

ВЕСТНИК

СТОМАТОЛОГИИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ



Научно-практический журнал
том 16, вып. 1

2019

ISSN 1829-006X

ԲԱՆԲԵՐ

ՍՏՈՄԱՏՈԼՈԳԻԱՅԻ ԵՎ
ԴԻՄԱԾՆՈՏԱՅԻՆ ՎԻՐԱԲՈՒԺՈՒԹՅԱՆ



Գիտագործնական հանդես
հատոր 16, № 1

2019

ВЕСТНИК СТОМАТОЛОГИИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ

Главный редактор – Андриасян Л.Г.
Зам. главного редактора – Татинян В.Г.
Ответственный секретарь – Дадурян П.А.
Редакционная коллегия
Даштоян Т.М., Калантарян Г.С., Шукурян А.К.

Редакционный совет: Азнаурян В.А. (Армения), Арутюнян А.Г. (Армения), Бабаян К.Р. (Армения), Бакалян В.Л. (Армения), Бреши Л. (Италия), Вадачкория З.О. (Грузия), Григорян Л.А. (Россия), Киракосян В.П. (Армения), Кузьмина Э.М. (Россия), Лусинян Н.А. (Армения), Малаян А.С. (Армения), Маркарян М.М. (Армения), Погосян Ю.М. (Армения), Рабинович И.М. (Россия), Радлинский С.В. (Украина), Румянцев В.А. (Россия), Тер-Погосян Г.Ю. (Армения), Терехова Т.Н. (Беларусь), Тунян М.Ю. (Армения), Шакарян А.А. (Армения)

Учредитель: “DPH Dental” Ltd.

Информационная поддержка: Союз армянских стоматологов, Клуб стоматологов Армении “Шайн”, Ереванский государственный медицинский университет

Адрес редакции: 375025 РА, Ереван, ул. Герацци 5, Тел: (37410) 56-94-14, (37493) 94-44-40,

Website: www.adu.am, **E-mail:** stomjour@mail.ru

ԲԱՆԲԵՐ ՍՏՈՄԱՏՈԼՈԳԻԱՅԻ ԵՎ ԴԻՍԱԾՆՈՏԱՅԻՆ ՎԻՐԱԲՈՒԺՈՒԹՅԱՆ

Գլխավոր խմբագիր՝ Անդրիասյան Լ. Գ.
Գլխ. խմբագրի տեղակալ՝ Տատինյան Վ. Գ.
Պատասխանատու քարտուղար՝ Դադուրյան Պ. Գ.
Խմբագրական կոլեգիա՝
Դաշտոյան Թ.Մ., Քալանթարյան Գ.Ս., Շուքուրյան Ա.Կ.,

Խմբագրական խորհուրդ՝ Ազնաուրյան Վ.Ա. /Հայաստան/, Հարությունյան Ա.Գ. /Հայաստան/, Բաբայան Կ.Ր. /Հայաստան/, Բակալյան Վ.Լ. /Հայաստան/, Բրեշի Լ./Իտալիա/, Վադաչկորիա Ջ.Օ./Վրաստան/, Գրիգորյան Լ.Ա./Ռուսաստան/, Կիրակոսյան Վ.Պ./Հայաստան/, Կուզմինա Է.Մ./Ռուսաստան/, Լուսինյան Ն.Ա./Հայաստան/, Մալայան Ա.Ս./Հայաստան/, Մարգարյան Ս.Ս./Հայաստան/, Պողոսյան Յու.Ս./Հայաստան/, Ռաբինովիչ Ի.Ս. /Ռուսաստան/, Ռադլինսկի Ս.Վ. /Ուկրաինա/, Ռումյանցև Վ.Ա./Ռուսաստան/, Տեր-Պողոսյան Գ.Յու. /Հայաստան/, Տերեխովա Տ.Ն./Բելառուս/, Թունյան Մ.Յու. /Հայաստան/, Շաքարյան Ա.Ա. /Հայաստան/

Հիմնադիր՝ “DPH Dental” Ltd.

Տեղեկատվական արակցություն՝ Հայ ստոմատոլոգների միություն, Հայաստանի ստոմատոլոգների «Շայն» ակումբ, Երևանի պետական բժշկական համալսարան

Խմբագրության հասցեն՝ 375025 ՀՀ, Երևան, Հերացի 5, Հեռ. /37410/ 56-94-14, /37493/ 94-44-40,

Website: www.adu.am, **E-mail:** stomjour@mail.ru

BULLETIN OF STOMATOLOGY AND MAXILLO-FACIAL SURGERY

Editor-in-chief – Andriasyan L.H.
Vice-editor – Tatintsyanyan V.G.
Responsible secretary – Daduryan P.H.
Editorial board:
Dashtoyan T.M., Kalantaryan G.S., Shukuryan A.K.

Editorial council: Aзнаурян V.A. (Armenia), Harutyunyan A.G. (Armenia), Babayan K.R. (Armenia), Bakalyan V.L. (Armenia), Breschi L. (Italy), Vadachkoria Z.O. (Georgia), Grigoryan L.A. (Russia), Kirakosyan V.P. (Armenia), Kuzmina E.M. (Russia), Lusinyan N.A. (Armenia), Malayan A.S. (Armenia), Margaryan M.M. (Armenia), Poghosyan Yu.M. (Armenia), Rabinovich I.A. (Russia), Radlinsky S.V. (Ukraine), Rumyantsev V.A. (Russia), Ter-Poghosyan H.Yu. (Armenia), Terekhova T.N. (Belarus), Tunyan M.Y. (Armenia), Shakaryan A.A. (Armenia)

Founder: “DPH Dental” Ltd.

Information support: Armenian Dentists Union, “Shine” club of Armenian stomatologists, Yerevan State Medical University

Address: 375025 RA, Yerevan, 5 Heratsi str. **Phone:** (37410) 56-94-14, (37493) 94-44-40,

Website: www.adu.am, **E-mail:** stomjour@mail.ru

Перепечатка публикаций, помещенных в журнале допускается по согласованию с редакцией. Ссылка на журнал обязательна. Авторы публикаций и рекламодатели полностью отвечают за предоставленный материал.

Մանրէաբանական գուգահեռները պերիիմպլանտիտների ու պարօդոնտիտների միջև

¹Մուրադյան Լ. Կ., ²Անդրիասյան Լ. Հ., ³Եսայան Ջ. Վ.

¹ՀՀ առողջապահության նախարարության Ս. Ավդալբեկյանի անվան
Առողջապահության ազգային ինստիտուտի Ընտանեկան ստոմատոլոգիայի
գիտագործնական կենտրոն,

²Հայկական բժշկական ինստիտուտի ստոմատոլոգիայի ամբիոն,

³Գուրսկի պետական բժշկական համալսարանի թերապևտիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն

Վճռորոշ բառեր՝ պերիիմպլանտիտ, պարօդոնտիտ, մանրէաբանական պատկեր

Բերանի խոռոչի մանրէային կազմն ունակ է տարբեր մակերեսների վրա /ատամի էմալային և լորձաթաղանթի մակերեսներ/ առաջացնել բազմամանրէային կենսաթաղանթներ: Ատամնային իմպլանտատների կիրառմանը զուգընթաց բերանի խոռոչում ի հայտ են գալիս նոր արհեստական բնույթի մակերեսներ, որոնք ևս ենթակա են մանրէային կենսաթաղանթների ու դրանցով պայմանավորված հետագա բորբոքային բարդությունների առաջացմանը /Belibasakis G., et al. 2015/: Տեսական բնույթի կլինիկական հետազոտությունները ցույց են տվել /Toijanic J., et. al. 2001/, որ՝ ի տարբերություն լնդի ու լորձաթաղանթի այլ տեղամասերի, շուրջիմպլանտային լինդը ռիսկային գոտի է հանդիսանում ատամնային նստվածքաշերտերի առաջացման համար:

Մանրէների ներթափանցումը դեպի հյուսվածքների խորքը տեղի է ունենում իմպլանտի և «ինտեգրված» լորձաթաղանթի, ինչպես նաև ամբողջական իմպլանտի տարբեր հատվածների /սուպրակառուցվածք, աբատմենթ/ միջև առկա ճեղքերի միջոցով, որոնց առաջացումն, ըստ էության, հանդիսանում անխուսափելի /Keller W., et. al. 1998/:

Հետվիրահատական բորբոքային բարդությունների զարգացման տեսանկյունից մանրէների կուտակման հիմնական տեղամաս է հանդիսանում իմպլանտի և շրջակա հյուսվածքների միջև անխուսափելիորեն առկա ճեղքը, որը և հանդիսանում է ստոմատոլոգիական իմպլանտոլոգիայի մինչ օրս չլուծված գերակա հիմնախնդիրը: Բացի այդ, պակաս կարևոր չէ նաև այն հանգամանքը, որ ճեղքեր են առաջանում իմպլանտի և աբատմենթի միջև, որը նույնպես հանդիսանում է կասեցման տեղամաս մանրէային ֆլորայի

բազմացման համար: Մասնավորապես, P. Binon et. al. /1992/ նշում են, որ ներկայումս շուկայում առաջարկվող իմպլանտային համակարգերի պարագայում իմպլանտի և աբատմենթի միջև գոյացող ճեղքի լայնությունը տատանվում է 20-49 միկրոն տիրույթում, այն դեպքում, երբ մանրէների ներթափանցումը խոչնդոտելու համար առնվազն անհրաժեշտ է 10 միկրոն տարածք:

Ներկայիս պատկերացումների համաձայն պերիիմպլանտիտը հանդիսանում է բազմամանրէային /պոլիբակտերիալ/ հիվանդություն, որի զարգացման մեջ կարևոր նշանակություն է հատկացվում միջմանրէային սիներգիզմի երևույթին /Mouratidou A., et. al. 2011/: Իմպլանտների տեղադրումից անմիջապես հետո տեղի է ունենում շուրջիմպլանտային ակոսի գաղութացում տարբեր տեսակի մանրէներով /van Winkelhoff A., et al. 2000/: Համաձայն P. Papapanou et al. /1997/ տվյալների, իմպլանտացիայի վիրահատությունից ընդամենը 1 ամիս անց մանրէներ հայտնաբերվում են իմպլանտի ամբողջ մակերեսին: Իսկ M. Furst et. al. /2007/ գտնում են, որ իմպլանտի մակերեսին մանրէային կենսաթաղանթը գոյանում է իմպլանտի տեղադրումից 30 րոպե անց: Ընդ որում, իմպլանտի մակերեսն առաջին հերթին գաղութացվում է գրամ-դրական կոկերի, ցուպիկների և ակտինոմիցետների կողմից /Steinberg D., et al. 1995/: M. Quirynen et. al. /2006/ գտնում են, որ պարօդոնտի ախտածին մանրէներով շուրջիմպլանտային տարածքի գաղութացումը տեղի է ունենում հետիմպլանտային շրջանի առաջին 2 շաբաթների ընթացքում: Բավական հետաքրքիր փորձարարական հետազոտություն են իրականացրել M. Freire et. al. /2011/, որոնք Aggregatibacter actino-

mycetemcomitans-ի կուլտուրայում նախապես ինկուբացված /1-3 օրերի ընթացքում/ տիտանե իմպլանտները վիրահատական եղանակով տեղադրել են առնետների կարծր քիմքի կամ ատամնաբնային ոսկրի կատարի մեջ: Հետագա ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ տվյալ իմպլանտների շուրջ ձևավորված ոսկրն իր ծավալով զգալիորեն զիջում է հսկիչ խմբում դիտարկվող արդյունքներին: Բացի այդ, փորձարարական պայմաններում պարզվել է /Saito A., et. al. 1997/, որ իմպլանտի մակերեսին մանրէային թաղանթի գոյացումն ունի ավելի ինտենսիվ քանակական ու որակական արտահայտվածություն, քան բնական ատամի մակերեսին /նույնիսկ պարօդոնտի հիվանդությունների առկայության պարագայում/:

In vivo պայմաններում՝ որպես մանրէային կենսաթաղանթի առաջնային ձևավորման ներկայացուցիչներ, A. Al-Ahmad et. al. /2013/ առանձնացնում են Eubacteria-ն, Veillonella spp.-ը, Fusobacterium nucleatum-ը, Actinomyces naeslundii-ն և Streptococcus spp-ը: Ընդ որում, հեղինակները գտնում են, որ իմպլանտի մակերեսի անհարթությունների աճին զուգընթաց աճում է նաև այդ կենսաթաղանթի ձևավորման հավանականությունն ու արագությունը, քանի որ փորձարարական պայմաններում մի շարք նյութերից պատրաստված իմպլանտների /Ti-m, TiUnite, ZiUnite, ATZ-m, ATZ-s, TZP-A-m/ կիրառման համեմատական ուսումնասիրման ժամանակ նրանք պարզել են, որ թաղանթի նվազագույն առաջացում նկատվում է բնական էմալի մակերեսին, իսկ առավելագույնը՝ ZiUnite-ի: Նմանատիպ ուսումնասիրություն են իրականացրել նաև J. Frankova et. al. /2013/, որոնք ևս գտնում են, որ իմպլանտի մակերեսի լրացուցիչ մշակումը էապես ավելացնում է մանրէների ու ֆիբրոբլաստների կաշնություն հավանականությունն ու ինտենսիվությունը /հեղինակների մոտ առավել չափով դա արտահայտված է եղել TIS-OPAAE իմպլանտների պարագայում՝ չզլագուրապատված, փռված, թթվա- և հիմնային մշակման տիտանե իմպլանտ/։ Որոշ հեղինակներ՝ հիմնվելով սեփական հետազոտությունների արդյունքների վրա, նույնիսկ պնդում են, որ տիտանե իմպլանտի մակերեսի անհարթությունները որևէ ազդեցություն

չունեն մանրէային կազմի կուտակման կինետիկայի վրա /de Freitas M., et al. 2011/:

Բազմաթիվ հեղինակներ գտնում են, որ իմպլանտացիան նպաստավոր պայմաններ է ստեղծում հատկապես անաէրոբ մանրէների ներթափանցման, աճի ու բազմացման համար /Asadzadeh N., et. al. 2012/։ Համեմատական հետազոտություններով պարզվել է, որ՝ ըստ գաղութագրացման միավորների ցուցանիշի, պերիիմպլանտիտները շուրջ 10 անգամ գերազանցում են բնականոն վիճակի նկատմամբ /Tamura N., et. al. 2013/։ Ընդ որում, շուրջ իմպլանտային բորբոքման ժամանակ հաջողվել է հայտնաբերել 69 տեսակի ախտածին մանրէներ, որոնց թվում Eubacterium nodatum, E. brachy, E. saphenum, Filifactor alocis, Slackia exigua, Parascardovia denticolens, Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum, Porphyromonas gingivalis, Centipeda periodontii, Parvimonas micra.

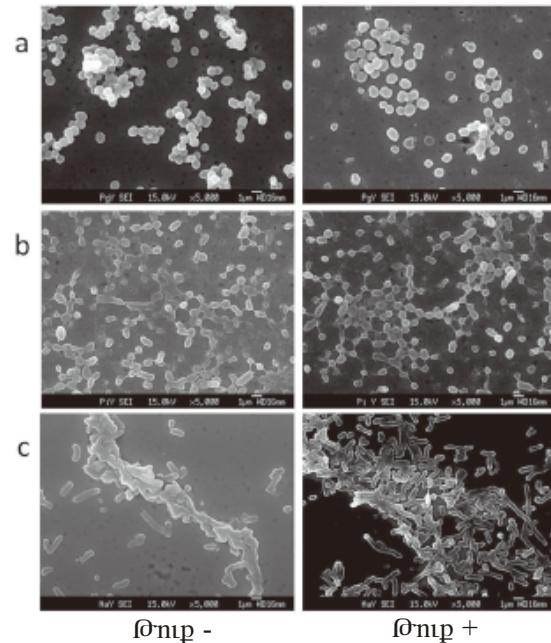
J. Neilands et. al. /2015/ գտնում են, որ՝ թեև ի տարբերություն բնականոն կարգավիճակի հյուսվածքների, պերիիմպլանտիտների ժամանակ հաճախ հայտնաբերվում են Porphyromonas և Prevotella, սակայն ակոսային հեղուկում բացահայտված պրոտեազների բարձր խտությունները անմիջականորեն կապված չեն այդ ախտածին մանրէների կենսագործունեության ակտիվության հետ։ Առողջ, պարօդոնտի ախտահարմամբ և պերիիմպլանտիտով հիվանդ անձանց մանրէաբանական պատկերի համեմատական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել /Zhuang L., et. al. 2014/, որ P. gingivalis-ը և F. nucleatum-ը հիմնականում կապված են պարօդոնտի հիվանդությունների, իսկ A. actinomycetemcomitans-ը հավասարապես թե՛ պարօդոնտիտների և թե՛ պերիիմպլանտիտների հետ։

J. Cosyn et. al. /2011/ կողմից ուսումնասիրվել է մանրէային կենսաբազմաձևությունը իմպլանտ-աբատմենթ համալիրի տարբեր մակերեսներին ու տեղամասերում բորբոքային բարդությունների բացակայության պայմաններում։ Բոլոր դեպքերում հեղինակները հայտնաբերել են մանրէային բազմաձևություն, սակայն այդ առումով առավել չափով «աչքի է ընկել» միկրոտարածքը իմպլանտի և աբատմենթի միջև։

Փորձարարական պայմաններում ուսումնասիրվել են նաև տարբեր կոմբեցիոն իմպ-

լանտների մակերեսային փոփոխությունները 2 ամսվա ընթացքում, որոնք տեղադրված են եղել *Streptococcus mutans*-ի միջավայրում /Sridhar S., et al. 2015/: Պարզվել է, որ արդեն 2 օր անց տեղի է ունեցել իմպլանտների մակերեսի օքսիդացում և մետաղի իոնների լուծում, ինչը գնահատվել է մանրադիտակային ու իմպենդանսային էլեկտրոքիմիական սպեկտրոսկոպիայի եղանակներով: Տարբեր աստիճանի թթվայնությամբ օժտված /pH 3, 6,5 և 9/ արհեստական թթի մեջ իմպլանտների տեղադրման փորձարկումները ցույց են տվել /Barao V., et al. 2014/, որ անկախ իմպլանտի կազմությունից /տիտանե կամ համաձուլվածքային/ այն ենթարկվում է կոռոզիոն փոփոխությունների, ինչը դրանց մակերեսներն ավելի խոցելի է դարձնում մանրէների, մասնավորապես՝ դրանց լիպոպոլիսախարիդների /Barao V., et al. 2013/ կաշտության համար: Նույն հեղինակների մեկ այլ հետազոտությամբ պարզվել է /Barao V., et al. 2011/, որ pH-ի բացարձակ մեծությունների նվազման ու մանրէային LPS-ի /լիպոպոլիսախարիդի/ խտության բարձրացմանը զուգընթաց տիտանե իմպլանտի մակերեսն աստիճանաբար ենթարկվում է կոռոզիայի: Աբատմենթի մակերեսին մանրէների նախնական ադիզիայի ուսումնասիրման համար H. Kim et. al. /2012/ կողմից *in vitro* պայմաններում մանրադիտակային եղանակով ուսումնասիրվել են 4 տարբեր նյութերի հղկված մակերեսները՝ տիտանի, ցիրկոնիումի, ցիրկոնիում-ալյումինային աբատմենթի և ոսկու համաձուլվածքի /III տիպի/, իսկ որպես մանրէների միջավայր ընտրվել են *S. sanguinis*-ը, *S. gordonii*-ն և *S. oralis*-ը: Ատոմար-ուժային միկրոսկոպիայով պարզվել է, որ մակերեսային ազատ էներգիան աճել է Al/Zr – Zr – Ti – Au ուղղությամբ, ինչը նշանակում է, որ նույն ուղղությամբ աճում է մանրէների կուտակման հավանականությունը, որն էլ վկայում է ցիրկոնիումի առավելությունների մասին: Մեկ այլ հաղորդագրություն նշում է /Egawa M., et. al. 2013/ լաբորատոր պայմաններում թթվ թրջված և չթրջված տիտանի ու ցիրկոնիումի /ցիրկոնիումի տետրաֆոսֆատ բյուրեղների՝ TZP/ մակերեսներին անաերոբ ախտածին մանրէների /*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*/ կաշտության ու սկզբնական զաղութացման հետազոտության արդյունքները: Հետա-

