321–325.

159. Lin, L. M. Do procedural errors cause endodontic treatment failure? [Text] / L. M. Lin, P. A. Rosenberg, J. Lin // J. Am Dent Assoc. – 2005. – N 2. – P. 187–193.
160. Luo G, Li F, Li X, Wang ZG, Zhang B. TNF-A and RANKL promote osteoclastogenesis by upregulating RANK via the NF-κB pathway. Mol Med Rep. (2018) 17. – P.6605–6611.
161. Maia LM, Espaladori MC, Diniz JMB, Tavares WLF, de Brito LCN, Vieira LQ, et al. Clinical endodontic procedures modulate periapical cytokine and chemokine gene expressions. Clin Oral Investig. (2020) 24:3691–7.
162. Martinho FC et al. Correlation between clinical/radiographic features and inflammatore cytokine networks produsedby macrophages srimulated with endodontic content / J. Endod/- 2012. – 2012; 38(6). – P. 740-745.
163. Methods of experimental induction of periapical inflammation. Microbiological and radiographic evaluation [Text] / M. Tanomaru–Filho [at al.] // International Endodontic Journal. – 2005. – Vol. 38. – P. 477–482.
164. Metzger, Z. Macrophages in periapical lesions [Text] / Z. Metzger // Endod. Dent. Traumatol. – 2000. – Vol. 16. – P. 1–8.
165. Microorganisms from canals of root-filled teeth with periapical lesions [Text] / E. T Pinheiro [et al.] // International Endodontic Journal. – 2003. – Vol. 36. – P. 1–11.
166. Morphologic analysis of apical resorption on human teeth with periapical lesions [Text] / Fabiana Vieira Vier [et al.] // ECLER Endod.. – 2000. – Vol. 2, N 3. – P. 1–13.
167. Nair, P. Light and electron microscopic studies of root canal flora and periapical lesions [Text] / P. Nair // J. Endod. – 1987. – Vol. 13. – P. 29–39.
168. Nair, P. N. R. On the causes of persistent apical periodontitis: a review [Text] / P. N. R. Nair // Int. Endod. J. – 2016. – Vol. 39, N 4. – P. 249–281.
169. Nair, P. N. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures [Text] / P. N. Nair // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. – 2004. − Vol. 15, N 6. – P. 348–381.

170. Negishi, J. Risk analysis of failure of root canal treatment for teeth with inaccessible apical constriction [Text] / J. Negishi, M. Kawanami, E. Ogami // J. Dent. – 2015. – Vol. 33. – P. 399–404.

171. Ng, Y. L. A prospective study of the factors affecting outcomes of nonsurgical root canal treatment : Part 1 : Periapical health [Text] / Y. L. Ng, V. Mann, K. Gulabivala // Int. Endod. J. – 2011. – Vol. 44. – P. 583–560.

172. Ng, Y. L. A prospective study of the factors affecting outcomes of non-surgical root canal treatment : part 2 : tooth survival [Text] / Y. L. Ng, V. Mann, K. Gulabivala // Int. Endod. J. – 2011. – Vol. 44. – P. 610–625.

173. Ng, Y. L. Outcome of secondary root canal treatment: a system-atic review of the literature [Text] / Y. L. Ng, V. Mann, K. Gulabivala // Int. Endod. J. – 2008. – Vol. 41, N 12. – P. 1026–1046.

174. Nonsurgical root canal therapy of large cyst-like inflammatory periapical lesions and inflammatory apical cysts [Text] / L. M. Lin [et al.] // Endod. – 2009. – Vol. 35, N 5. – P. 607–615.

175. Olcay, K. Evaluation of related factors in the failure of endodontically treated teeth: a cross-sectional study [Text] / K. Olcay, H. Ataoglu, S. Belli // J. Endod. – 2018. – Vol. 44. – P. 38–45.

176. Orstavik, D. The periapical index: A scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis [Text] / D. Orstavik, K. Kerekes, H. M. Eriksen // Endod Dent Traumatol. – 1986. – № 2. – P. 20–34.

177. Oh H, Hirano J. et al. Effects of initial periodontal therapy on interlrukin-1ß level in gingival crevicuoar fluid and clinical periodontal parameters / J/ Oral Sci/- 2015; 57(2). – P.67-71.

178. Outcomes of peri-radicular surgery of maxillary first molars using a vestibular approach: a pro-spective, clinical study with one year of follow-up [Text] / S. N. Kurt [et al.] // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2014. – Vol. 72. – P. 1049–1061.

179. Outcome of primary root canal treatment: systematic review of the literature part 2. Influence of clinical factors [Text] / Y.-L. Ng [et al.] // Int Endod. J. – 2018. – Vol. 41. – P. 6–31.