զոտության տվյալները վկայում են, որ մանրէային թաղանթի ձևավորման առումով որևէ տարբերություն չի դիտվում տիտանե կամ ցիրկոնիումային իմպլանտների միջև, իսկ ադիզիայի հիմնականում պայմանավորված է եղել իմպլանտի մակերեսի ֆիզիկա-քիմիական հատկություններով /անհարթություններ, հիդրոֆոբություն, էլեկտրական լիցքավորվածություն՝ զետա-պոտենցիալ և այլն/ և թթվ թրջվածությամբ /նկ. 1/:



Նկ. 1. *P. Gingivalis*-ի (a), *P. Intermedi*-ի (b), *A. Actinomycetemcomitans*-ի (c) զաղութացման տեսածրոդ էլեկտրոնա-մանրադիտակային պատկերը թթի ներկայության ու բացակայության պայմաններում /Egawa M., et. al. 2013/

Թթի ադսորբցիոն/դեսորբցիոն հատկությունների ուսումնասիրությունը վկայում է /Eichler M., et al. 2011/, որ պեղիկուլայի առաջացմանը մասնակից թթի սպիտակուցները էական դերակատարություն ունեն նաև իմպլանտի մակերեսին մանրէային կենսաթաղանթի ձևավորման գործում: Միևնույն ժամանակ տեսակետ է հայտնվում /Garces A., Escoda C., 2004/, որ սա ամենևին դեռ չի հանդիսանում պերիիմպլանտիտի զարգացման պարտադիր պայման, և վերջինիս համար անհրաժեշտ է նաև այլ տեղային ու համակարգային բնույթի գործոնների ազդեցությունը:

Տարածված պարօդոնտային ախտածին մանրէների /*Actinobacillus actinomycetemcomi-*

tans, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* և *Treponema denticola*/ հավասարազոր հայտնաբերումը հարիմալանտային առողջ և ախտահարված հյուսվածքներում ևս որոշակի իմաստով տարակուսելի է դարձնում այդ մանրէների ուղղակի պատճառագիտական նշանակությունը պերի-իմպլանտիտների առաջացման հարցում /Casado P., et al. 2011/: Բացի այդ, առկա են պնդումներ այն մասին /Heuer W., et al. 2012/, որ պահպանված ատամների շրջակա մանրէային կազմն առանձնանում է ավելի մեծ բազմազանությամբ, քան հարիմալանտային հարակից հյուսվածքներում: Հեղինակները բացառում են նաև ախտածին մանրէների անցումը ատամնալնդային միացության գոտուց դեպի իմպլանտի տեղամասը: Մակայն, մեկ այլ հետազոտությամբ պարզվել է /Aoki M., et al. 2012/, որ վերջին պնդումն իրավացի է ներհակ ատամնաշարում կամ նույն ատամնաշարի հակառակ կողմում տեղակայված ատամների պարագայում, այն դեպքում, երբ անմիջապես իմպլանտի հարևանությամբ գտնվող ատամների ատամնա-լնդային միացությունները /կամ պարօդոնտալ գրպանները/ հանդես են գալիս որպես ախտածին մանրէների տարածման աղբյուր:

Մակայն, բոլոր դեպքերում իմպլանտատի շուրջն առկա բազմամանրէային հանրությունը անշուշտ պատասխանատվություն է կրում այնպիսի բորբոքային բարդությունների առաջացման համար, ինչպիսիք են պերիմուկոզիտը /լորձաթաղանթի բորբոքումը/ և պերիիմպլանտիտը /իմպլանտի հարակից հյուսվածքների բորբոքումը/:

Ինչ վերաբերվում է կոնկրետ ախտածին մանրէների բացահայտմանը, որոնք անմիջական մասնակցություն կարող են ունենալ պերիիմպլանտիտների առաջացման ու զարգացման հարցում, ապա շատերը իրավացիորեն ենթադրում են, որ որպես այդպիսիք առաջին հերթին պետք է հանդես գան պարօդոնտի բորբոքային հիվանդությունների ժամանակ ախտածին ակտիվություն ունեցող մանրէային խմբերն ու տեսակները: Մասնավորապես, ինչպես պարօդոնտիտների պարագայում, պերիիմպլանտիտների դեպքում ևս տեղային ու համակարգային գործոնների ազդեցությամբ տեղի են ունենում տեղային էկոհա-

մակարգի կտրուկ փոփոխություններ՝ անաէրոբ, գրամ-դրական և գրամ-բացասական մանրէների գերակշռությամբ, որում առանձնահատուկ դերակատարություն» են ստանձնում *porphyromonas gingivalis*-ը, *eikenella corrodens*-ը, *fusobacterium nucleatum*-ը, *peptostreptococcus micros*-ը /Renvert S., et al. 2006/, ինչպես նաև պարօդոնտիտների հետ որևէ կերպ չկապված մի շարք այլ մանրէները՝ *staphylococcus spp.*-ն, *enterics*-ը, *candida spp.*-ն, *Filifactor alocis*-ը և այլն /Leonhardt A., et al. 1999, Aruni W., et al. 2014/: Ախտահարված պարօդոնտի և պերիիմպլանտիտների մանրէային կազմի թե՛ որոշակի նմանությունների և թե՛ էական տարբերությունների մասին են վկայում նաև մի շարք այլ հետազոտողների տվյալները /Topcuoglu N., Kulekci G. 2015, Charalampakis G., Belibasakis G. 2015/: Մեկ այլ հետազոտությամբ պատճառային կապեր են հաստատվել պերիիմպլանտիտների և *Spirochaetes*-ի, ինչպես նաև պարօդոնտի ախտահարմանը ոչ բնորոշ այլ մանրէների՝ *Synergistetes*-ի միջև /Belibasakis G., et al. 2015/, ինչպես նաև *Capnocytophaga gingivalis*-ի, *Prevotella intermedia*-ի, *P. nigrescens*-ի և *P. micra*-ի հետ /do Nascimento C., et al. 2011/: Չի բացառվում նաև վիրուս-բակտերիալ կոինֆեկցիայի պատճառագիտական նշանակությունը, մասնավորապես F. Verdugo et al. /2015 ա, 2015բ/ այս հարցում հավանական են համարում էպշտեյն-Բարրի վիրուսի և պարօդոնտի ախտածին մանրէների համատեղ ակտիվությունը՝ խոսքը հատկապես վերաբերվում է *Treponema denticola*-ին և *Tannerella forsythia*-ին: Նշված վիրուսի հետ մեկտեղ, կարևոր պարզեցնետիկ նշանակություն է հատկացվում նաև ցիտոմեգալովիրուսին /Jankovic S., et al. 2011/: Կլինիկա-մանրէաբանական ուսումնասիրությունները պերիիմպլանտիտների պարագայում հայտնաբերել են նաև *Archaea* խմբի մանրէներ /*Methanobacterium congelense* և *curvum*/, որոնք զգալի տեսակարար կշիռ են կազմել շուրջիմպլանտային հյուսվածքներում, ինչն, ըստ հեղինակների /Faveri M., et al. 2011/, ուղղակիորեն վկայում է դրանց ախտածնական նշանակության մասին: Ի դեպ, պարօդոնտիտների և պերիիմպլանտիտների պատճառագիտության մեջ մանրէային մասնակցության զգալի նմանությունների մասին նշվում էր դեռևս կերամի-

կական իմպլանտների կիրառման դարաշրջանում /Sanz M., et. al. 1990/:

Սակայն, այս հարցում ևս նկատելի են լուրջ գիտական տարաձայնություններ: Մասնավորապես, ոմանք գտնում են /նույնիսկ կլինիկա-փորձարարական հետազոտություններով ապացուցում են/, որ այնպիսի անաէրոբ մանրէներ, ինչպիսիք են *Porphyromonas gingivalis*-ը, *Prevotella intermedia*-ն, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-ը, *Capnocytophaga* spp.-ն և *Campylobacter rectus*-ը չեն կարող հանդիսանալ պերիիմպլանտիտների զարգացման պատճառային գործոններ, քանզի դրանք հանդիսանում են բերանի խոռոչի բնականոն մանրէային կազմի ներկայացուցիչներ և շատ հաճախ դրանք զգալի քանակներով առկա են մինչ իմպլանտացիայի իրականացումը՝ առանց որևէ ախտաբանության զարգացման /Leonhardt A., et. al. 2002/: Այս առումով կրկին անգամ ընթերցողի ուշադրությունն ենք հրավիրում տարբեր հիվանդությունների առաջացման ու զարգացման հարցում պատճառահետևանքային կապերի անհստակության վրա, երբ հաճախ հիվանդության առաջացման պայմանները կամ զարգացման ախտածնական մեխանիզմները շփոթեցվում են այդ հիվանդության պատճառագիտական գործոնների հետ: Տվյալ դեպքում կասկած չի հարուցում բերանի խոռոչի մանրէների /հատկապես՝ անաէրոբ ներկայացուցիչների/ մասնակցությունը շուրջիմպլանտային բորբոքմանը, սակայն արդո՞ք դա հանդիսանում է հիվանդության «պատճառագիտություն» հասկացությունը, թե՞ մանրէների մասնակցությունը՝ որպես ախտածնական մեխանիզմներից մեկը, ի հայտ է գալիս արդեն իսկ առկա հիվանդաբանական միավորի զարգացման որոշակի փուլում:

Հայտնի է, որ առկա են էական տարբերություններ անատամ և ատամների ներկայությամբ բերանի խոռոչների մանրէային կազմերի միջև: Սակայն, արդյո՞ք սա ինքնին նշանակում է, որ անպայմանորեն պետք է լինեն տարբերություններ նաև տվյալ պայմաններում զարգացած պերիիմպլանտիտների դեպքում: Պարզվում է, որ նման տարբերություններն իրոք առկա են /de Waal Y., et al. 2014/: Մի շարք հետազոտություններ վկայում են, որ անատամ ծնոսների իմպլանտների մանրէային կազմը լիովին համադրելի է առողջ պարո-

դոնտով անձանց մանրէների տեսակային կազմին, այն դեպքում, երբ պարոդոնտի բորբոքային հիվանդությունների առկայությունը ինքնին նպաստում է համարժեք մանրէային կազմի ձևավորմանը իմպլանտի մակերեսին /Karoussis I., Fourmouis I. 2007, Ong C., et. al. 2008/: Բացի այդ, պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի կիրառմամբ պարզվել է /Quirynen M., Van Assche N. 2011/, որ անատամ ծնոսներում նկատելի է պարոդոնտիտների ու պերիիմպլանտիտների հետ կապված բակտերիաների զգալի քանակական կրճատում, սակայն որը չի վերաբերվում *A. Actinomycetemcomitans*-ին, ինչը վկայում է, որ առանցքային ախտածին մանրէները կարող են կենսունակ լինել նաև պարոդոնտալ գրպանների բացակայության պայմաններում: Մանրէային կազմի զգալի տարբերակված ներկայություն են նկարագրում նաև M. Kocar et. al. /2010/, ըստ որոնց շուրջիմպլանտային առողջ հյուսվածքներում գերակշռում են կոկերը, իսկ մասնակի անատամության պայմաններում իմպլանտների շուրջը հայտնաբերվում են *A. actinomycetemcomitans*-ը, *P. gingivalis*-ը, *T. forsythensis*-ը, *T. denticola*-ն, որոնք լիովին բացակայում են լրիվ անատամ անձանց իմպլանտների շրջակայքում: J. Emrani et. al. /2009/ նկարագրում են կլինիկական դեպք, երբ՝ 8 ամիս տևողությամբ ատամների իսպառ բացակայության պայմաններում, կատարված իմպլանտացիայից հետո պերիիմպլանտիտների զարգացման օջախներում հայտնաբերվել են ախտածին մանրէներ /*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*/, որոնք պահպանվել են ատամնագուրկ բերանի խոռոչում, իսկ ավելի ուշ զաղութացրել են շուրջիմպլանտային տարածքները: Այլ հեղինակներ նշում են, որ թե՛ առողջ և թե՛ ախտահարված շուրջիմպլանտային տարածքում հիմնականում հայտնաբերվում են *P. intermedia*, *P. micros*, *F. nucleatum*, սակայն վերջին դեպքում այս մանրէները քանակապես գերազանցում են:

Համեմատական հետազոտությունների արդյունքում պարզված է, որ՝ ի տարբերություն շուրջիմպլանտային հյուսվածքների բնականոն կարգավիճակի, դրանց բորբոքային ախտահարման ժամանակ զգալիորեն գերակշռում են արտահայտված ախտածնությամբ օժտված *porphyromonas gingivalis*-ը, *tannerella forsythia*-ն, *prevotella intermedia*-ն /Zheng H., et

al. 2015/։ Ընդ որում, եթե պերիմուկոզիտների պարագայում իրավիճակն ունի մանրէների չափավոր քանակական բնութագրեր, ապա պերիիմպլանտիտների դեպքում այդ մանրէները ոչ միայն քանակապես գերազանցում են, այլև՝ ի հայտ են գալիս *Eubacterium*-ներ /*minutum*, *nodatum*/, որոնց քանակը սերտորեն կորելացվում է բորբոքային օջախի ծանրության հետ։ Հեղինակները ենթադրում են, որ վերջին ախտածին մանրէները կարելի է դասել այսպես կոչված «անկյունաքարային հարուցիչների» շարքին։ Նմանատիպ տվյալներ են նշում նաև Դ.С. Памкова-ն և համահեղ. /2013/, որոնք PCR-ախտորոշման արդյունքում թե՛ պարոդոնտիտների, թե՛ պերիիմպլանտիտների դեպքում հայտնաբերել են գրեթե միևնույն ախտածին անաէրոբ մանրէները /*aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *porphyromonas gingivalis*, *tannerella forsythia*/։

Առողջ և բորբոքային բարդություններով ախտահարված շուրջիմպլանտային տարածքի մանրէաբանական հետազոտությունները բացահայտել են հետևյալ պատկերը /da Silva E., et al. 2014/. առողջ հյուսվածքների պարագայում գերակշռել են *Actinomyces*-ը, *Atopobium*-ը, *Gemella*-ն, *Kingella*-ն և *Rothia*-ն, իսկ ցածր քանակություններով հայտնաբերվել են *Campylobacter*-ը, *Desulfobulbus*-ը, *Dialister*-ը, *Eubacterium*-ը, *Filifactor*-ը, *Mitsukella*-ը, *Porphyromonas*-ը և *Pseudoramibacter*-ը։ Մեկ այլ նմանատիպ ուսումնասիրություն /Botero J., et al. 2005/ ցույց է տվել, որ *P. intermedia*-ն և *nigrescens*-ը զգալիորեն ավելի հաճախ հայտնաբերվում են իմպլանտի շրջակա հյուսվածքների բորբոքման դեպքում, իսկ ավելի քիչ քանակություններով ու նվազ հաճախականությամբ՝ առողջ հյուսվածքների պարագայում։ Ուսումնասիրությունները բացահայտել են /Al-Radha A., et al. 2012/, որ հիվանդության վաղ շրջանում գերակշռում են *Fusobacterium*-ի և *Prevotella*-ի տեսակները, իսկ ավելի ուշ փուլում մանրէաբանական կազմը ձեռք է բերում ավելի բազմապիսի պատկեր։

Հայտնի է, որ բերանի խոռոչի որոշ մանրէներ /*streptococcus mitis*, *sanguis*, *oralis*/ նպաստավոր պայմաններ են ստեղծում պարոդոնտի ախտածին բակտերիաների ադիեզիայի /կապչունության/ ու հետագա ներգործության համար /Heuer W., et al. 2007/։ Այս առումով

բավական հետաքրքիր է J. Ata-Ali et. al /2011/ հետազոտությունը, որը ներոսկրային իմպլանտացիայից հետո շրջակա առողջ հյուսվածքներում հայտնաբերել է նշված մանրէների զգալի քանակություններ։ Իսկ ավելի ուշ շրջանում՝ պերիիմպլանտիտի առկայության պայմաններում, նույն հեղինակների պրնոմամբ, ախտաբանական օջախում գերակշռում են այնպիսի պարոդոնտալ ախտածին անաէրոբները, ինչպիսիք են *prevotella nigrescens*-ը, *campylobacter rectus*-ը, *aggregatibacter actinomycetemcomitans*-ը և իհարկե *candida* խմորասնկերը։ T.Thurnheer-ը և G.Belibasakis-ը /2015/ գտնում են, որ պերիիմպլանտիտների առաջացման հարցում *ag. actinomycetemcomitans*-ի և *staphylococcus aureus*-ի ակտիվությունը պայմանավորված է այն հանգամանքով, որ նշված մանրէները որևէ կերպ չեն խախտում բերանի խոռոչի մանրէային կազմի այլ ներկայացուցիչների աճն ու բազմացումը /այսինքն անտագոնիստական հարաբերությունների մեջ չեն մտնում բազմաթիվ բերանային բակտերիաների հետ/։

Մյուս կողմից հայտնի է, որ բերանի խոռոչի մանրէային կազմում անաէրոբ տարատեսակների գերակշիռ ներկայությունը դիտվում է բացառապես ատամների առկայության պայմաններում /հատկապես պարոդոնտի ախտահարումների ժամանակ/, որը նպաստավոր տեղամասեր է ապահովում անաէրոբ մանրէների աճի ու բազմացման համար։ Այս տեսանկյունից ուշագրավ է L Lindquist et. al. /1996/ հետազոտությունը, որը ատամների իսպառ բացակայության պայմաններում իրականացված իմպլանտացիայի արդյունքում զարգացած պերիիմպլանտիտների օջախում հայտնաբերել է պարոդոնտի հիվանդություններին բնորոշ մանրէային պատկեր։ Կարելի է ենթադրել, որ՝ բացակայող ատամների մասնակի վերականգնումով, վերականգնվել է նաև անաէրոբ միջավայրի ձևավորման հնարավորությունը։ Փոքր-ինչ այլ մանրէաբանական պատկեր է ներկայացնում M. B.Хитаров-вили-ի մոլեկուլյար-գենետիկական հետազոտությունը /2012/, ըստ որի *porphyromonas gingivalis*-ի և *prevotella intermedia*-ի հայտնաբերման հաճախականությունը իմպլանտների հարակից ախտաբանական գրգռվածություններում է ավելի նվազ, քան պարոդոնտալ

գրպաններում: Ստոմատոլոգիական իմպլանտոլոգիայի պրակտիկայում մանրէաբանական հետազոտությունների նպատակով մոլեկուլյար-գենետիկական եղանակների կիրառման առավելությունների մասին նշում են նաև մի շարք այլ մասնագետներ /Садовский В.В., и соавт. 2009/:

Ընդհանուր առմամբ համաձայնվելով պարոդոնտիտների և պերիիմպլանտիտների ժամանակ ախտաբանական օջախի ախտածին մանրէային կազմի որոշակի ընդհանրությունների հետ՝ N. Maruyama et al. /2014/ նկատում են, որ այնուամենայնիվ առկա են նաև բավական հստակ տարբերություններ: Այսպես, ի տարբերություն պարոդոնտիտների, շուրջիմպլանտային բորբոքումների ժամանակ հայտնաբերվում են նաև զգալի քանակությունների *olsenella*-ներ, *sphingomonas*-ներ, *peptostreptococcus*-եր և *neisseriaceae*-ներ, իսկ այնպիսի ախտածին մանրէներ, ինչպիսիք են *actinomyces johnsonii*-ը, *fusobacterium nucleatum*-ը, *treponema denticola*-ն և այլն, հավասարապես հանդիպում են երկու բորբոքային հիվանդությունների ժամանակ: Այս տրամաբանությունը որոշ հեղինակների հիմք է տալիս պերիիմպլանտիտների զարգացման ռիսկայնությունը գնահատել մինչ վիրահատական միջամտությունն իրականացված մանրէաբանական հետազոտության միջոցով՝ հայտնաբերելով այդ բորբոքային բարդությանը նպաստող ախտածին մանրէներին /Ito T., et al. 2014/: Իր հերթին, M. Albertini et al. /2015/ նշում են, որ թեև ակնառու են մանրէային կազմի նմանությունները պարոդոնտի և իմպլանտի շուրջ բորբոքային հիվանդությունների ժամանակ, սակայն քիչ չեն դեպքերը, երբ պերիիմպլանտիտները բնորոշվում են ախտածին մանրէների յուրահատուկ կազմով՝ *p. aeruginosa*, *s. aureus*, *c.albicans* և պարոդոնտիտներին բնորոշ մանրէների բացակայությամբ:

Ըստ M. Esposito et al. /2012/, նշված երկու հիվանդությունների մանրէաբանական պատկերների տարբերությունների մասին է անուղղակիորեն վկայում նաև այն, որ չնայած իրականացվող կանխարգելմանն ու բուժմանը, պերիիմպլանտիտները տալիս են հաճախակի կրկնումներ: Մասնակիորեն համաձայնվելով հեղինակների հետ, միևնույն ժամանակ պետք է նկատել, որ պերիիմպլանտիտների հաճախակի կրկնումները առավելապես կարող են

պայմանավորված լինել իմպլանտի և հյուսվածքների միջև ոչ կենսաբանական կապերի առկայությամբ: Ավելին, գտնում են, որ շուրջիմպլանտային միկրոմիջավայրը ոչ միայն էականորեն տարբերվում է պարոդոնտալ միջավայրից, այլև իրենից ներկայացնում է բացարձակապես յուրատեսակ նոր էկոհամակարգ /Dabdoub S., et al. 2013/, ինչը ենթադրում է, որ զգալիորեն պետք է վերանայել այսպես կոչված «մանրէային ռեզերվուարի վարկածը», որն, ըստ էության, նույնականացնում է պարոդոնտիտների ու պերիիմպլանտիտների մանրէաբանական պատճառագիտությունը: Ի դեպ, չի բացառվում, որ երկու միջավայրերի մանրէաբանական պատկերների տարբերությունները կարող են պայմանավորված լինել նաև իմպլանտի մակերեսի կառուցվածքային առանձնահատկություններով /Ebadian A., et al. 2012/: Քանի որ, ինչպես ցույց են տվել մի շարք ուսումնասիրությունները /John G., et al. 2015/, իմպլանտների մակերեսների մշակվածության տարբերությունները պայմանավորում են նաև մանրէային թաղանթի առաջացման ինտենսիվության էական տարբերություններ: Ուշագրավ է նաև այն դիտարկումը, որ առկա է մանրէային կազմի բացահայտ տարբերություն պարոդոնտի ակտիվ բորբոքմամբ հիվանդների և մեխանիկական գերժանրաբեռնվածությամբ պայմանավորված հարիմպլանտային ոսկրի քայքայման միջև /Rosenberg E., et al. 1991/: Բավական հետաքրքիր տվյալներ են ներկայացնում F. Jorand et al. /2015/, որոնք տարբեր տիտանե իմպլանտներ տեղադրել են *Desulfovibrio fairfieldensis* մանրէային միջավայրում /ի դեպ, այս սուլֆատոբակտերիան բակտերիան «մեղադրվում» է իմպլանտների կոռոզիայի և պերիիմպլանտիտների առաջացման մեջ/: Հեղինակները պնդում են, որ հենց այս միկրոօրգանիզմն է հանդիսանում իմպլանտի մակերեսին մանրէային կենսաթաղանթի ձևավորման նախաձեռնողը, որը միաժամանակ ձևավորում է կայունություն տարբեր հակաբիոտիկների ազդեցության նկատմամբ:

Ամփոփելով նշված բավական հակասական տվյալները, L.Heitz-Mayfield և N. Lang /2010/ այնուամենայնիվ գտնում են, որ պարոդոնտիտների և պերիիմպլանտիտների միջև նմանություններն ավելի շատ են /մանրէաբանական կազմը, ռիսկային գործոնները, օր-

գանիզմի պատասխան ռեակցիան և այլն/, քան տարբերությունները՝ վերջիններիս շարքին առաջին հերթին դասելով բորբոքային ախտահարման արագ առաջընթացը: Թեև, այս հեղինակները ևս նկատում են, որ այս երկու հիվանդությունները առաջանում և ընթանում բավական տարբեր միջավայրերում:

Առանձնահատուկ ներկայացման է արժանի T. Koyanagi et. al. /2010/ հետազոտությունը, որը լուսաբանում է առողջ պարօդոնտի, պարօդոնտիտի և պերիիմպլանտիտի համեմատական մանրէաբանական պատկերը: Նախ, պարզվել է, որ նշված երեք կլինիկական կարգավիճակներում մանրէների ընդհանուր թվակազմերը եղել են տարբեր՝ համապատասխանաբար 12-ը, 57-ը և 77-ը: Հեղինակներին՝ պարօդոնտի ախտածին մանրէների բազմազանության հետ մեկտեղ, հաջողվել է նաև առանձնացնել մանրէներ, որոնք հայտնաբերվել են բացառապես պերիիմպլանտիտների դեպքում /parvimonas micra, peptostreptococcus stomatis, pseudoramibacter alactolyticus, solobacterium moorei/: Մյուս կողմից, ախտածին մանրէների տարածվածության տեսանկյունից, պերիիմպլանտիտ/պարօդոնտիտ հարաբերության մեջ S. Cortelli et. al. /2013/ որոշակի առավելություն են տալիս վերջինիս:

Միևնույն ժամանակ մեծ հետաքրքրություն է առաջացնում այն բացահայտումը, որ շուրջիմպլանտային հյուսվածքներում ախտաբանության բացակայության պայմաններում առկա մանրէների ավելի բազմապիսի կազմ, քան բորբոքային բարդությունների դեպքում /Kumar P., et al. 2012/: Սա, թերևս, կարելի է բացատրել նրանով, որ հյուսվածքների բնականոն պայմաններում բնականոն ընթացքով գործում են նաև միջմանրէային սիներգիզմի ու անտագոնիզմի օրինաչափությունները, ինչը հնարավորություններ է ստեղծում բերանի խոռոչի նորմալ միկրոֆլորայի տարբեր ներկայացուցիչների միջև կենսաբանական հավասարակշռության ապահովման համար: Այն դեպքում, երբ ախտաբանությունն ինքնին ենթադրում է ախտածին մանրէների որոշ տեսակների «հաղթանակ» միջմանրէային պայքարի ընթացքում՝ այսինքն առկա է դիսբիոտիկ վիճակ: Սակայն, այլ հետազոտություններ հերքում են վերջին տեսակետը՝ այնուամենայնիվ պնդելով, որ

բոլոր դեպքերում իմպլանտի շրջակա բորբոքումը ուղեկցվում է մանրէների ավելի մեծ բազմազանությամբ, քան բնականոն ընթացքի պարագայում /Tabanella G., et al. 2009, Koyanagi T., et al. 2010/: Ըստ ամենայնի, գիտական գրականությունում առկա նման հակասությունները կարելի է բացատրել նրանով, որ տարբեր հեղինակներ հիմնվում են հետազոտության տարբեր եղանակների արդյունքների վրա /PCR-պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա, ԴՆԹ-ԴՆԹ-հիբրիդիզացիոն տեխնոլոգիա և այլն/, որոնք միայն առանձին մանրէների բացահայտման հնարավորություն են ընձեռում և ընդհանրական պատկերացումներ չեն տալիս մանրէային հանրության բազմազանության մասին: Պատահական չէ, որ մի շարք հեղինակներ ընդգծում են բորբոքային օջախում ախտածին մանրէների մանրէաբանական հայտնաբերման զուգակցված եղանակների կիրառման անհրաժեշտությունը /Павлова Г.С. и соавт. 2014/, քանի որ բոլոր եղանակներն էլ ունեն և՛ առավելություններ, և՛ թերություններ: Մասնավորապես, ՊՇՌ-ն /պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա/ հնարավորություն է տալիս որոշել մանրէներ դրանց ԴՆԹ-ների հայտնաբերման հիման վրա, սակայն այն չի բնորոշում տվյալ մանրէի կենսունակությունը: Իր հերթին, մասս-սպեկտրոմետրիայի օգնությամբ կարելի է որոշել բոլոր կուլտիվացվող ու կենսունակ մանրէների տեսակային պատկանելիությունը, սակայն որոշակի տեխնիկական դժվարություններ է առաջացնում մինչև հետազոտությունը մանրէների կենսունակության պահպանման առումով:

Այս տեսակետից բավական ուշագրավ ենք համարում նաև A. Ebadian et. al. /2012/ կարծիքն այն մասին, որ՝ բացի պարօդոնտիտների ու պերիիմպլանտիտների միջև հայտնաբերվող մանրէային կազմի տարբերությունները, բավական մեծ են այդ տարբերությունները նաև պերիիմպլանտիտներով տառապող տարբեր էթնիկ միավորներին պատկանող անձանց մոտ: Պակաս կարևոր և հետաքրքիր չէ նաև այն բացահայտումը, որ իմպլանտի մակերեսի /թե՛ տիտանե, թե՛ ցիրկոնիումի/ մանրէային թաղանթի որակական կազմը ենթակա է նաև ժամանակային փոփոխությունների /Rehman A., et al. 2012/: Այսպես, G. Salvi

et. al. /2008/ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ իմպլանտների տեղադրումից հետո 12-րդ շաբաթից մինչև 12-րդ ամիս ընկած ժամանակահատվածում տեղի են ունենում իմպլանտի մակերեսի մանրէային կազմի որակական և քանակական զգալի փոփոխություններ: Ավելին, ենթադրվում է, որ ժամանակի ընթացքում տեղի ունեցող մանրէային կազմի որակական փոփոխությունները յուրատեսակ նախանշան են հանդիսանում հետագա պերիիմպլանտիտների զարգացման համար /De Boever A., De Boever J. 2006/: J. Shibli et. al. /2003/ փորձարարական շների վրա կատարված հետազոտություններում ուսումնասիրել են մանրէային կազմն ու ոսկրային հյուսվածքի կորուստը լիզատուրաներով ինդուկցված պերիիմպլանտիտների ժամանակ: Հետվիրահատական 20-րդ, 40-րդ և 60-րդ օրերում, 4 տարբեր մակերեսներով օժտված տիտանե իմպլանտատների վրա /մաքուր տիտան, պլազմային ու հիդրօքսիապատիտային ծածկով և թթվուտամշակված/ հայտնաբերվել են *Porphyromonas gingivalis*-ի, *Prevotella intermedia*-ի և *nigrescens*-ի, ինչպես նաև *Fusobacterium* spp.-ի աստիճանական քանակական աճ: Գրեթե նույն ախտածին մանրէների աստիճանական աճ /զրոյականից մինչև զգալի քանակություններ/ են գրանցել F. Nociti et. al. /2001/ փորձարարական շների մոտ իմպլանտների տեղադրման հետվիրահատական առաջին ամսվա ընթացքում: Սակայն, մինչ այդ իրականացված մեկ այլ հետազոտության տվյալները հակասում են վերոնշյալ դատողությանը /Ichikawa T., et. al. 1998/՝ այն առումով, որ այս դեպքում հեղինակները նշում են մաքուր տիտանե իմպլանտների և թթվուտամշակված իմպլանտների առավել կայունության մասին մանրէային ադհեզիայի նկատմամբ /ի տարբերություն հիդրօքսիապատիտային ծածկով իմպլանտների/: Հավանաբար այս հակասությունը կարելի է բացատրել նրանով, որ վերջին դեպքում հետազոտությունը չի կրել դինամիկ հսկողության բնույթ, մինչդեռ կան ուսումնասիրություններ առ այն, որ իմպլանտների տարբեր ծածկերի պարագայում մանրէային գաղութացումն ընթանում է տարբեր ինտենսիվությամբ և ժամանակագրային կարգով, սակայն՝ պարտադիր կերպով: Փորձարարական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել /Hickey J., et. al. 1991/, որ

իմպլանտի շրջակա հյուսվածքների բնականոն վիճակից դեպի բորբոքային ախտաբանություն անցման ընթացքում զուգահեռաբար տեղի է ունենում մանրէաբանական պատկերի որակական անցում՝ գրամ-դրական ֆակուլտատիվ մանրէներից դեպի գրամ-բացասական օբլիգատ անաէրոբները:

Իր հերթին, որոշ հեղինակներ պնդում են, որ մուկոզիտը և պերիիմպլանտիտը բնութագրվում են էապես տարբեր մանրէաբանական պատճառագիտությամբ: Այսպես, A. Гударьян-ի /2014/ կողմից իրականացված բակտերիոլոգիական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ մուկոզիտների դեպքում գերակշռում են աէրոբ մանրէները, որոնց թվում հիմնականում հայտնաբերվում է ստրեպտո-ստաֆիլոկոկային վարակը /*streptococcus intermedius*, *peptostreptococcus micros*, *staphylococcus* spp., *enterobacter* spp. և այլն/: Իսկ պերիիմպլանտիտները ցուցաբերում են ավելի մեծ մանրէաբանական բազմազանություն՝ պարօդոնտի ախտածին անաէրոբ տեսակների գերակշռությամբ /*bacteroides forsythus*, *porphyromonas gingivalis*, *fusobacterium nucleatum*, *a. actinomycetemcomitans* և այլն/ և բավական հաճախակի՝ էնտերոբակտերիալ ու խմորասնկային համակեցությամբ, որի հիմնապատկերի վրա ստրեպտո-ստաֆիլոկոկային վարակն ունի համեմատաբար ցածր տեսակարար կշիռ: Պերիիմպլանտիտների զարգացման մեջ ստաֆիլոկոկային վարակի մասնակցության մասին են վկայում T. Rams et. al. /1990/ ուսումնասիրությունները, որոնք տվյալ հիվանդության ժամանակ /ի տարբերություն պարօդոնտիտների և գինգիվիտների/ հայտնաբերել են մեծ քանակությամբ *Staphylococcus epidermidis* և *Staphylococcus aureus*:

Հետազոտությունները մեծամասնությունը նվիրված է պերիիմպլանտիտների ժամանակ ախտաբանական օջախում այս կամ այն կոնկրետ ախտածին մանրէի /ների/ ու դրանց առանձնահատկությունների բացահայտմանն ու ուսումնասիրմանը: Այսպես, S-N. Park et al. /2013/ կողմից կատարված պոլիակրիլամիդային գել էլեկտրոֆորեզի և գլոտամատ դեհիդրոգենազային էլեկտրոֆորեզի հետազոտությամբ պարզվել է, որ պերիիմպլանտիտները բնորոշվում են *fusobacterium*-ի թվով 5 ենթատեսակների միաժամանակյա ներկայությամբ

/nucleatum, polymorphum, vincenti, fusiforme, animalis/:

Հնդհանուր առմամբ, վերլուծելով իմպլանտացիայի մանրէաբանությանն առնչվող տվյալների ամբողջությունը, կարելի է հանգել այն եզրակացությանը, որ ախտածին մանրէների քանակական ու որակական կազմն աստիճանաբար ավելանում է «բնականոն հյուսվածքներ-պերիիմպլանտիտ» ուղղությամբ, որում պերիմուկոզիտները գրավում են միջանկյալ դիրքը, և որը պատկերավոր սխեմայի տեսքով կարելի է ներկայացնել այսպես /նկ. 2/: K. Heydenrijk et. al. /2002/ ապացուցված են համարում այն, որ պերիիմպլանտիտներն առաջանում են բացառապես ախտածին բակտերիաների կուտակման արդյունքում, իսկ անհատի գենետիկական առանձնահատկություններն ու շրջակա միջավայրի ազդեցությունը կանխորոշում են հիվանդության կլինիկական ընթացքի ծանրությունը:



Նկ. 2. Ախտածին մանրէների աստիճանական ավելացումը պերիիմպլանտիտի զարգացման ընթացքում

Հետազոտությունն իրականացվել է ՀՀ ԿԳՆ գիտության պետական կոմիտեի տրամադրած ֆինանսավորմամբ՝ 18T-1F076 ծածկագրով գիտական թեմայի շրջանակներում:

Գրականություն

1. Гударьян А. А. Роль аэробной и анаэробной микрофлоры в развитии дентального мукозита и дентального периимплантита. // Вісник проблем біології і медицини, 2014, вип. 2, том 1 (107), с. 132-135,
2. Пашкова Г.С., Галиева Д.Т., Исаджанян К.Е., Никитин В.В., Попова В.М., Жиленков Е.Л. Особенности микрофлоры полости рта у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, // Лечение и профилактика / 2013, № 4(8), 71-76,
3. Пашкова Г.С., Никитин В.В., Исаджанян К.Е., Апахадзе А.Р., Жиленков Е.Л. Микробиологический мониторинг пациентов с периимплантитом (предварительное исследование), // Стоматология, 2014, N 4, 45-47,
4. Садовский В.В., Тогузов Р.Т., Щербо С.Н., Де Д.А., Чониашвили Д.З. Применение молекулярно-генетических методов диагностики в пародонтологии и имплантологии, // Клиническая лабораторная диагностика, 2009, N 11, 48-50,

5. Хитаришвили М. В. Совершенствование диагностики возбудителей периимплантитов с использованием молекулярно-генетических методов исследования, Автореф. Дисс. Канд. Мед. наук, Москва – 2012, - 29,
6. Al-Ahmad A., Wiedmann-Al-Ahmad M., Fackler A., Follo M., Hellwig E., Bächle M., Hannig C., Han J., Wolkewitz M., Kohal R. In vivo study of the initial bacterial adhesion on different implant materials. // Arch. Oral Biol., 2013, 58 (9), 1139-1147,
7. Albertini M., López-Cerero L., O'Sullivan M., Chereguini C., Ballesta S., Ríos V., Herrero-Climent M., Bullón P. Assessment of periodontal and opportunistic flora in patients with peri-implantitis. // Clin. Oral Implants. Res., 2015, 26 (8), 937-941,
8. Al-Radha A., Pal A., Petteimerides A., Jenkinson H. Molecular analysis of microbiota associated with peri-implant diseases. // J. Dent., 2012, 40 (11), 989-998,
9. Aoki M., Takanashi K., Matsukubo T., Yajima Y., Okuda K., Sato T., Ishihara K. Transmission of periodontopathic bacteria from natural teeth to implants. // Clin. Implant. Dent. Relat. Res., 2012, 14 (3), 406-411,
10. Aruni W., Chioma O., Fletcher H. Filifactor alocis: The Newly Discovered Kid on the Block with Special Talents. // J. Dent. Res., 2014, 4, 93 (8), 725-732,
11. Asadzadeh N., Naderynasab M., Fard F., Rohi A., Haghi H. The microbiology of the peri-implant sulcus following successful implantation of oral prosthetic treatments. // Indian J. Dent. Res., 2012, 23 (6), 753-757,
12. Ata-Ali J., Candel-Marti M., Flichy-Fernández A., Peñarrocha-Oltra D., Balaguer-Martinez J., Peñarrocha Diago M. Peri-implantitis: associated microbiota and treatment. // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal., 2011, 1, 16 (7), 937-943, Review,
13. Barão V., Mathew M., Assunção W., Yuan J., Wimmer M., Sukotjo C. The role of lipopolysaccharide on the electrochemical behavior of titanium. // J. Dent. Res., 2011, 90 (5), 613-618,
14. Barão V., Mathew M., Yuan J., Knoernschild K., Assunção W., Wimmer M., Sukotjo C. Influence of corrosion on lipopolysaccharide affinity for two different titanium materials. // J. Prosthet. Dent., 2013, 110 (6), 462-470,
15. Barão V., Yoon C., Mathew M., Yuan J., Wu C., Sukotjo C. Attachment of Porphyromonas gingivalis to corroded commercially pure titanium and titanium-aluminum-vanadium alloy. // J. Periodontol., 2014, 85 (9), 1275-1282,
16. Belibasakis G., Charalampakis G., Bostanci N., Stadlinger B. Peri-implant infections of oral biofilm etiology. // Adv. Exp. Med. Biol., 2015, 830, 69-84,
17. Binon P., Weir D., Watanabe L., Walker L. Implant component compatibility. En: Laney WR, Tolman DE (eds). Tissue integration in oral orthopedic and maxillofacial reconstruction. Chicago: // Quintessence, 1992, p. 218-226,
18. Botero J., González A., Mercado R., Olave G., Contreras A. Subgingival microbiota in peri-implant mucosa lesions and adjacent teeth in partially edentulous patients. // J. Periodontol., 2005, 76 (9), 1490-1495,
19. Casado P., Otazu I., Balduino A., de Mello W., Barboza E., Duarte M. Identification of periodontal