180. Parsek, M. R. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis [Text] / M. R. Parsek, P. K. Singh // Annu Rev Microbiol. – 2013. – Vol. 57. – P. 677–701.
181. Pathogenesis of induced rat periapical lesions [Text] / P. Stashenko [et al.] // Oral. Radiol. Endod. – 1994. – Vol. 78. – P. 494–502.
182. Prso IB, Kocjan W, Simić H, Brumini G, Pezelj-Ribarić S, Borcić J, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin 6 in human periapical lesions. Mediators Inflamm. (2007):38210. doi: 10.1155/2007/38210 .
183. Popovska L, Dimova C, Evrosimovska B, Stojanovska V, Muratovska I, Cetenović B, et al. Relationship between IL-1β production and endodontic status of human periapical lesions. Vojnosanitski Pregled. (2017) 74:1134–9.
184. Proinflammatory and immunoregulatory mechanisms in periapical lesions. [Text] / M. Colic [et al.] // Mol. Immunol. – 2009. – Vol. 47. – P. 101–113. https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.01.011 (2009)
185. Radiological evaluation of endodontic treatment [Text] / Mihaela-Jana Uculina [et al.] // IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS). – 2018. – Vol. 17, Issue 2. – P. 7–11.
186. Relationship between Fcgamma receptor and interleukin-1 gene polymorphisms and post-treatment apical periodontitis [Text] / J. F. Siqueira [et al.] // J. Endod. – 2009. – Vol. 35. – P. 1186–1192.
187. Ricucci, D. Biofilms and apical periodontitis: study of prevalence and association with clinical and histopathologic finding [Text] / D. Ricucci, J. F. Siqueira Jr. // J. Endod. – 2010. – Vol. 36. – P. 1277–1288.
188. Ricucci, D. Endodontology An integrated biological and clinical view [Text] / D. Ricucci, Jose F. Siqueira Jr. – Boston ; N. Y. : Quintessence Pub Co, 2013. – 440 p.
189. Ricucci, D. Epithelium and bacteria in periapical lesions [Text] / D. Ricucci, E. A. Pascon, T. R. Ford // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2006. – Vol. 10, N 2. – P. 239–249.
190. Ricucci, D. Histologic features of apical periodontitis in human biopsies [Text] / D. Ricucci, G. Bergenholtz // Endodontic Topics. – 2014. – N 8. – P. 68–87.

191. Quality guidelines for endodontic treatment:consensus report of the European Society of Endodontology [Text] // Int. Endod. J. – 2006. – Vol. 39, N 12. – P. 921–930.

192. Quality of root canal llings performed by undergraduate dental students [Text] / G. C. Ünal [et al.] // Eur. J. Dent. – 2011. – Vol. 5, N 3. – P. 324–330.

193. Safavi, K. E. Tumor necrosis factor identified in periapical tissue exudates of teeth with apical periodontitis [Text] / K. E. Safavi, E. F. Rossomando // J. Endod. – 2005. – Vol. 17. – P. 12–14.

194. Sathorn, C. Effectiveness of single- versus multiple-visit endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. [Text] / C. Sathorn, P. Parashos, H. Messer // Int Endod J. – 2005. – Vol. 38, N 6. – P. 347.

195. Schaeffer, M. A. Determining the optimal obturation length: a meta-analysis of literature [Text] / M. A. Schaeffer, R. R. White, R. E. Walton // J. Endod. – 2015. – Vol. 31. – P. 271–274.

196. SEM evaluation of the apical external root surface of teeth with chronic periapical lesion [Text] / W. T. Felippe [et al.] // Aust. Endod J. – 2014. – Vol. 35, N 3. – P. 153–157.

197. SEM Study of Apical Morphological Alterations in Primary Teeth with Vital and Necrotic Pulps [Text] / L. A. B. Silva [et al.] // Ultrastructural. Pathology. – 2009. – Vol. 33. – P. 1–6.

198. Siqueira, J. F. Jr. Clinical outcome of the endodontic treatment of teeth with apical periodontitis using an antimicrobial protocol [Text] / J. F. Siqueira Jr., I. N. Rôças, F. N. Riche // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. – 2010. – Vol. 106. – P. 757–762.

199. Siqueira, J. F. Jr. Community as the unit of pathogenicity: an emerging concept as to the microbial pathogenesis of apical periodontitis [Text] / J. F. Siqueira Jr., I. N. Rocas // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2009. – Vol. 107. – P. 870–878.

200. Siqueira, J. F. Jr. Microbiology of apical periodontitis [Text] / J. F. Siqueira Jr. // Orstavik, D. Essential Endodontology / D. Orstavik, T. Pitt Ford. – 2 ed. – Oxford : Blackwell Munksgaard, 2018. – P. 135–196.