- pathogens in healthy periimplant sites. // *Implant. Dent.*, 2011, 20 (3), 226-235,
20. Charalampakis G., Belibasakis G. Microbiome of peri-implant infections: lessons from conventional, molecular and metagenomic analyses. // *Virulence*, 2015, 6 (3), 183-187,
21. Cortelli S., Cortelli J., Romeiro R., Costa F., Aquino DR., Orzechowski P., Araújo V., Duarte P. Frequency of periodontal pathogens in equivalent peri-implant and periodontal clinical statuses. // *Arch. Oral Biol.*, 2013, 58 (1), 67-74,
22. Cosyn J., Van Aelst L., Collaert B., Persson G., De Bruyn H. The peri-implant sulcus compared with internal implant and suprastructure components: a microbiological analysis. // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.*, 2011, 13 (4), 286-295,
23. Dabdoub S., Tsigarida A., Kumar P. Patient-specific analysis of periodontal and peri-implant microbiomes. // *J. Dent. Res.*, 2013, 92 (12 Suppl), 168-175,
24. da Silva E., Feres M., Figueiredo L., Shibli J., Ramiro F., Faveri M. Microbiological diversity of peri-implantitis biofilm by Sanger sequencing. // *Clin. Oral Implants. Res.*, 2014, 25 (10), 1192-1199,
25. De Boever A., De Boever J. Early colonization of non-submerged dental implants in patients with a history of advanced aggressive periodontitis. // *Clin. Oral Implants. Res.*, 2006, 17 (1), 8-17,
26. de Freitas M., da Silva C., Groisman M., Vidigal G. Jr. Comparative analysis of microorganism species succession on three implant surfaces with different roughness: an in vivo study. // *Implant. Dent.*, 2011, 20 (2):e14-23. doi: 10.1097/ID.0b013e31820fb99e.
27. de Waal Y., Winkel E., Meijer H., Raghoobar G., van Winkelhoff A. Differences in peri-implant microflora between fully and partially edentulous patients: a systematic review. // *J. Periodontol.*, 2014, 85 (1), 68-82,
28. do Nascimento C., Monesi N., Ito I., Issa J., de Albuquerque Junior R. Bacterial diversity of periodontal and implant-related sites detected by the DNA Checkerboard method. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2011, 30 (12), 1607-1613,
29. Ebadian A., Kadhodazadeh M., Zarnegarnia P., Dahlén G. Bacterial analysis of peri-implantitis and chronic periodontitis in Iranian subjects. // *Acta. Med. Iran*, 2012, 50 (7), 486-492,
30. Egawa M., Miura T., Kato T., Saito A., Yoshinari M. In vitro adherence of periodontopathic bacteria to zirconia and titanium surfaces. // *Dent. Mater. J.*, 2013, 32 (1), 101-106,
31. Eichler M., Katur V., Scheideler L., Haupt M., Geis-Gerstorfer J., Schmalz G., Ruhl S., Müller R., Rupp F. The impact of dendrimer-grafted modifications to model silicon surfaces on protein adsorption and bacterial adhesion. // *Biomaterials*, 2011, 32 (35), 9168-9179,
32. Emrani J., Chee W., Slots J. Bacterial colonization of oral implants from nondental sources. // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.*, 2009, 11 (2), 106-112,
33. Esposito M., Grusovin M., Worthington H. Treatment of peri-implantitis: what interventions are effective? A Cochrane systematic review. // *Eur. J. Oral Implantol.*, 2012, 5 (Suppl), 21-41,
34. Faveri M., Gonçalves L., Feres M., Figueiredo L., Gouveia L., Shibli J., Mayer M. Prevalence and microbiological diversity of Archaea in peri-implantitis subjects by 16S ribosomal RNA clonal analysis. // *J. Periodontol. Res.*, 2011, 46 (3), 338-344,
35. Franková J., Pivodová V., Růžicka F., Tománková K., Šafařová K., Vrbková J., Ulrichová J. Comparing biocompatibility of gingival fibroblasts and bacterial strains on a different modified titanium discs. // *J. Biomed. Mater. Res. A.*, 2013, 101 (10), 2915-2924,
36. Freire M., Sedghizadeh P., Schaudinn C., Gorur A., Downey J., Choi J., Chen W., Kook J., Chen C., Goodman S., Zadeh H. Development of an animal model for *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* biofilm-mediated oral osteolytic infection: a preliminary study. // *J. Periodontol.*, 2011, 82 (5), 778-789,
37. Furst M., Salvi G., Lang N. Bacterial colonization immediately after installation of oral titanium implants. // *Clin. Oral Implants. Res.*, 2007, 18, 501-508,
38. Garces A., Escoda C. Periimplantitis. // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.*, 2004, 9, Suppl, 63-74,
39. Heitz-Mayfield L., Lang N. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. // *Periodontol.* 2000, 2010, 53, 167-181,
40. Heuer W., Elter C., Demling A., Neumann A., Suerbaum S., Hannig M., et al. Analysis of early biofilm formation on oral implants in man. // *J. Oral Rehabil.*, 2007, 34, 377-382,
41. Heuer W., Kettenring A., Stumpp S., Eberhard J., Gellermann E., Winkel A., Stiesch M. Metagenomic analysis of the peri-implant and periodontal microflora in patients with clinical signs of gingivitis or mucositis. // *Clin. Oral Investig.*, 2012, 16 (3), 843-850,
42. Hickey J., O'Neal R., Scheidt M., Strong S., Turgeon D., Van Dyke T. Microbiologic characterization of ligature-induced peri-implantitis in the microswine model. // *J. Periodontol.*, 1991, 62 (9), 548-553,
43. Ichikawa T., Hirota K., Kanitani H., Miyake Y., Matsumoto N. In vitro adherence of *Streptococcus constellatus* to dense hydroxyapatite and titanium. // *J. Oral Rehabil.*, 1998, 25 (2), 125-127,
44. Ito T., Yasuda M., Kaneko H., Sasaki H., Kato T., Yajima Y. Clinical evaluation of salivary periodontal pathogen levels by real-time polymerase chain reaction in patients before dental implant treatment. // *Clin. Oral Implants. Res.*, 2014, 25 (8), 977-982,
45. Jankovic S., Aleksic Z., Dimitrijevic B., Lekovic V., Milinkovic I., Kenney B. Correlation between different genotypes of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus and peri-implant tissue status. // *Aust. Dent. J.*, 2011, 56 (4), 382-388,
46. John G., Sahm N., Becker J., Schwarz F. Nonsurgical treatment of peri-implantitis using an air-abrasive device or mechanical debridement and local application of chlorhexidine. Twelve-month follow-up of a prospective, randomized, controlled clinical study. // *Clin. Oral Investig.*, 2015, 19 (8), 1807-1814,
47. Jorand F., Debay S., Kamagate S., Engels-Deutsch M. Evaluation of a biofilm formation by *Desulfovibrio fairfieldensis* on titanium implants. // *Lett. Appl. Microbiol.*, 2015, 60 (3), 279-287,
48. Karoussis I., Kotsovilis S., Fourmousis I. A comprehensive and critical review of dental implant

- prognosis in periodontally compromised partially edentulous patients. // *Clin. Oral Implants. Res.*, 2007, 18 (6), 669-679,
49. Keller W., Bragger U., Mombelli A. Periimplant microflora of implants with cemented and screw retained superstructures. // *Clin. Oral Implants. Res.*, 1998, 9, 209–217,
50. Kim H., Yeo I., Lee J., Kim S., Kim D., Han J. Initial in vitro bacterial adhesion on dental restorative materials. // *Int. J. Artif. Organs*, 2012, 35 (10), 773-779,
51. Kocar M., Seme K., Hren N. Characterization of the normal bacterial flora in peri-implant sulci of partially and completely edentulous patients. // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, 2010, 25 (4), 690-698,
52. Koyanagi T., Sakamoto M., Takeuchi Y., Ohkuma M., Izumi Y. Analysis of microbiota associated with peri-implantitis using 16S rRNA gene clone library. // *J. Oral Microbiol.*, 2010, 24, 2, doi: 10.3402/jom.v2i0.5104.
53. Kumar P., Mason M., Brooker M., O'Brien K. Pyrosequencing reveals unique microbial signatures associated with healthy and failing dental implants. // *J. Clin. Periodontol.*, 2012, 39, 425–433,
54. Leonhardt Å., Renvert S., Dahlén G. Microbial findings at failing implants. // *Clinical Oral Implants Research*, 1999, 10, 339–345,
55. Leonhardt A., Gröndahl K., Bergström C., Lekholm U. Long-term follow-up of osseointegrated titanium implants using clinical, radiographic and microbiological parameters. // *Clin. Oral Implants. Res.*, 2002, 13 (2), 127-132,
56. Lindquist L., Carlsson G., Jemt T. A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. // *Clin. Oral Implants. Res.*, 1996, 7, 329-336,
57. Maruyama N., Maruyama F., Takeuchi Y., Aikawa C., Izumi Y., Nakagawa I. Intraindividual variation in core microbiota in peri-implantitis and periodontitis. // *Sci. Rep.*, 2014, 13, 4, 6602,
58. Mouratidou A., Karbach J., d'Hoedt B., Al-Nawas B. Antibiotic susceptibility of cocultures in polymicrobial infections such as peri-implantitis or periodontitis: an in vitro model. // *J. Periodontol.*, 2011, 82 (9), 1360-1366,
59. Neilands J., Wickström C., Kinnby B., Davies J., Hall J., Friberg B., Svensäter G. Bacterial profiles and proteolytic activity in peri-implantitis versus healthy sites. // *Anaerobe*, 2015 Apr 11. pii: S1075-9964(15)30005-6. doi: 10.1016/j.anaerobe. 2015.04.004. [Epub ahead of print]
60. Nociti F. Jr, Machado M., Stefani C., Sallum E. Absorbable versus nonabsorbable membranes and bone grafts in the treatment of ligature-induced peri-implantitis defects in dogs: a histometric investigation. // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, 2001, 16 (5), 646-652,
61. Ong C., Ivanovski S., Needleman I. Systematic review of implant outcomes in treated periodontitis subjects. // *J. Clin. Periodontol.*, 2008, 35, 438–462,
62. Park S., Cho E., Kim H., Kim D., Jung J., Baek J., Kyong Lim Y., Jo E., Chang Y., Hwan Shin J., Choi S., Kang J., Choi Y., Park H., Kim H., Kook J. Draft Genome Sequence of *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum* ChDC F316, Isolated from a Human Peri-implantitis Lesion in the Republic of Korea. // *Genome Announc.*, 2013, 12, 1 (6), pii: e01041-13. doi: 10.1128/genomeA.01041-13.
63. Quirynen M., Vogels R., Peeters W., van Steenberghe D., Naert I., Haffajee A. Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine' peri-implant pockets. // *Clin. Oral Implants. Res.*, 2006, 17 (1), 25-37,
64. Quirynen M., Van Assche N. Microbial changes after full-mouth tooth extraction, followed by 2-stage implant placement. // *J. Clin. Periodontol.*, 2011, 38 (6), 581-589,
65. Rams T., Feik D., Slots J. Staphylococci in human periodontal diseases. // *Oral Microbiol. Immunol.*, 1990, 5 (1), 29-32,
66. Rehman A., Hu J., Ott S., Grössner-Schreiber B. Microbial community composition on modified dental implant surfaces: an in vivo study. // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, 2012, 27 (4), 811-819,
67. Renvert S., Lessem J., Dahlén G., Lindahl C., Svensson M. Topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement of incipient peri-implant infections: a randomized clinical trial. // *J. Clin. Periodontol.*, 2006, 33 (5), 362-369,
68. Rosenberg E., Torosian J., Slots J. Microbial differences in two clinically distinct types of failures of osseointegrated implants. // *Clin. Oral Impl. Res.*, 1991, 2, 135-144,
69. Saito A., Hosaka Y., Sekiguchi K., Kigure T., Isobe S., Shibukawa Y., Sumii H., Ito T., Nakagawa T., Yamada S. Responses of peri-implant tissues to undisturbed plaque formation in dogs: clinical, radiographic, and microbiological findings. // *Bull. Tokyo Dent. Coll.*, 1997, 38 (1), 13-20,
70. Salvi G., Fürst M., Lang N., Persson G. One-year bacterial colonization patterns of *Staphylococcus aureus* and other bacteria at implants and adjacent teeth. // *Clin. Oral Implants. Res.*, 2008, 19 (3), 242-248,
71. Sanz M., Newman M., Nachnani S., Holt R., Stewart R., Flemmig T. Characterization of the subgingival microbial flora around endosteal sapphire dental implants in partially edentulous patients. // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, 1990, 5 (3), 247-253,
72. Sridhar S., Wilson T. Jr, Palmer K., Valderrama P., Mathew M., Prasad S., Jacobs M., Gindri I., Rodrigues D. In Vitro Investigation of the Effect of Oral Bacteria in the Surface Oxidation of Dental Implants. // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.*, 2015, Oct;17 Suppl 2:e562-e575. doi: 10.1111/cid.12285. Epub 2015 Jan 27.
73. Steinberg D., Klinger A., Kohavi D. Adsorption of human salivary proteins to titanium powder. Adsorption of human salivary albumin. // *Biomaterials*, 1995, 16, 1339–1343,
74. Tabanella G., Nowzari H., Slots J. Clinical and microbiological determinants of failing dental implants. // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.*, 11, 24–36,
75. Tamura N., Ochi M., Miyakawa H., Nakazawa F. Analysis of bacterial flora associated with peri-implantitis using obligate anaerobic culture technique and 16S rDNA gene sequence. // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, 2013, 28 (6), 1521-1529,

76. Thurnheer T., Belibasakis G. Integration of non-oral bacteria into in vitro oral biofilms. // *Virulence*, 2015, 6, (3), 258-264.
77. Toijanac J., Ward C., Gewerth M., Banakis M. A longitudinal clinical comparison of plaque-induced inflammation between gingival and peri-implant soft tissues in the maxilla. // *J. Periodontol.*, 2001, 72, (9), 1139-1145.
78. van Winkelhoff A., Goene' R., Benschop C., Folmer T. Early colonization of dental implants by putative periodontal pathogens in partially edentulous patients. // *Clin. Oral Implants. Res.*, 2000, 11, 511-520.
79. Topcuoglu N., Kulekci G. 16S rRNA based microarray analysis of ten periodontal bacteria in patients with different forms of periodontitis. // *Anaerobe*, 2015, Jan 29. pii: S1075-9964(15)00012-8. doi: 10.1016/j.anaerobe. 2015.01.011. [Epub ahead of print]
80. Zheng H., Xu L., Wang Z., Li L., Zhang J., Zhang Q., Chen T., Lin J., Chen F. Subgingival microbiome in patients with healthy and ailing dental implants. // *Sci. Rep.*, 2015, Jun 16;5:10948. doi: 10.1038/srep10948.
81. Zhuang L., Watt R., Mattheos N., Si M., Lai H., Lang N. Periodontal and peri-implant microbiota in patients with healthy and inflamed periodontal and peri-implant tissues. // *Clin. Oral Implants. Res.*, 2014, Nov 14. doi: 10.1111/clr.12508. [Epub ahead of print].

**Микробиологические параллели между
периимплантатами и пародонтитами**

¹Мурадян Л.К., ²Андриасян Л.Г., ³Есаян З.В.

¹Научно-практический центр семейной стоматологии Национального института здравоохранения МЗ РА, ²кафедра стоматологии Армянского медицинского института, ³кафедра терапевтической стоматологии

Курского государственного медицинского
университета

В статье анализирована научная литература по микробиологии пародонтитов и периимплантитов: отмечены отличия между ними и некоторые схожие моменты. Особое внимание уделено особенностям хронологии образования микробной биопленки, количественной и качественной изменчивости микробного пейзажа при указанных патологических состояниях.

Ключевые слова: периимплантит, пародонтит, микробиологическая картина

**Microbiological parallels between periimplantitis and
periodontitis**

¹Muradyan L.K., ²Andriasyan L.H., ³Esayan Z.V.

¹Scientific and Practical Center for Family Dentistry of the National Institute of Public Health of the Ministry of Health of the Republic of Armenia, ²Departments of Dentistry of the Armenian Medical Institute,

³Departments of Therapeutic Dentistry of the Kursk State Medical University

The article analyzes the scientific literature on the microbiology of periodontitis and periimplantitis: there are differences between them and some similar points. Particular attention is paid to the features of the chronology of the formation of a microbial biofilm, quantitative and qualitative variability of the microbial landscape under the specified pathological conditions.

Keywords: periimplantitis, periodontitis, microbiological picture

Լնդային հեղուկում նեյտրոֆիլների էլաստազայի որոշումը որպես հետիմպլանտացիոն բորբոքային բարդությունների ախտորոշման եղանակ

Մուրադյան Լ. Կ.

ՀՀ առողջապահության նախարարության Ս. Ավդալբեկյանի անվան
Առողջապահության ազգային ինստիտուտի Ընտանեկան ստոմատոլոգիայի
գլխավոր թերապևտի կենտրոն

Վճռորոշ բառեր՝ հետիմպլանտացիոն բարդություններ, լնդային հեղուկ, նեյտրոֆիլների
էլաստազա

Ակնհայտ է, որ տարբեր ախտաբանական պրոցեսներ, հատկապես քրոնիկական ընթացքի, ուղեկցում են կլինիկորեն ախտորոշելի բավական թույլ արտահայտված օբյեկտիվ ու սուբյեկտիվ ախտանիշներով, իսկ եր-

բեմն՝ նաև դրանց իսպառ բացակայությամբ: Հետևաբար, կլինիկական տեսանկյունից լուրջ և հրատապ խնդիր է հանդիսանում այնպիսի կենսաքիմիական մարկերների որոշումը, որոնք այս կամ այն չափով բնորոշում են են-

թաղրյալ օջախում բորբոքային պրոցեսների առկայությունը (Curtis D., et. al. 1997):

Բազմաթիվ հետազոտություններով հաստատված է, որ մի շարք կենսաքիմիական մարկերների որոշումը լնդային հեղուկում հանդիսանում է պարօդոնտի հիվանդությունների ախտորոշման ու կանխորոշման կարևորագույն եղանակներից մեկը: Նման մարկերների շարքին է դասվում նաև նեյտրոֆիլների էլաստազան (Palcanis K., et. al. 1992; Nakashima K., et. al. 1996; Eley B., et. al. 1996):

Տարբեր ախտածին գործոններին ի պատասխան օրգանիզմի ռեակտիվ մասնակցության «առաջամարտիկներից» մեկը նեյտրոֆիլ գրանուլոցիտներն են, որոնք իրենց համապատասխան ֆունկցիան իրականացնում են նաև պրոտեինազային ֆերմենտների (մասնավորապես, էլաստազայի) սինթետիկ ակտիվությամբ: Նեյտրոֆիլների էլաստազան տեղակայված է այդ բջիջների ազուրոֆիլ հատիկներում և բջիջների ֆագոցիտար ակտիվության ընթացքում այն դուրս է նետվում դեպի շրջակա միջավայր:

Նեյտրոֆիլների էլաստազի պարունակության ուսումնասիրումը կատարվում է նաև ատամնային իմպլանտատների ու շրջակա փափուկ հյուսվածքների միջև փոխազդեցության հետազոտման տեսանկյունից (Cosgarea R., et. al. 2012): Մասնավորապես, K. Kuhn et. al. (2015) այդ նպատակով ուսումնասիրել են փափուկ հյուսվածքների հետ ցիրկոնիումի դիօքսիդի, լիթիումի դիսիլիկատի և տիտանի աբաթմենտների փոխազդեցության կենսամոլեկուլյար ու հյուսվածաբանական առանձնահատկությունները, որի ընթացքում՝ որպես կարևոր կենսամարկեր, որոշվել է նաև նեյտրոֆիլների էլաստազի մակարդակը շուրջիմպլանտային հեղուկում:

Հարիմպլանտային հեղուկում որոշ բորբոքային մարկերների ու շրջակա հյուսվածքների կլինիկական ցուցանիշների միջև կապերի ուսումնասիրման համար 14 անձանց մոտ նշված հեղուկում որոշվել են նեյտրոֆիլների էլաստազան, IL-1 β -ը և TNF- α -ն (Ataoglu H., et. al. 2002): Պարզվել է, որ շուրջիմպլանտային հյուսվածքների բորբոքման պայմաններում հայտնաբերվում է նշված ֆերմենտի և IL-1 β -ի ակտիվության ավելի բարձր մակարդակներ, քան բորբոքման բացակայության դեպքում:

Ավելին, էլաստազի ակտիվությունը կորելացվել է ախտաբանական գրպանի խորության հետ, իսկ ծխողների մոտ՝ անկախ բորբոքման առկայությունից, դիտվել է ֆերմենտի ու նշված ցիտոկինի մակարդակի նվազում, այն դեպքում, երբ նույն անձանց մոտ արձանագրվել է TNF- α -ի ակտիվության բարձր մակարդակ:

Մեփական հետազոտությունների հիման վրա կարծիք է հայտնվում այն մասին, որ նեյտրոֆիլների էլաստազան (ժելատինազայի ու կոլագենազայի հետ մեկտեղ) ակտիվ մասնակցություն ունի պարօդոնտի և շուրջիմպլանտային հյուսվածքների քայքայման ու ռեմոդելավորման պրոցեսներում (Ingman T., et. al. 1994):

Գտնում են նաև, որ նեյտրոֆիլների էլաստազի որոշումը շուրջիմպլանտային հեղուկում պետք է դիտարկել որպես «չհաջողված իմպլանտացիայի» նախիմացության ռիսկի գործոն (Boutros S., et. al. 1996), քանի որ հետազոտություններով ուղիղ համեմատական կապեր են բացահայտված այդ ֆերմենտի մակարդակի ու հետիմպլանտացիոն կենսաբանական բարդությունների ծանրության միջև (Plagnat D., et. al. 2002): Ավելին, ոմանք գտնում են, որ էլաստազի մակարդակը ուղղակիորեն պայմանավորված է շուրջիմպլանտային բորբոքման աստիճանից ու տեսակից, մասնավորապես պարզված է (Gualini F., Berglundh T. 2003), որ պերիիմպլանտիտների դեպքում այդ ֆերմենտի քանակը լնդային հեղուկում վիճակագրորեն հավաստի կերպով գերազանցում է դրա քանակությանը պերիմոնոկոզիտի պարագայում:

Ատամի հեռացումից հետո անմիջապես կատարված իմպլանտացիայի պայմաններում բորբոքային ռեակցիայի գնահատման համար հետվիրահատական 10 օրերի ընթացքում հարիմպլանտային հեղուկում գնահատվել է նեյտրոֆիլների էլաստազի և IL-1 β - մակարդակները (Gruber R., et. al. 2010): Դինամիկ կենսաքիմիական հսկողության ընթացքում որոշակի փոփոխություններ չարձանագրելու հիման վրա, հեղինակները նշում են, որ կատարված միջամտությունը չի հանգեցնում բորբոքային ռեակցիայի զարգացմանը: Նմանատիպ հետազոտություն, սակայն արդեն տարիների դինամիկ հսկողության պայման-

ներում, իրականացվել է C. Giannopoulou et. al. (2003) կողմից, որոնք նշում են հարիմալանտային հյուսվածքների միայն մորֆոմետրիկ փոփոխությունների մասին (գրպանի խորության ավելացում, իմպլանտ/լնդային եզր հարաբերակցության փոփոխություն և այլն) առանց կենսաքիմիական ցուցանիշների (էլաստազա, հիմնային ֆոսֆատազա և այլն) շոշափելի տարբերությունների: Ոմանք էլ գտնում են, որ լնդային հեղուկում էլաստազի ակտիվության բարձրացումն ավելի շատ պայմանավորված է պորոզոնտի բորբոքային հիվանդության առկայությամբ, քան իմպլանտացիայով ու դրա հետագա կենսաբանական բարդություններով (Hultin M., et. al. 1998): Քանի որ հետազոտությունները ցույց են տվել լնդային հեղուկում ֆերմենտի ակտիվության աճ բացառապես բնական ատամների ու պարոզոնտի ախտաբանության պարագայում, ի տարբերություն անատամ ծնոտներով իմպլանտացիայի ենթարկված անձանց: Մեկ այլ հետազոտությամբ համեմատական կերպով հարիմալանդային լնդային հեղուկում ուսումնասիրվել է էլաստազի ակտիվությունը բնական ատամների, ինչպես նաև լրիվ եվ մասնակի անատամ ծնոտներում, որի արդյունքում պարզվել է, որ ֆերմենտն առավելագույն ակտիվության մակարդակ է ցուցաբերել ատամների ու իմպլանտների միաժամանակյա առկայության դեպքում (Fartash B., et. al. 1997):

Այսպիսով, կարելի է նկատել, որ, թեև, հետիմալանտացիոն կենսաբանական բարդությունների առաջացման ու զարգացման հարցում նեյտրոֆիլների էլաստազի ուսումնասիրությունն ունի մոտ երկու տասնամյակի գիտական պատմություն, այնուամենայնիվ այն խիստ թերի է հետազոտված և բազմաթիվ հակադիր տեսակետներ է պարունակում:

Հետազոտությունն իրականացվել է ՀՀ ԿԳՆ գիտության պետական կոմիտեի տրամադրած ֆինանսավորմամբ՝ 18T-1F076 ծածկագրով գիտական թեմայի շրջանակներում:

Գրականություն

1. Ataoglu H., Alptekin N., Haliloglu S., Gursel M., Ataoglu T., Serpek B., Durmus E. Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid. // Clin. Oral Implants. Res., 2002, 13 (5), 470-476,

2. Boutros S., Michalowicz B., Smith Q., Aeppli D. Crevicular fluid enzymes from endosseous dental implants and natural teeth. // Int. J. Oral Maxillofac. Implants., 1996, 11 (3), 322-330,

3. Cosgarea R., Dannewitz B., Sculean A., Bran S., Rotaru H., Baciut G., Eick S. Bacterial and inflammatory behavior of implants in the early healing phase of chronic periodontitis. // Quintessence Int., 2012, 43 (6), 491-501,

4. Gualini F., Berglundh T. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. // J. Clin. Periodontol., 2003, 30 (1), 14-18,

5. Curtis D., Kao R., Plesh O., Finzen F., Franz L. Crevicular fluid analysis around two failing dental implants: a clinical report. // J. Prosthodont., 1997, 6 (3), 210-214,

6. Eley B., Cox S. A 2-year longitudinal study of elastase in human gingival crevicular fluid and periodontal attachment loss. // J. Clin. Periodontol., 1996, 23 (7), 681-692,

7. Fartash B., Hultin M., Gustafsson A., Asman B., Arvidson K. Markers of inflammation in crevicular fluid from peri-implant mucosa surrounding single crystal sapphire implants. // Clin. Oral Implants. Res., 1997, 8 (1), 32-38,

8. Giannopoulou C., Bernard J., Buser D., Carrel A., Belser U. Effect of intracrevicular restoration margins on peri-implant health: clinical, biochemical, and microbiologic findings around esthetic implants up to 9 years. // Int. J. Oral Maxillofac. Implants., 2003, 18 (2), 173-181,

9. Gruber R., Nadir J., Haas R. Neutrophil elastase activity and concentrations of interleukin 1-beta in crevicular fluid after immediate replacement and immediate loading of implants. // Br. J. Oral Maxillofac. Surg., 2010, 48 (3), 228-231,

10. Hultin M., Boström L., Gustafsson A. Neutrophil response and microbiological findings around teeth and dental implants. // J. Periodontol., 1998, 69 (12), 1413-148,

11. Ingman T., Könönen M., Kontinen Y., Siirilä H., Suomalainen K., Sorsa T. Collagenase, gelatinase and elastase activities in sulcular fluid of osseointegrated implants and natural teeth. // J. Clin. Periodontol., 1994, 21 (4), 301-307.

12. Kuhn K., Rudolph H., Graf M., Moldan M., Zhou S., Udart M., Böhmle A., Luthardt R. Interaction of titanium, zirconia and lithium disilicate with peri-implant soft tissue: study protocol for a randomized controlled trial. // Trials. 2015 Oct 15;16:467. doi: 10.1186/s13063-015-0979-4.

13. Nakashima K., Giannopoulou C., Andersen E., Roehrich N., Brochut P., Dubrez B., Cimasoni G. A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity. // J. Clin. Periodontol., 1996, 23 (9), 832-838,

14. Palkanis K., Larjava I., Wells B., Suggs K., Landis J., Chadwick D., Jeffcoat M. Elastase as an indicator of periodontal disease progression. // J. Periodontol., 1992, 63 (4), 237-242,

15. Plagnat D., Giannopoulou C., Carrel A., Bernard J., Mombelli A., Belser U. Elastase, alpha2-macroglobulin and alkaline phosphatase in crevicular

fluid from implants with and without periimplantitis. // Clin. Oral Implants. Res., 2002, 13 (3), 227-233.

Ключевые слова: послеимплантационные осложнения, десневая жидкость, эластаза нейтрофилов

Определение эластазы нейтрофилов в десневой жидкости как метод диагностики послеимплантационных воспалительных осложнений

Мурадян Л.К.

На основе анализа имеющейся научной литературы автор заключает, что несмотря на более чем двухдесятилетнюю историю изучения эластазы в возникновении и развитии послеимплантационных воспалительных осложнений, тем не менее проблема недостаточно изучена и содержит множество противоречивых суждений.

Determination of neutrophil elastase in gingival fluid as a diagnostic method for post-implantation inflammatory complications

Muradyan L.K.

Based on the analysis of the available scientific literature, the author concludes that despite the more than two decades of study of elastase in the occurrence and development of post-implantation inflammatory complications, however, the problem is not well understood and contains many contradictory judgments. *Keywords:* post-implantation complications, gingival fluid, neutrophil elastase

Candida խմորասնկերը էնդոդոնտիկ պրակտիկայում

¹Ժ.Ռ. Խաչատրյան, ¹Ս.Գ. Համբարձումյան, ¹Վ.Գ. Տատինցյան, ²Լ.Հ. Անդրիասյան

¹Երևանի Մ.Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի թերապևտիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն, ²Հայկական բժշկական ինստիտուտի ստոմատոլոգիայի ամբիոն

Վճռորոշ բաներ՝ խմորասնկեր, ատամի հարգազաթային բորբոքում

Ատամների արմատախոռվակների պարունակության բազմաթիվ մանրէաբանական ուսումնասիրությունները վկայում են, որ բակտերիալ պատկերն աչքի է ընկնում պոլիինֆեկցիոն բնույթով, որի որակական կազմն, ըստ էության, պահպանվում է բուժական միջամտությունների ընթացքում ու հետբուժական շրջանում (Molander A., et. al. 1998; Lana M., et. al. 2001): Այդ են վկայում նաև հարգազաթային քրոնիկական բորբոքային ախտահարումների հետևանքով հեռացված ատամների արմատախոռվակների համակարգի տեսածրող էլեկտրոնա-մանրադիտակային հետազոտությունները (Siqueira J., et. al. 2002; Richardson N., et. al. 2009; Guo H., et. al. 2011; Jhamb S., et. al. 2010; Al-Nazhan S., et. al. 2014): Ընդ որում, մանրէների բաշխման մոտավոր պատկերը ներկայացվում է հետևյալ տեսքով. Մոտ 92 %-ը կոկեր են, որոնցում գերակշռում են գրամ-դրական մանր դիպլոկոկերը և գրամ-դրական խոշոր կոկերը, որոնք դիրքավորված են շերտերով կամ ողկույզանման տեսքով, բացի այդ առկա են բացիլներ – 67 %, կոկաբացիլներ – 37 %, սնկեր – 17 %, սպիրո-

խետներ – 5% և այլն (Lacević A., et. al. 2005; Guo H., Wang J. 2009): Նշված խոռվակային համակարգի բոլոր օղակները ենթարկված են բակտերիալ ու սնկային գաղութացման, որոնք առանձին տեղամասերում թափանցում են դենտինային հյուսվածքի մեջ /դենտինային խոռվակներով/ մինչև 150-300 միկրոմետր խորությամբ:

Candida խմորասնկերը քեմոթերապիայի էուկարիոտիկ միկրոթերապիայի են, որոնք օժտված են տարբեր միջավայրերում ադապտացվելու, տարբեր մակերեսներին ադհերիզիայի, ձևաբանական անցումների, կենսաթաղանթներ առաջացնելու և մի շարք այլ հատկություններով (Siqueira J., Sen B., 2004), ինչը և պայմանավորում է դրանց ակտիվ մասնակցությունը տարբեր բորբոքային հիվանդությունների ախտածնության մեջ:

Էնդոդոնտիկ պրակտիկայում այլ ախտածին մանրէների շարքում հայտնաբերվում են նաև Candida դասի խմորասնկեր (Kumar J. 2015; Ohshima T. 2018; Bernal-Treviño A. 2018), որոնց թվում առավել հաճախ հայտնաբերվող տարատեսակը Candida albicans-ն է (Waltimo T.,

et. al. 2003): Բացի այդ, այս սնկերն ունակ են կենսաթաղանթներ առաջացնելու նույնիսկ համեմատաբար մաքուր և արմատալեցված խողովակներում (Sen B. 1997): Թեև, մեկ այլ հետազոտությամբ պարզված է (Senges C., et. al. 2011), որ էնդոդոնտիկ պրակտիկայում հաճախ հայտնաբերվող բակտերիաների շարքում արմատալեցման նյութերի նկատմամբ ադիեզիոն հատկությամբ նվազագույնն օժտված են հենց *Candida* սնկերը:

Առաջնային էնդոդոնտիկ բուժման ընթացքում և նախկինում արմատալեցված ատամների արմատախողովակների մանրէաբանական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ խմորասնկերը հանդիսանում են արմատախողովակները առավել հաճախ «բնակեցնող» ախտածիններից: Մասնավորապես, նման ատամներում *Candida* դասի սնկեր հայտնաբերվել են 14 % արմատախողովակներում (Ndiaye D., et. al. 2016), 20 % դեպքերում (Pourhajibagher M., et. al. 2017), և նույնիսկ 35 % դեպքերում (Poptani B., et. al. 2013), իսկ շաքարային դիաբետով հիվանդ անձանց մոտ այս ցուցանիշը նույնիսկ կազմել է մոտ 80 % (Gomes C., et. al. 2017):

Հատկանշական է, որ գազաթային պերիոդոնտիտների ժամանակ օջախում *Candida* սնկեր հայտնաբերվում են նաև մանկական պրակտիկայում (Kovac J. 2013), կաթնատամներում առաջնային թարախային պերիոդոնտիտի դեպքում (Ledezma-Rasillo G., et. al. 2010): Մասնավորապես, B. Akdeniz et. al. (2002) կողմից մանկական տարիքի երեխաների մոտ խմորասնկերի հայտնաբերում արմատախողովակներում դիտվել է 69 % դեպքերում:

Փորձարարական հետազոտությունների հիման վրա տեսակետ է հնչում այն մասին, որ հարգագաթային բորբոքային օջախում խմորասնկերի ներկայությունը էապես փոխում է մանրէային պատկերը, ինչն, իր հերթին, պայմանավորում է բուժական ոչ ստանդարտ միջոցների կիրառման անհրաժեշտությունը (Persoon I., et. al. 2017):

Բավական ուշագրավ արդյունքների մասին են հայտնում I. Gao et. al. (2016), որոնց փորձարարական տվյալների համաձայն արմատախողովակներում առավել հաճախ հանդիպող ախտածին *Enterococcus faecalis*-ն իր

կենսունակությունը կարողանում է տևական ժամանակահատվածում պահպանել այլ տեսակի մանրէների՝ հատկապես *Candida* սնկերի, միաժամանակյա ներկայության պայմաններում: Պարզված է նաև, որ էնդոդոնտիկ բուժումից հետո նշված երկու մանրէներն իրենց կենսունակությունը պահպանում են հիմնականում ի հաշիվ այն բանի, որ շիճուկն օգտագործում են որպես սննդային միջավայր, ինչը և կարևոր նշանակություն ունի հետբուժական բորբոքային բարդությունների զարգացման հարցում (Richards D., et. al. 2010):

Արմատախողովակներում հայտնաբերված խմորասնկերի ակտիվությունն ավելի է, քան նույն անձանց մոտ լեզվի մեջքային մակերեսից ստացված սնկերինը՝ առաջին հերթին դա վերաբերվում է այս մանրէների պրոտեոլիթիկ ակտիվությանը (Miranda T., et. al. 2015): Թեև, լեզվի մեջքի գաղութացումն ավելի հարուստ է խմորասնկերի տարատեսակներով /հայտնաբերվել են 7 տեսակի *Candida* սնկեր – *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilopsis*, *C. tropicalis* և *C. glabrata*/, քան հարգագաթային օջախը (Nastri N., et. al. 2011): Մասնավորապես, հարգագաթային օջախներում սնկերը հայտնաբերվել են 22,6 % դեպքերում, իսկ լեզվի մեջքին՝ 45,8 % (Miranda T., et. al. 2009): Փորձարարական հետազոտություններով պարզվել է (Siqueira J., et. al. 2002), որ արմատախողովակների գաղութացման ու հետագա բարդությունների առաջացման տեսանկյունից առավել վտանգավորություն է ներկայացնում հատկապես *C. albicans* տարատեսակը /ի տարբերություն, մասնավորապես, այլ սնկերի՝ *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis* և *Saccharomyces cerevisiae*/:

Պարզվում է, որ քրոնիկական ախտահարումների ժամանակ մանրէային կազմի առանձնահատկությունները որոշակի կապերի մեջ են գտնվում հիվանդության ընթացքի, կլինիկական դրսևորումների հետ (Rôças I., et. al. 2008): Պարզված է նաև, որ առաջնային գազաթային պերիոդոնտիտների ժամանակ օջախում գերակշռում են գրամ-բացասական անաերոբ ցուպիկները, իսկ էնդոդոնտիկ միջամտություններից հետո հետբուժական բարդությունների պարագայում՝ ֆակուլտատաիվ անաերոբ գրամ-դրական կոկերը, ցուպիկները

և խմորասնկերը (Pinheiro E., et. al. 2003; Sakko M., et. al. 2016): Այլ հեղինակներ նման տարբերակված պատկեր չեն արձանագրում՝ նշելով, որ անկախ հարգագաթային քրոնիկական բորբոքման առաջնային կամ երկրորդային բնույթից օջախում 20 % դեպքերում հայտնաբերվում են *Candida* սնկեր (Dumani A., et. al. 2012):

Համառ ընթացքի քրոնիկական պերիոդոնտիտները բնութագրվում են նաև ներարմատախողովակային էքսուդատում կոկային մանրէների առատությամբ /ստրեպտոկոկեր, էնտերոկոկեր/, որոնք զգալի կայունություն են ցուցաբերում նույնիսկ լայն սպեկտրի ազդեցության հակաբիոտիկների նկատմամբ (Noda M., et. al. 2000): Նման ընթացքի պերիոդոնտիտների ժամանակ՝ տարբեր էնտերոկոկերի /*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*/ հետ մեկտեղ հաճախ հայտնաբերվում են խմորասնկեր (Peciulienė V., et. al. 2001): Կարծիք է հնչում այն մասին, որ պահպանողական բուժմանը դժվարությամբ ենթարկվող ու կայուն քրոնիկական ախտահարումների պարագայում օջախում հաճախ հայտնաբերվում են խմորասնկեր, որոնց թվում՝ ըստ բջջային ձևակազմության, աճի, ածխաջրատների յուրացման բնութագրի առանձնացվել են *Candida* խմբի սնկերի շուրջ 20 շտամեր – *C. glabrata*, *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. inconspicua*, *Geotrichum candidum* և այլն (Waltimo T., et. al. 1997). Ըստ M. Egan et. al. (2002), արմատախողովակներում *Candida* խմբի սնկեր հայտնաբերվում են մոտ 10 % դեպքերում, ընդ որում, նշված բացահայտումներն անպայմանորեն ուղեկցվում են խմորասնկերի հայտնաբերմամբ նաև թքում:

Էնդոդոնտիկ բուժումից հետո հետագա բարդությունների զարգացման ու դրանց բացակայության պայմաններում կատարվել են համեմատական հետազոտություններ պարզելու համար *Candida* սնկերի ներկայությունը նշված դեպքերում (Ashraf H., et. al. 2007): Հեղինակների կողմից ստացված տվյալները եղել են վիճակագրորեն հավաստի, որոնք վկայել են, որ հարգագաթային բարդությունների զարգացման դեպքում խմորասնկեր հայտնաբերվում են 36,7 % դեպքերում, իսկ բարդությունների բացակայության պայմաններում այդ ցուցանիշը կազմել է 13,3 %: Հեղինակները հետևություն են անում, որ հա-

կասնկային բուժումը առաջնակարգ նշանակություն պետք է ունենա էնդոդոնտիկ բուժման ընթացքում:

Հարգագաթային քրոնիկական բորբոքային օջախներում խմորասնկերի ախտածին մասնակցություն ունենալու տեսակետը չեն կիսում մի շարք այլ հետազոտողներ: Այսպես, M. Zakaria et. al. (2015) քրոնիկական պերիոդոնտիտների վիրաբուժական բուժման ընթացքում ախտաբանական օջախից ստացված նյութի մանրէաբանական հետազոտությամբ ոչ մի դեպքում չեն հայտնաբերել ինչպես *Candida* խմորասնկեր, այնպես էլ *E. faecalis*:

Այնուամենայնիվ, քննարկվող թեմային առնչվող բազմաթիվ գիտական աղբյուրների մետա-վերլուծության հիման վրա I. Persoon et. al. (2017), ինչպես նաև G. Mergoni et. al. (2018) գալիս են այն եզրահանգման, որ *Candida* խմբի խմորասնկերի ախտածնական մասնակցությունը ասամի հարգագաթային բորբոքային ախտաբանության մեջ առայժմ պահպանում է իր որոշակի անորոշությունը և պահանջում է հետագա հետազոտությունների իրականացում:

Հետազոտությունն իրականացվել է ՀՀ ԿԳՆ գիտության պետական կոմիտեի կողմից տրամադրած ֆինանսավորմամբ՝ 18T-1F076 ծածկագրով գիտական թեմայի շրջանակներում:

Գրականություն

1. Akdeniz B., Koparal E., Sen B., Ateş M., Denizci A. Prevalence of *Candida albicans* in oral cavities and root canals of children. // ASDC J. Dent. Child., 2002, 69 (3), 289-292, 235,
2. Al-Nazhan S., Al-Sulaiman A., Al-Rasheed F., Alnajjar F., Al-Abdulwahab B., Al-Badah A. Microorganism penetration in dentinal tubules of instrumented and retreated root canal walls. In vitro SEM study. // Restor. Dent. Endod., 2014, 39 (4), 258-264,
3. Ashraf H., Samiee M., Eslami G., Ghodse Hosseini M. Presence of *Candida Albicans* in Root Canal System of Teeth Requiring Endodontic Retreatment with and without Periapical Lesions. // Iran. Endod. J., 2007, 2 (1), 24-28,
4. Bernal-Treviño A., González-Amaro A., Méndez González V., Pozos-Guillen A. Frequency of *Candida* in root canals of teeth with primary and persistent endodontic infections. // Rev. Iberoam. Micol., 2018, 35 (2), 78-82,
5. Dumani A., Yoldas O., Yilmaz S., Koksall F., Kayar B., Akcimen B., Seydaoglu G. Polymerase chain reaction of enterococcus faecalis and candida albicans in apical

- periodontitis from Turkish patients. // *J. Clin. Exp. Dent.*, 2012, 1, 4 (1), 34-39,
6. Egan M., Spratt D., Ng Y., Lam J., Moles D., Gulabivala K. Prevalence of yeasts in saliva and root canals of teeth associated with apical periodontitis. // *Int. Endod. J.*, 2002, 35 (4), 321-329,
 7. Gao Y., Jiang X., Lin D., Chen Y., Tong Z. The Starvation Resistance and Biofilm Formation of *Enterococcus faecalis* in Coexistence with *Candida albicans*, *Streptococcus gordonii*, *Actinomyces viscosus*, or *Lactobacillus acidophilus*. // *J. Endod.*, 2016, 42 (8), 1233-1238,
 8. Gomes C., Guimarães L., Pinto L., Camargo G., Valente M., Sarquis M. Investigations of the prevalence and virulence of *Candida albicans* in periodontal and endodontic lesions in diabetic and normoglycemic patients. // *J. Appl. Oral Sci.*, 2017, 25 (3), 274-281,
 9. Guo H., Wang J. Bacterial biofilm on the apical external root surfaces of human teeth associated with chronic periradicular lesions. // *Beijing Da Xue Xue Bao.*, 2009, 18, 41 (5), 571-574,
 10. Guo H., Yue L., Gao Y. Status of bacterial colonization in infected root canal. // *Beijing Da Xue Xue Bao.*, 2011, 18, 43 (1), 26-28,
 11. Jhamb S., Nikhil V., Singh V. An in vitro study of antibacterial effect of calcium hydroxide and chlorhexidine on *Enterococcus faecalis*. // *Indian J. Dent. Res.*, 2010, 21, 512-514,
 12. Kovac J., Kovac D., Slobodnikova L., Kotulova D. *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* in the dental root canal and periapical infections. // *Bratisl. Lek. Listy.*, 2013, 114 (12), 716-720,
 13. Kumar J., Sharma R., Sharma M., Prabhavathi V., Paul J., Chowdary C. Presence of *Candida albicans* in Root Canals of Teeth with Apical Periodontitis and Evaluation of their Possible Role in Failure of Endodontic Treatment. // *J. Int. Oral Health.*, 2015, 7 (2), 42-45,
 14. Lacević A., Bilalović N., Kapić A. Bacterial aggregation in infected root canal. // *Bosn. J. Basic Med. Sci.*, 2005, 5 (4), 35-39,
 15. Lana M., Ribeiro-Sobrinho A., Stehling R., Garcia G., Silva B., Hamdan J., Nicoli J., Carvalho M., Farias Lde M. Microorganisms isolated from root canals presenting necrotic pulp and their drug susceptibility in vitro. // *Oral Microbiol. Immunol.*, 2001, 16 (2), 100-105,
 16. Ledezma-Rasillo G., Flores-Reyes H., Gonzalez-Amaro A., Garrocho-Rangel A., Ruiz-Rodriguez Mdel S., Pozos-Guillen A. Identification of cultivable microorganisms from primary teeth with necrotic pulps. // *J. Clin. Pediatr. Dent.*, 2010, 34 (4), 329-333,
 17. Mergoni G., Percudani D., Lodi G., Bertani P., Manfredi M. Prevalence of *Candida* Species in Endodontic Infections: Systematic Review and Meta-analysis. // *J. Endod.* 2018, 44 (11), 1616-1625,
 18. Miranda T., Vianna C., Rodrigues L., Monteiro A., Rosa C., Corrêa A Jr. Diversity and frequency of yeasts from the dorsum of the tongue and necrotic root canals associated with primary apical periodontitis. // *Int. Endod. J.*, 2009, 42 (9), 839-844,
 19. Miranda T., Vianna C., Rodrigues L., Rosa C., Corrêa A. Differential Proteinase Patterns among *Candida albicans* Strains Isolated from Root Canal and Lingual Dorsum: Possible Roles in Periapical Disease. // *J. Endod.*, 2015, 41 (6), 841-845,
 20. Molander A., Reit C., Dahlén G., Kvist T. Microbiological status of root-filled teeth with apical periodontitis. // *Int. Endod. J.*, 1998, 31 (1), 1-7,
 21. Nastri N., Nastri M., Jewtuchowicz V., Mujica M., Lovanniti C., Gualtieri A., Ponton J., Rosa A. Prevalence of *Candida* species in necrotic pulp with chronic periapical processes. // *Acta. Odontol. Latinoam.*, 2011, 24 (2), 183-187,
 22. Ndiaye D., Diongue K., Bane K., Niang S., Ndiaye D., Touré B. Presence of yeasts in primary endodontic infections and study of their susceptibility to disinfection with sodium hypochlorite at 2.5. // *J. Mycol. Med.*, 2016, 26 (2), 111-115,
 23. Noda M., Komatsu H., Inoue S., Sano H. Antibiotic susceptibility of bacteria detected from the root canal exudate of persistent apical periodontitis. // *J. Endod.*, 2000, 26 (4), 221-224,
 24. Ohshima T., Ikawa S., Kitano K., Maeda N. A Proposal of Remedies for Oral Diseases Caused by *Candida*: A Mini Review. // *Front. Microbiol.*, 2018, 9:1522. doi: 10.3389/fmicb.2018.01522. eCollection 2018,
 25. Peciuliene V., Reynaud A., Balciuniene I., Haapasalo M. Isolation of yeasts and enteric bacteria in root-filled teeth with chronic apical periodontitis. // *Int. Endod. J.*, 2001, 34 (6), 429-434,
 26. Persoon I., Crielaard W., Özok A. Prevalence and nature of fungi in root canal infections: a systematic review and meta-analysis. // *Int. Endod. J.*, 2017, 50 (11), 1055-1066,
 27. Persoon I., Buijs M., Özok A., Crielaard W., Krom B., Zaura E., Brandt B. The mycobiome of root canal infections is correlated to the bacteriome. // *Clin. Oral Investig.*, 2017, 21 (5), 1871-1881,
 28. Pinheiro E., Gomes B., Ferraz C., Sousa E., Teixeira F., Souza-Filho F. Microorganisms from canals of root-filled teeth with periapical lesions. // *Int. Endod. J.*, 2003, 36 (1), 1-11,
 29. Poptani B., Sharaff M., Archana G., Parekh V. Detection of *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* in previously root-filled teeth in a population of Gujarat with polymerase chain reaction. // *Contemp. Clin. Dent.*, 2013, 4 (1), 62-66,
 30. Pourhajibagher M., Ghorbanzadeh R., Bahador A. Culture-dependent approaches to explore the prevalence of root canal pathogens from endodontic infections. // *Braz. Oral Res.*, 2017, 18;31:e108. doi: 10.1590/1807-3107bor-2017.vol31.0108,
 31. Richards D., Davies J., Figdor D. Starvation survival and recovery in serum of *Candida albicans* compared with *Enterococcus faecalis*. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2010, 110 (1), 125-130,
 32. Richardson N., Mordan N., Figueiredo J., Ng Y., Gulabivala K. Microflora in teeth associated with apical periodontitis: a methodological observational study comparing two protocols and three microscopy techniques. // *Int. Endod. J.*, 2009, 42 (10), 908-921,

33. Rôças I., Hülsmann M., Siqueira J. Jr. Microorganisms in root canal-treated teeth from a German population. // J. Endod., 2008, 34 (8), 926-931,
34. Sakko M., Tjäderhane L., Rautemaa-Richardson R. Microbiology of Root Canal Infections. // Prim. Dent. J., 2016, 1, 5 (2), 84-89,
35. Sen B., Safavi K., Spangberg L. Growth patterns of Candida albicans in relation to radicular dentin. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 1997, 84, 68-73,
36. Senges C., Wrbas K., Altenburger M., Follo M., Spitzmüller B., Wittmer A., Hellwig E., Al-Ahmad A. Bacterial and Candida albicans adhesion on different root canal filling materials and sealers. // J. Endod., 2011, 37 (9), 1247-1252,
37. Siqueira J. Jr., Rôças I., Lopes H. Patterns of microbial colonization in primary root canal infections. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 2002, 93 (2), 174-178,
38. Siqueira J. Jr., Rôças I., Lopes H., Elias C., de Uzeda M. Fungal infection of the radicular dentin. // J. Endod., 2002, 28 (11), 770-773,
39. Siqueira J., Sen B. Fungi in endodontic infections. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 2004, 97 (5), 632-641,
40. Waltimo T., Kuusinen M., Järvensivu A., Nyberg P., Väänänen A., Richardson M., Salo T., Tjäderhane L. Examination on Candida spp. In refractory periapical granulomas. // Int. Endod. J., 2003, 36 (9), 643-647,
41. Waltimo T., Sen B., Meurman J., Ørstavik D., Haapasalo M. Yeasts in apical periodontitis. // Crit. Rev. Oral Biol. Med., 2003, 14 (2), 128-137,
42. Zakaria M., Takeshita T., Shibata Y., Maeda H., Wada N., Akamine A., Yamashita Y. Microbial community in persistent apical periodontitis: a 16S rRNA

gene clone library analysis. // Int. Endod. J., 2015, 48 (8), 717-728.

Дрожжевые грибки Candida в эндодонтической практике

Хачатрян Ж., Амбарцумян С.Г., Татинця В.Г., Андриасян Л.Г.

Многочисленные микробиологические исследования содержимого корневых каналов зубов свидетельствуют, что бактериальный пейзаж имеет полиинфекционный характер, в котором значимое участие принимают дрожжевые грибки. В статье анализируются имеющиеся научные данные по этой проблеме, на основании чего выражается мнение, что пока еще сохраняется некоторая неопределенность по вопросу патогенетического участия грибов класса Candida в периапикальном воспалении, и что эта проблема нуждается в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: дрожжевые грибки, периапикальное воспаление зуба

Candida yeast fungi in endodontic practice

Khachatryan J., Ambartsumian S.G., Tatintsy V.G., Andriasyan L.G.

Numerous microbiological studies of the contents of the root canals of the teeth indicate that the bacterial landscape has a multi-infectious nature, in which yeast fungi play a significant role. The article analyzes the available scientific data on this issue, on the basis of which the opinion is expressed that there is still some uncertainty about the pathogenetic involvement of Candida fungi in periapical inflammation, and that this problem needs further research.

Key words: yeast, periapical inflammation of tooth

Специфические особенности определения дофамина и мелатонина производной спектрофотометрией высоких порядков

В.С. Сааков¹, С.А. Азнаурян², М.Р. Татоян², А.И. Кривченко¹, Г.И. Рутман¹,
Ю.В. Свиричев¹, Г.А. Оганесян¹

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, РФ.

²Ереванский Государственный Медицинский Университет им.М.Гераци.

Ключевые слова: мелатонин, дофамин, спектрометрия, поглощение спектра высокого порядка

Со второй половины XX века началось развитие метода регистрации производных от спектров поглощения, использование которого предложил английский физик проф. Резерфорд для анализа масс-спектров ([15]. Теоретической основой для предложения Лорда проф. Э. Резерфорда по введению нового вида спектрального анализа послужили работы математиков по диф-

ференциальному исчислению начатые в XII веке Шарф аль-Дин аль-Туф и позже успешно продолженные Ньютоном, Лейбницем, Эйлером, Лагранжем, Коши, Лопиталем, Максвеллом, Эйнштейном. Перечисление имен известных в мире математиков, причастных к разработке способов взятия производных высоких порядков, сделано специально для еще отдельных

скептиков, кто сомневается в справедливости метода производной спектрофотометрии.

Активное применение метода началось со 2-ой половины XX века в Европе и Америке. Уже в 60-годах ведущие фирмы этих стран по созданию оптико-электронной аппаратуры выпускали серийные спектрофотометры, позволяющие регистрировать производные спектры. В СССР и на пост советском пространстве только несколько энтузиастов начали осваивать указанный аналитический подход и изготавливать приспособления для серийных отечественных приборов с целью регистрировать первую или вторую производную спектров поглощения [1-10, 13]. Причем в первых 2 публикациях [1,4] ради сокрытия деталей технического приоритета приводились общие рассуждения без электрических схем.

Многолетний опыт по регистрации производных спектров вначале второго, а позже 4-8-12 порядков предоставил широкие экспериментальные и аналитические возможности, позволил нам получить оригинальные данные по анализу белковых соединений, спектров аминокислот, ряда лекарственных препаратов, их комплексных соединений с металлами, изменения структуры крови при экстремальных воздействиях, обнаружения следов крови в моче. Возникла возможность решать проблемы по оценке критериев очистки фармацевтических препаратов от примесей, а также и отдельные вопросы гипербарической физиологии и металлоорганической [10,11,16,17]. В значительной мере инертность мышления «специалистов» ограничивает реальные аналитические возможности метода.

Изучение становления цикла бодрствование – сон (ЦБС) в фило- и онтогенезе позвоночных показало эволюцию этого цикла от форм протосна до обеих основных фаз этого цикла у млекопитающих и человека, что отмечено в нашей первой работе по применению рассматриваемого метода [12]. При этом наметились пути изучения тонких механизмов организации данного цикла.

За последние 25-30 лет главенствующим направлением стало исследование механизмов взаимодействия нейромедиаторных и нейросекреторных систем центральной нервной системы. На первый план выступило взаимодействие двух активирующих систем – дофаминэргической и глутаматэргической и ведущей тормозной – гамкергической (ГАМК).

Особое внимание привлекла дофаминэргическая система в виду того, что дофамин на уровне переднего, конечного мозга выполняет нейромедиаторную функцию, а на уровне межуточного – как нейромедиаторную, так и нейросекреторную функции [12]. Показано, что содер-

жание дофамина, как медиатора в бодрствовании и при медленно волновом сне, остается фоновым, но при быстро волновом сне его содержание может несколько увеличиваться. Отдельные опыты показали возможность пониженного содержания данного медиатора в медленно волновом сне.

Присутствие рецепторов на возбуждение (D_1 , AMPA) падает; одновременно при процессе торможения (D_2 , NMDA и ГАМКa)-нарастает. Точное выявление такого рода картины крайне сложно методически и требует уточнения: не сопряжена ли выявленная динамика с изменением структуры и конформационных переходов, участвующих в процессе нейромедиаторов и нейросекретов. Однако сложность вопросов методического обеспечения проблемы предполагает неустойчивость надежности решений и выводов.

Физиологи-экспериментаторы постоянно сталкиваются с выявлением новых биологически активных веществ, воздействующих на цикл бодрствование – сон. В этой связи сложности оценки функциональной активности, количества и конформационного состояния дофамина, мелатонина и ряда других биологически активных веществ требуют внедрение новых методических подходов, особенно при оценке воздействия на организм медикаментозных препаратов. В этих случаях вполне оправдано применение современных достижений физико-химической биологии. Одним из них представляется спектрофотометрия и бурно завоевывающая аналитические позиции в экспериментальной практике точных наук ее раздел – производная спектрофотометрия высоких порядков.

Избранный методический подход развивает мысль академика Л.А.Орбели об активном использовании физико-химических методов исследования в современной экспериментальной физиологии. При этом, разделяя позицию академика Л.А.Орбели, академик В.А. Энгельгард предупреждал об осторожном отношении к новым, вводимым в практику исследований и на первый взгляд перспективным методам, о возможности непредусмотренных опасностей, связанных с поспешными и ошибочными заключениями, требованиями к продуманной и тщательной обработке и критическому анализу результатов.[14]

Подчеркиваем, что в начале при проведении аналитических работ и далее при изложении материала по измерению производных спектров дофамина и мелатонина, мы не обнаружили соответствующих или похожих материалов при поисках в интернете и библиографии в БАН РАН и Российской национальной библиотеке.

Таким образом, представленный ниже более широкий материал, несмотря на наше первое краткое сообщение [12], можно рассматривать как пионерский и более объемный в данном направлении физиологических исследований. Отсюда, вероятно, следует определенная подробность в изложении и некоторые повторности, необходимые для глубокого обоснования выводов из данной работы.

Мы обращаем особое внимание на сложности определения качественного и количественного содержания дофамина в физиологическом эксперименте, связанные с плавностью изменения спектрального контура данного нейросекрета в дальнем ультрафиолете 230 - 320 нм и далее в области 500 - 750 нм. Такое положение настоятельно требовало от экспериментаторов современного подхода для регистрации производных спектров (пример, Рис. 1 и 4 кривая D), так как возникали сомнения в надежной возможности дифференцирования плавных изгибов кривых спектра в дальнем ультрафиолете и ближней инфракрасной области. [12]. Индивидуальные сложности спектрального определения касались также анализа мелатонина.