201. Siqueira, J. F. Strategies to treat infected root canals [Text] / J. F. Siqueira // J. California Dental Association. – 2015. – Vol. 29, N 12. – P. 825–837.

202. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: Regulators of immunity. Nat Rev Immunol. (2010) 10. - P.89–102.

203. Souza, R. A. The importance of apical patency and cleaning of apical foramen of root preparation [Text] / P. A. Souza // Bras. Den. J. – 2006. – Vol. 17, N 1. – P. 206–212.

204. Stashenko, P. Kinetics of immune cell and bone resorptive responses to endodontic infections [Text] / P. Stashenko, S. M. Yu , C. Y. Wang // J. Endod. – 1992. – Vol. 18. – P. 422–426.

205. Stashenko, P. Periapical inflammatory responses and their modulation [Text] / P. Stashenko, S. R. Teles, R. D'Souza // Crit. Rev. Oral. BioI. Med. – 1998. – Vol. 9. – P. 498–521.

206. Storms, I. J. Factors that influence the success of endodontic treatment [Text] / I. J. Storms // J. Canad. Dent. Assoc. – 1999. – Vol. 35. – P. 83–97.

207. Success rate of endodontic treatment of teeth with vital and nonvitalpulp. A meta-analysis [Text] / K. Kojima [et al.] // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics. – 2014. – Vol. 97. – P. 95–99.

208. Success rate of nonsurgical endodontic treatment of nonvital teeth with variable periradicular lesions [Text] / F. Moazami [et al.] // Iran Endod. J. – 2011. – N 6. – P. 119–124.

209. Matsuo T. et al. Interleukin-1α and interleukin 1ß in Periapical Exudates ofinfected root canals correlations with the ckinical findings of the involves teeth/ / 1994. – No 9. P. 432-435.

210. Tanomaru, J. Microbial distribution in the root canal system after periapical lesion induction using different methods [Text] / J. M. G. Tanomaru, M. R. Leonardo, M. Tanomaru-Filho // Braz. Dent. J. – 2008. – Vol. 19, N 2. – P. 124–129.

211. Tat SK, Padrines M, Théoleyre S, Heymann D, Fortun Y. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: Interrelations in bone resorption pathophysiology. Cytokine Growth Factor Rev. (2014) 15: - P. 49–60.

212. The outcome of endodontic treatment: a retrospective study of 2000 cases performed by a specialist [Text] / N. Imura [et al.] // J. of Endod. – 2011. – Vol. 33, N 11. – P. 1278–1282.

213. Treatment outcome in endodontics: the Toronto study–phases 3 and 4 : orthograde retreatment [Text] / C. de Chevigny [et al.] // Journal of Endodontics. – 2008. – Vol. 34. – P. 131–137.

214. Treatment outcome in endodontics: the Toronto study–phase 4 : initial treatment [Text] / C. de Chevigny [et al.] // Journal of Endodontics. – 2008. – Vol. 34. – P. 258–263.

215. Tronstad, L. Periapical bacterial plaque in teeth refractory to endodontic treatment [Text] / L. Tronstad, J. Barnett, F. Cervone // Endodontics and Dental Traumatolology. – 1990. – N 6. – P. 73–77.

216. Tronstad, L. Root resorption – Etiology, terminology and clinical manifestations [Text] / L. Tronstad // Endod. Dent. Traumatol. – 2009. – N 4. – P. 241–252.

217. Trope, M. Microbiological basis for endodontic treatment: can a maximal outcome be achieved in one visit? [Text] / M. Trope, G. Bergenholtz // Endodontic Topics – 2002. – Vol. 1. – P. 40–53.

218. Types and incidence of human periapical lesions obtained with extracted teeth [Text] / P. N. Ramachandran [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 1996. – Vol. 81, N 1. – P. 93–102.

219. Vier, F. V. Prevalence of different periapical lesions associated with human teeth and their correlation with the presence and extension of apical external root resorption [Text] / F. V. Vier, J. A. P. Figueiredo // International Endodontic Journal – 2012. – Vol. 35. – P. 710–719.

220. Wang, C. Y. Characterization of bone-resorbing activity in human periapical lesions [Text] / C. Y. Wang, P. Stashenko // J. Endod. – 1993. – Vol. 19. – P. 107–111.

221. Werner, S. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines text. [Text] / S. Werner, R. Grose // Physiol. – Rev. – 2003. – Vol. 83. – P. 835–870.
222. Wu, M. K. Limitations of previously published systematic reviews evaluating the outcome of endodontic treatment [Text] / M. K. Wu, H. Shemesh, P. R. Wesselink // Int. Endod. J. – 2011. – Vol. 42. – P. 656–666.