Уже материалы нашего первого сообщения [12] позволили сделать заключение об ограниченности применения дифференцирования спектра дофамина с помощью второй производной спектра поглощения. В этой связи мы акцентировали в настоящем сообщении внимание на проведении работ с применением способа дифференцирования спектров по четвертой и восьмой производным.

Для удобства изложения и понимания читателем логический ход мысли авторов, обозначим оптическую плотность как «D», ее вторую производную $d^2D/d\lambda^2$ - (как D'' или $D2$), четвертую $d^4D/d\lambda^4$ как (D^{IV} , $D4$) и далее восьмую как (D^{VIII} , $D8$).

Основные измерения спектров поглощения проводили на спектрофотометре Specord -UV-VIS (Carl Zeiss, Jena). Мы также имели возможность сделать проверочные замеры исходных спектров поглощения на приборе Beckman DU-530 UV-VIS в области дальнего и ближнего ультрафиолета и видимой области спектра (Рис. 1, 4 и 5 кривая D).

Более точную картину характера структуры спектров поглощения и возникающих в ней изменений предоставляют новые возможности оценки состояния спектра с цифровым разложением спектральной кривой для последующего вычисления производных спектров ($D2$ - $D8$) поглощения, тогда как ранее были использованы аналоговые способы и подходы для последую-

щего дифференцирования спектральных кривых.

С этой целью исходные оригинальные рисунки, или иногда сканированные для проверки их соответствия международным данным из интернета, переводили при помощи программы *im2graph* в цифровой формат (возможны методические варианты с применением иного программного обеспечения [12, 16 - 18] и сохраняли в Microsoft.csv формате. Далее пользовались программой Microsoft Excel для сглаживания графиков по числу выбранных точек и рассчитывали первую, вторую, третью и четвертую и восьмую производные от исходной кривой спектра поглощения. По результатам расчетов строили графики, используя программу MS Excel. Шкалы абсцисс и ордината постоянно контролируются строго в заданном масштабе.

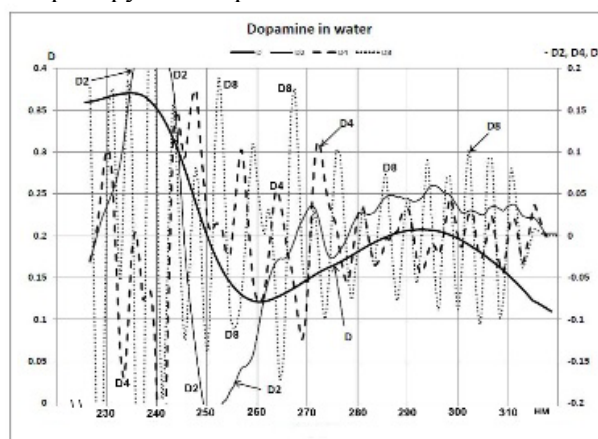


Рис 1. Производные спектры дофамина в воде в дальнем и ближнем ультрафиолете: вторая ($D2$), четвертая ($D4$), восьмая ($D8$) производные

Первые результаты измерений [12] уже позволили выявить определенные различия в контурах гармоник второй производной кривой спектра дофамина в дальнем ультрафиолете относительно спектра поглощения (D). Однако, подчеркиваем, значимость полученной картины спектров $D2$ не обеспечивала убедительного удовлетворения возросших современных требований экспериментаторов к визуализации спектральных данных во всем взятом спектральном диапазоне (260-320 нм и далее). Опыт работы показал, что лучшая визуализация графических данных, отражающая состояние нейросекрета, была связана с необходимостью существенного увеличения или масштаба записи кривых спектра для надежной интерпретации возникающих в них изменений хода кривых или увеличения порядка регистрируемой производной. Таков был первый вывод из цитированной работы. [12] и он полностью соответствует и подтверждается новыми результатами (рис.1).

Сделанное выше заключение распространяется также на анализ спектра поглощения мелатонина (MLT) в форме его второй производной (Рис 2, кривая D2; $-D^{II}$).

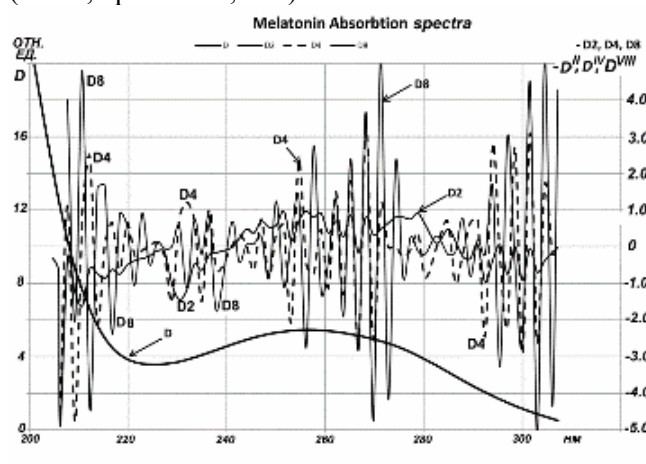


Рис. 2 Производные спектры поглощения мелатонина (MLT) в воде (слюна) в дальнем и ближнем ультрафиолете. ($-D^{II}$, D2)-вторая; (D^{IV} , D4)-четвертая; (D^{VIII} , D8) –восьмая производные спектра поглощения

Сделанный ранее вывод надежно подтверждается материалом рис 2, который впервые представляет одновременно специфику спектра мелатонина в воде и его производных второго, четвертого, а главное, восьмого порядков (D^{II} , D^{IV} и D^{VIII}) в ультрафиолетовом диапазоне длин волн. Эти материалы убедительно показывают большую информативность производных спектров высоких порядков (D^{IV} и D^{VIII} сравнительно с D^{II}) и подчеркивают сложность гармоник их структуры.

Настоящий тезис согласуется с данными спектрального анализа мелатонина, растворенного в метаноле. Результаты измерений представлены на рис. 3

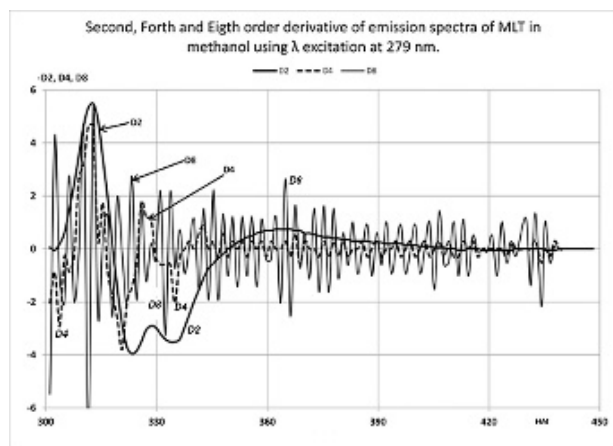


Рис.3 Спектры второй (D2), четвертой (D4) и восьмой (D8) производных спектров поглощения раствора мелатонина (MLT) в метаноле.

При введении в практику исследовательских работ нового экспериментального подхода обсуждаемого свойства и направленности, крайне необходима проверка его исходно надежной работы по дифференцированию кривых в разных диапазонах спектральных областей и при разной плотности испытываемых объектов.

С указанной целью произведена регистрация дифференцирования спектральной кривой раствора дофамина (воде) в широкой области видимого спектра (Рис.4). Данные рисунка подчеркивают надежную дифференциацию исходной кривой в форме D2 и D4 производных, гармоники которых надежно различаются по своей структуре.

Обращаем внимание на то, что исследователям, которые впервые или редко сталкиваются с чтением видимого частотного кривых производных спектров высоких порядков, отражающих структуру соединения, далеко не просто сразу воспринимать эти спектры в рамках узких масштабов длин волн прилагаемых рисунков. Чтобы не индуцировать возможный скептицизм у читателей, мы уже в начале статьи сослались на работы мировой известности математиков. Наша заслуга в том, что мы схоластические расчеты теоретиков реализовали в наглядном аппаратном решении, удобном для визуальной оценки в клинической медицине.

К сожалению, при публикации приходится учитывать интересы издательства и прилагать рисунки в $\frac{1}{4}$ его целесообразного размера т.е. не на страницу или в разрез полосы.

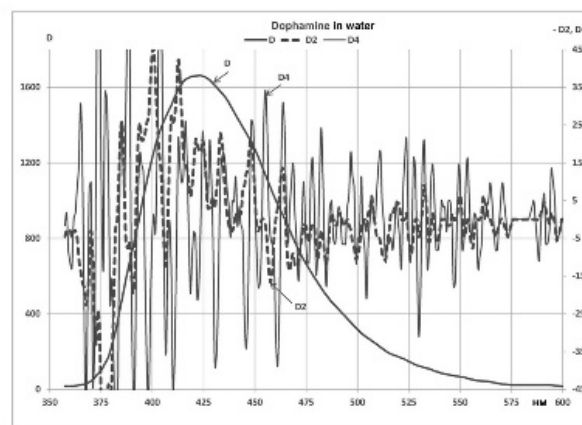


Рис.4 Спектр поглощения дофамина в воде (D), его вторая (D2) и его четвертая (D4) производные в области 350-600 нм

Чтобы получить большую уверенность в справедливости сделанных заключений, мы провели сравнительное дифференцирование спектральных кривых дофамина по расчету второй и четвертой производных от ближней ультрафио-

летней, видимой и ближней инфракрасной областях спектра (300 – 900 нм) в слабокислой среде (Рис.5) для получения *первичного ответа по влиянию внешнего фактора* на изменение гармоник структуры спектра, не маскируемую другими воздействиями.

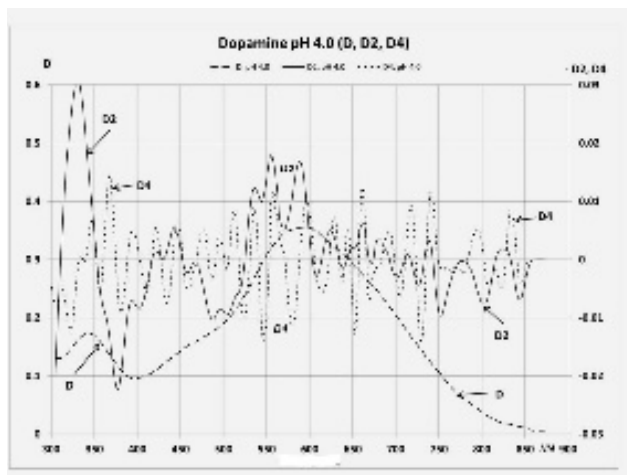


Рис.5 Характер изменения гармоник спектра второй (D2) и четвертой (D4) производных спектральной кривой (D) дофамина в слабокислой среде (pH=4.0) (300-900 нм)

Из анализа кривых (рис.5) следует, что уже регистрация второй производной спектра поглощения выявляет, подчеркиваем, характерные отличия кривой D2 от исходного спектра поглощения D в подкисленной среде. Особо рельефно тонкая структура спектра поглощения выявляется в зонах 350-450, 550-600 и 650-750 нм. А вот регистрация по 4 производной позволяет надежно читать выявление особенностей гармоник тонкой структуры спектра практически на всем взятом для исследования диапазоне 300-900 нм. Постоянная проверка полученных решений была лейтмотивом нашей повседневной работы.

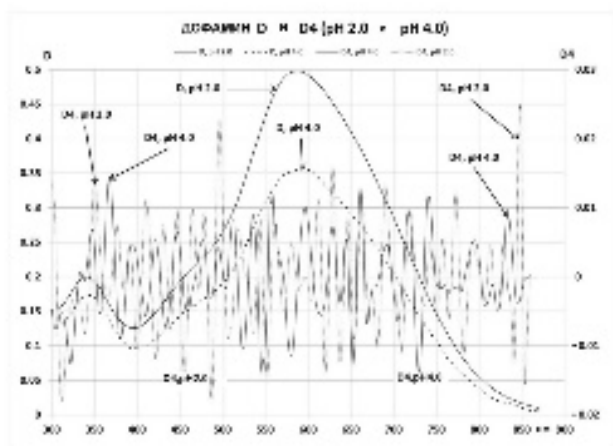


Рис.6 Характер изменения спектра поглощения дофамина и его четвертой производной в зависимости от увеличения кислотности среды в диапазоне 300-900 нм.

Для большей убедительности сделанных выше суждений мы провели далее сравнительные измерения в тех же областях ультрафиолетового, видимого и ближнего инфракрасного диапазонов спектра, но уже *в средах с возрастающей кислотностью*. С целью получить окончательную уверенность в справедливости сделанных первичных заключений мы исследовали характер дифференцирования *только* по четвертой производной (D^{IV}) в широком спектральном диапазоне на фоне изменения кислотности растворов от pH4.0 до pH2.0. Малоаметные флуктуации кривой спектра поглощения в областях 400-500 и 550-600 нм получили читаемое разрешение и явно видимое различие контуров четвертой производной спектра поглощения при разной кислотности анализируемых растворов (Рис.6). Уже этот факт намечал новые пути экспериментальных подходов в физиологической практике.

Из рассмотрения кривых следует заключение, во-первых, об убедительно большей информативности спектров кривых четвертой производной, а во-вторых, о выявлении специфичности структуры спектральных контуров, индуцированных изменением именно *кислотностью среды*. На кривой обычного спектра поглощения (D) дофамина вызываемые от действия кислотного фактора значимые изменения тонкой структуры практически не устанавливаются. (D, pH 4.0 и D, pH2.0).

Приведенные рисунки позволили с необходимой очевидностью показать выразительную тонкую структуру производных спектров высоких порядков и специфику изменения и смещения гармоник полос в этой структуре под влиянием внешних воздействий. Наглядный показ возникающих изменений был чрезвычайно важен как в чисто аналитической работе, так и при дальнейшей расшифровке специфичности причин этих возникновений и особенно при интерпретации их физиолого-функционального и, не исключено, клинического значения.

Материалы рис.6 согласуются с сделанным выше (рис.1) выводом для ультрафиолетовой области изменения спектра дофамина, иллюстрируя специфику характера изменения спектра поглощения и специфические особенности его четвертой производных при pH=2 в видимой области спектра при большом усилении. Данные этого рисунка также подчеркивают специфичность действия физико-химических свойств растворителей на конфигурацию структуры производных спектров дофамина и появление новых полос спектра. В этом случае аналитическое преимущество регистрации четвертой производ-

ной спектра поглощения дофамина в физиолого-биохимических работах неоспоримо (рис.6).

С целью получить окончательную уверенность в справедливости сделанных выше заключений мы провели дифференцирование только по восьмой производной (D^{VIII}) в широком спектральном диапазоне в трех разного рода растворителях (рис. 7).

Заключения, которые следуют из рассмотрения структуры спектров D^{VIII} , отмечают батхромный сдвиг контуров спектра дофамина соответственно в этаноле и в соляной кислоте. Увеличивается число гармоник (полос) в структуре спектра. Причем увеличение размаха кривой D^{VIII} в области 255-260-280 нм позволят допустить формирование комплекса новой структуры с большей оптической плотностью. Реальность такого допущения может быть усилена или опровергнута целенаправленными опытами.

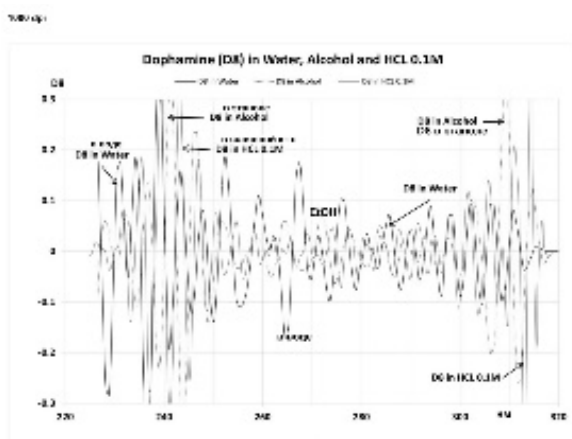


Рис. 7 Специфика действия растворителей на характер изменения восьмой производной спектра поглощения дофамина.

Учитывая плавный контур кривых дофамина с начала видимой области спектра (300-450 нм) и наличие в их гармониках явной структурированности меняющейся от рН среды (см. рис.6), мы провели регистрацию восьмой производной спектра поглощения дофамина в увеличенном масштабе, представленном на рис.8.

Из графиков хода кривых рис.8,а ниже и рис. 9 прежде всего следует значимая выраженность гармоник спектров как в контурах спектров D^{IV} , так и в контурах спектров D^{VIII} . Смещаемость контуров спектров по абсциссе и уровень выраженности их максимумов по ординате определяется знаком производной и кислотностью среды. Это явление никогда не видно в спектрах поглощения во взятой спектральной области. Несмотря на близкое число зарегистрированных полос, явно осуществляется сдвиг максимумов полос, определяемый, вероятно, более точным

расположением полос спектра восьмой спектра поглощения. Изменения в контурной структуре спектров также различны, но их физиолого-функциональное объяснение требует более глубокого и длительного исследования для установления их природы и функциональной направленности для организма.

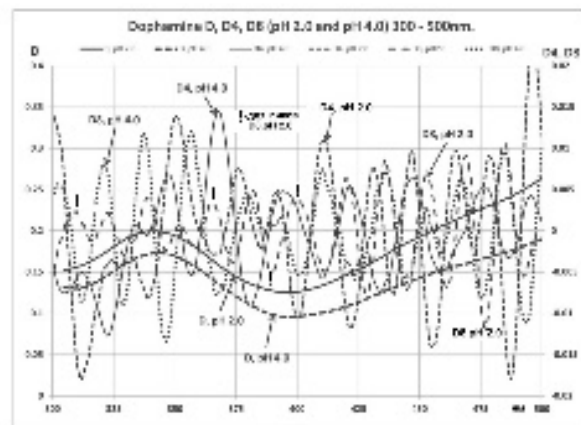


Рис.8 Динамика изменения спектров поглощения при изменении кислотности среды (D , рН 2.0; D , рН 4.0) и их четвертой ($D4$, рН 4.0 и $D4$, рН 2.0) и восьмой производных ($D8$, рН 4.0 и $D8$, рН 2.0).

Чтобы получить большую уверенность в справедливости сделанных выводов, мы провели дифференцирование спектральных кривых дофамина в видимой и ближней инфракрасной областях спектра спектра при рН=2.0.

(Рис.9) (300-500 нм). Из анализа кривых следует, что уже регистрация второй производной спектра поглощения выявляет характерные отличия кривой $D2$ от исходного спектра поглощения D . Особо рельефно тонкая структура спектра поглощения выявляется в зонах 390-450 и 550-600. А вот регистрация по 4 производной позволяет надежно читать гармоники тонкой структуры спектра на всем взятом диапазоне.

Учитывая плавный контур с почти незаметными изгибами кривой спектра дофамина в видимой (300-450 нм) и ближней инфракрасной (750-875 нм) мы провели регистрацию четвертой и восьмой производных его спектра в увеличенном масштабе, представленном на рис.8 и 9.

Из материалов рис.9 следует впервые полученная значимая выраженность гармоник спектров как в контурах кривых D^{IV} так и в контурах спектров D^{VIII} во взятой области спектра. Смещение контуров спектров по абсциссе и уровень выраженности их максимумов по ординате определяется порядком производной и кислотностью среды. Это практически никогда не видно на спектрах поглощения во взятой спектральной области. Несмотря на близкое число зарегистри-

рованных полос, явно выражен сдвиг максимумов полос, который определяется более точным расположением полос восьмой производной спектра поглощения.

Изменения в контурной структуре спектров D^{IV} и D^{VIII} также различны, но они требуют более глубокого и длительного исследования в клинике для установления их природы и функциональной значимости для организма.

Данные рис. 9 позволяют убедиться в специфичности действия изменения рН среды на выраженность и смещение полос спектра дофамина в видимой области спектра. Иными словами, рассматриваемый способ регистрации состояния дофамина позволяет выявлять специфичность действия экзогенного фактора. На кривой обычного спектра поглощения дофамина вызываемые от действия фактора изменения структуры практически невидимы.

Практически обнаруженные впервые изменения в ближней инфракрасной области спектра (750-875 нм) также отражают сложную структуру производных спектров, выразительность которой отсутствует на спектрах поглощения.

Приведенные данные позволяют убедиться в специфичности действия изменения рН среды на выраженность и смещение полос спектра дофамина в видимой области спектра. Иными словами, рассматриваемый в работе способ регистрации состояния дофамина выявляет специфичность действия экзогенного фактора. Обращаем внимание, что на кривой обычного спектра поглощения дофамина вызываемые от действия фактора изменения тонкой структуры спектра практически невидимы.

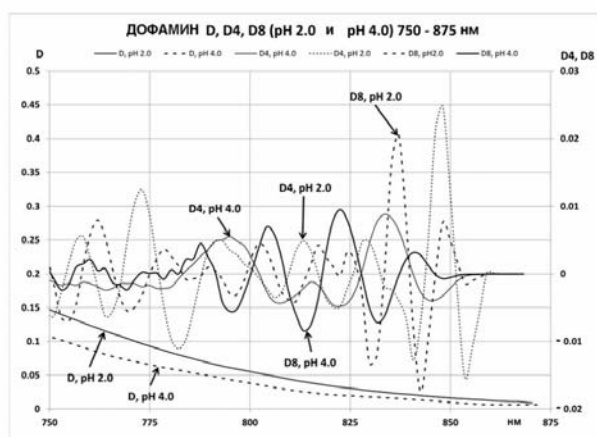


Рис.9 Динамика изменения спектров поглощения (D, pH 4.0 и D, pH 2.0), их четвертых (D4, pH 4.0; D4, pH 2.0) и восьмых производных (D8, pH 4.0; D8, pH 2.0) при изменении кислотности в ближнем инфракрасном диапазоне

Чтобы получить большую уверенность в справедливости сделанных заключений (особенно это касается скептиков в отношении аналитической ценности производных спектров для исследовательских работ и последующих заключений), мы провели далее дифференцирование спектральных кривых дофамина в ближней инфракрасной области спектра (Рис.9). При этом, как и ранее на предыдущем рис. 8 мы использовали системы растворителей различной кислотности.

Выводы о характере динамики хода кривых, вытекающие из анализа структуры спектров на рис.9, вполне совпадают с выводами о характере изменения производных кривых.

Имея многолетний опыт работы по производной спектрофотометрии в разных областях физико-химической биологии, авторы решили ограничить основной представляемый материал сравнительной иллюстрацией возможностей визуализации спектров дофамина по второй и четвертой производной. Наше решение определялось тем, что при разного рода воздействиях (плавных и экстремальных, например рН среды) выраженность структуры полос спектра может существенно изменяться, например, в видимой области спектра (Рис.3-6). Интерпретация этих изменений (отдельных полос) специфична от рода действующего фактора (эмоциональный стресс объекта исследования, температура, лекарственные препараты, растворители и т.д.).

Сделанный выше вывод 2 подкрепляется совокупными данными материала рис.3-6. Характер структуры спектра и выраженность размаха амплитуд или их смещения сопряжены также с природой взятого в опыт растворителя или животного объекта.

Таким образом, был решен второй, главный вопрос – экспериментальная целесообразность и высокая надежность применения четвертой и восьмой производных спектров дофамина, а также мелатонина в аналитической физиологической практике.

Описываемый подход подтвердили позитивные результаты при работе с нативной кровью и при определении состояния или следов крови, например, в моче, при отравлениях, а также при анализе критериев чистоты медицинских препаратов, отраженные в наших монографиях [11, 16, 17].

Список литературы

1. Гуляев Б.А., Ф.Ф. Литвин // Биофизика, 1970, т.15, с.670-680
2. Дубровкин И.М., Р.С. Сагдеев и сотр. // Заводск. лаб. !978, т.44, № 6, с.685-686
3. Дубровкин И.М., А.С. Соболев // Заводск. лаб. 1976, № 8, с.945-947.

4. Калер В.Л. и сотр. // Биоэнергетика и биологическая спектрофотометрия. М.:Наука. 1967,с.123-126
5. Кучер А. А. и сотр.// Заводск. лаб.1983,в.49. №10, с.11-13
6. Марьенко В.А., В.С. Сааков и сотр. // Известия АН МССР, сер. биол. хим.наук, 1972, № 4, с. 30-35.
7. Марьенко В.А., В.С. Сааков // Физиолог. растен. 1973, т.20.в.3.с.637-645
8. Рутман Г.И. и сотр.// Бюлл. ВИР им. Н.И.Вавилова, Л: 1976, т.63, с.70-79
9. Рутман Г.И. и сотр.//Труды ВИР,Л: 1976,т.57, с.130-147.
- 10.Сааков В.С. и сотр. // Спектроскопические методы в физиологии и биохимии. 1987. Л: Наука,1987, с.59-71.
11. Сааков В.С. и сотр. //Производная спектрофотометрия и спектроскопия ЭПР при решении эколого-биологических проблем.СПб: Изд-во «Технолит», 2010. 408 С.
- 12.Сааков В.С. и сотр. //Вопросы теоретической и клинической медицины. Ереван. 2018, т. 21, № 3(120), с. 52-55
- 13.. Сааков В.С., В.С. Шпотаковский //Методы комплекс. изучения фотосинтеза. ВИР им. Н.И. Вавилова, 1973, Л.,в.2,с. 280-299.
14. Энгельгардт В. А. // Итоги и перспективы использования радиоактивных изотопов в биохимии // Сессия АН СССР по мирному использованию атомной энергии 1-5 июля 1955 г. Пленарное заседание. М.: Изд-во АН СССР, 1955
15. Dymond E.G.// Proc.Cambridge Phil.Soc. 1924,v.22,p. 405-408
16. Saakov V.S., Drapkin V.Z., Krivchenko A.I. et al // Derivative Spectrophotometry and Elektron Spin Resonance for Ecological and Biological Questions. 2013. Wien-New York-London, Springer- Verlag. 357 P.
17. Saakov V.S. Krivchenko A.I. et al //Derivative Spectrophotometry and PAM-Fluorescence in Comparative Biochemistry. 2015 Springer Verl. (PH). Heidelberg- New York-Dordrecht-London.611P.

18. Talsky G. //Derivative Spectrophotometry/ Law and high orders. Weinheim: VCH Verlaggesellsch.GmbH,1994, 228 S.

Դոֆամինի և մելատոնինի յուրահատկությունների հայտնաբերումը բարձրակարգ սպեկտրոֆոտոմետրիայի միջոցով

Վ. Ս. Սահակով, Ս.Ա. Ազնաուրյան, Մ.Ռ. Թաթոյան, Ա.Ի. Կրիվչենկո, Գ.Ի. Ռուսոման, Յու.Վ. Սվիրյաև, Հ.Հ. Հովհաննիսյան

Հոդվածում ներկայացված են դոֆամինի և մելատոնինի ներդարադատուկի ածանցյալների կլանման սպեկտրի առանձնահատկությունների ուսումնասիրությունների արդյունքները: Ստացված են արդյունքներ, ըստ որի փոփոխվում է լայն սպեկտրալ դիսպակցիոն դոֆամինի համար թթվային միջավայրի, ինչպես նաև այլ լուծիչների ազդեցությամբ, բժշկական հետազոտական աշխատանքների ընթացքում:

Բանալի բառեր՝ մելատոնին, դոֆամին, սպեկտրոֆոտոմետրիա, բարձր սպեկտրի կլանում:

Specific features of dophamine and melatonin determination by means of high-order derivative spectrophotometry.

V.S. Saakov, S.A. Aznauryan, M.R. Tatoyan, A.I.

Krivchenko, G.I. Rutman, Y. V.Sviryaev, G.A.Oganesyan

The article presents the results of studying the peculiarities of derivative absorption spectra of high orders for dophamine neurosecurity and the sleep hormone melatonin in medical researches. The data on the influence of acidity conditions and other properties of solvents on the change of harmonic spectra in a wide spectral range for dophamine are obtained and submitted for scientific (research) consideration.

Keywords: melatonin, dophamine, spectrophotometry, absorption of high orders spectra.

Биоритмология и нарушения цикла бодрствования/сон

Бочкарев М.В.^{1,2}, Коростовцева Л.С.¹, Свиряев Ю.В.^{1,3}, Сааков В.С.³, Азнаурян В.А.⁴, Татоян М.Р.⁴, Оганесян Г.А.³

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

³ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН», Санкт-Петербург;

⁴Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван

Ключевые слова: цикл бодрствования/сна, освещенность, актиграфия, меланин, опрошеные

В третьем номере за 2017 год в журнале «Биосфера» была опубликована интересная аналитическая статья украинского исследователя, доктора географических наук, профессора Ю.Г.

Тютюнина «Исторические проблемы ноосферогенеза» [5]. Автор отмечает: «...наиболее серьезные препятствия на пути ноосферогенеза обусловлены в заложенном в человеческом подсоз-

нании инстинкте экологического индивидуализма. Его проявления должны сдерживаться человеческой культурой, но в современных исторических условиях тем его проявлениям, которые выражаются в безудержном росте потребления, парадоксальным образом способствует сама культура в форме массовой. Позитивных исторических альтернатив ноосфере (общепланетарном материальном воплощении сферы человеческого разума и духа (по В.И.Вернадскому) нет, однако она может быть реализована только при качественной и кардинальной трансформации процессов культурогенеза». Эти процессы на наш взгляд самым тесным образом связаны с процессами физического и психического здоровья человека. Важную роль при этом играют биоритмологические процессы. Существенная роль принадлежит проблеме достаточного, комфортного цикла «сон-бодрствование». Особую роль эта проблема приобретает по мере развития новых техногенных информационных процессов, при которых мощнейшие резервы человеческого мозга подвергаются большим испытаниям. Ритм сна-бодрствования состоит из чередующихся циклов сна и бодрствования. Естественное освещение запускает циркадианные ритмы и является основным фактором, синхронизирующим ритм сна-бодрствования с эндогенными и экзогенными ритмами [2].

Важную роль в регуляции цикла бодрствование/сон играет гормон мелатонин, который секретируется эпифизом и регулирует ритм сна-бодрствования. Его секреция ингибируется освещением. При уменьшении интенсивности освещения начинается секреция мелатонина и снижение температуры тела, повышение сонливости, с максимальным уровнем мелатонина во время сна [1] (Рисунок 1).

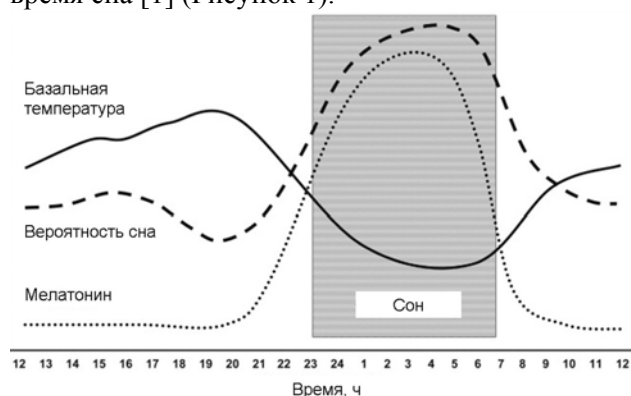


Рисунок 1. Изменения скорости секреции мелатонина и базальной температуры во время сна и бодрствования

Оценить соответствие экзогенных и эндогенных ритмов человека можно по фазе «захвата»,

измеренное временем между заходом солнца и регистрацией минимума температуры тела [34]. Длительное и интенсивное искусственное освещение среды обитания (спального помещения) после захода солнца, интенсивная физическая активность и поздний прием пищи могут смещать время засыпания и ритм температуры организма. Поздний отход ко сну и вечерний хронотип, ассоциированы с вредными привычками - злоупотреблением алкоголя, курением, неправильным питанием [35]. Десинхронизация ритмов является возможным фактором риска развития инсомнии, депрессии, сахарного диабета, метаболических нарушений и констипации [2-4, 6].

Нарушения ритма сна-бодрствования объединяют группу гетерогенных заболеваний, возникающих при несоответствии желаемого времени сна циркадианному ритму возможности сна: синдром задержки фазы сна-бодрствования, синдром опережения фазы сна-бодрствования, нерегулярный ритм сна-бодрствования, свободный ритм сна-бодрствования, нарушения фазы сна-бодрствования при сменной работе [30]. Основным симптом, возникающий при таком несоответствии – частые трудности засыпания, отмечают в России 18% лиц трудоспособного возраста [3]. В основе указанных нарушений лежит несоответствие биологических, социальных и поведенческих факторов. По мнению Т. Roennenberg [29] распространенность нарушений ритма сна-бодрствования составляет до 25% при несоответствии желаемого времени сна как минимум на ± 2 часа. Для оценки указанных выше изменений ритма сна-бодрствования наиболее точным является время начала секреции мелатонина и сопряженное с ней одновременное снижение температуры тела [27]. Общая оценка ритма проводится по опросникам в течение последнего месяца, а более точная - по ежедневной оценке при заполнении дневника сна-бодрствования и данным актиграфии.

Основные параметры ритма сна-бодрствования, получаемые по данным дневников и актиграфии включают в себя время нахождения в кровати, длительность засыпания, продолжительность сна, эффективность сна, время засыпания и пробуждения, хронотип, социальный джет-лаг (различие продолжительности сна в рабочие и нерабочие дни), стабильность ритма сна-бодрствования. Перспективная разработка методов влияния на ритм сна-бодрствования требует его правильной оценки, и оценки в динамике.

Лабораторная оценка ритма сна-бодрствования. Основным лабораторным маркером циркадианных ритмов является мелатонин. Время наступления секреции мелатонина при тусклом освещении - валидированный метод отражающий уровень мелатонина в плазме крови, используется для оценки циркадианных ритмов, определения времени повышения секреции мелатонина и оценки его смещения под действием различных факторов, как в клинике, так и в научных исследованиях [20, 23]. В практике наиболее часто используют сбор слюны для оценки содержания мелатонина, так как он высоко коррелирует ($r=0,93$) с уровнем в плазме крови [23]. Забор слюны для определения уровня мелатонина должен осуществляться в условиях тусклого освещения/сумрака (<10 Лк) с интервалом 30–60 мин с 18ч до времени отхода ко сну (в среднем 4-7 измерений). Уровень мелатонина выше 3 пг/мл является показателем начала секреции мелатонина. В норме секреция мелатонина начинается в интервале 19.30 - 22.00. Смещение этого времени на более ранние часы характерно для синдрома опережения фазы сна-бодрствования, а на поздние часы - для синдрома задержки фазы сна-бодрствования. Несмотря на жесткие условия сбора отбора проб для анализа на содержание мелатонина, возможно его выполнение в домашних условиях [12]. Время начала секреции мелатонина является более стабильным к внешним воздействиям, чем температура тела. Так, избыточное потребление быстроусвояемых углеводов и физическая активность приводят к смещению акрофазы температуры тела [22, 32]. Наиболее значимо на время начала секреции мелатонина влияет освещение и его интенсивность [25], поэтому сбор слюны и необходимо проводить при освещении менее 10 Лк. Терапевтическое применение яркого освещения перед временем начала секреции мелатонина позволяет сдвигать время засыпания более поздние часы, а в утренние часы способствует смещению ритма сна-бодрствования на более ранние часы, что может использоваться при адаптации к сменной работе, и при циркадианных нарушениях ритма сна-бодрствования [13].

Опросники. Наибольшее распространение для оценки ритма сон-бодрствования получил Мюнхенский опросник [36]. Он состоит из основного модуля, который требуется для определения хронотипа и нескольких дополнительных, включающих освещение, время затрачиваемое в пути на работу/учебу, прием субстанций (кофе, чай) и т. д. Кроме хронотипа, опросник позволяет определить продолжительность и эффективность сна в рабочие и выходные дни, а также время засыпания. Полный опросник включает

также сведения о приеме кофеиносодержащих напитков и длительность нахождения при естественном освещении. Существуют вариации опросника для детей, и для сменных рабочих. Опросник оценивает хронотип на основе середины между засыпанием и пробуждением в дни без работы/учебы, скорректированное на «пересып» из-за недосыпа, который люди накапливают в течение рабочей/учебной недели. Хронотип должен вычисляться только тогда, когда не используется будильник для пробуждения в выходной день. В качестве количественной меры оценки хронотипа используется время (в часах) наступления середины фазы сна (средненочное время) в выходные дни с поправкой на долг сна, накопленный в течение рабочей/учебной недели. Результаты показывают 7 вариантов хронотипа – от крайне до умеренно и слегка выраженных ранних и поздних хронотипов.

Данные о средненочном времени сна в выходной день достаточно точно коррелируют со временем начала секреции мелатонина [20] ($r = 0,68$, $p < 0,001$). Применение опросника открывает широкие возможности для оценки влияния социальных факторов, ограничивающих возможности для сна. Так, было показано, что каждый час разницы продолжительности сна в рабочие и нерабочие дни (явление получило название «социальный джет-лаг») приводит к повышению риска развития избыточной массы тела и ожирения на 33 % [29].

Инструментальные методы оценки сна и ритма сна-бодрствования.

Актиграфия. Актиграф представляет собой компактный прибор размером с наручные часы, который крепится на не доминантной руке. Актиграфы оценивают двигательную активность по данным 3-осевого акселерометра, и используют при этом различные алгоритмы обработки полученных данных, классифицирующих состояние как сон или бодрствование, а также одновременно позволяют оценить время нахождения в кровати, длительность засыпания и ночных пробуждений, продолжительность сна и стабильность цикла сна-бодрствования [15].

Актиграфия используется при подозрении на циркадианные нарушения ритма сна-бодрствования, при гиперсомнии, инсомнии и депрессии. Сравнение данных ритма сон-бодрствования по актиграфии со временем начала секреции мелатонина показало высокую точность сопряженности данных этого метода даже в группе лиц со свободным ритмом сна-бодрствования [11]. Актиграфия также используется как альтернативный метод оценки продолжительности сна, когда проведение полисомнографии невозможно у пациентов с синдромом обструктивного апноэ

во сне (СОАС), и у пожилых людей. Актиграфы, встроенные в холтеровские мониторы, позволяют более точно разделять периоды сна и бодрствования при оценке параметров состояния сердечно-сосудистой системы [31]. Большинство актиграфов имеют датчики освещения и позволяют оценить суточную динамику и влияние освещения на физиологические показатели в естественных условиях [7].

Минимальная продолжительность актиграфии - 3 дня, для оценки цикла сна-бодрствования - 7 дней [26] с обязательным включением выходных дней. На рисунке 2 представлены изменения ритма сна-бодрствования у обследуемого во время отпуска, в рабочие и выходные дни. С учетом того, что нет рекомендаций по анализу данных актиграфии от профессиональных сообществ, то этот анализ рекомендуется проводить специалисту с опытом работы.

Кроме стандартной оценки характеристик сна и бодрствования, используется и непараметрический анализ двигательной активности с актиграфа. Анализ осуществляется с помощью пакета «nparACT» в программе R [9]. Такой подход позволяет, во-первых, оценить показатели внутрисуточной вариативности (ВВ), во-вторых, междусуточной стабильности (МС), а также значения средних значений уровня активности за пять часов с наименьшей (L5), и десять часов с наибольшей активностью (M10), с расчетом относительной амплитуды ритма (ОА). Уровень ВВ оценивает фрагментацию ритма. Высокая величина ВВ говорит о наличии периодов дневного сна или повышении активности во время сна, поэтому он используется как надежный маркер нарушений сна, а снижение его значения ассоциируется с низким качеством сна [10, 19]. МС является индикатором высокой синхронизации с 24ч циклом освещения. Исследования показали снижение данного показателя с возрастом, при неврологических заболеваниях и сидячем образе жизни. Хорошо синхронизированный циркадианный ритм ассоциируется с меньшей фрагментацией, менее выраженной ночной активностью и лучшими когнитивными, поведенческими и эмоциональными показателями [15, 34].

При необходимости изучения стабильности цикла сон-бодрствование (например, при бессоннице и при сменной работе) может потребоваться более длительное наблюдение до двух недель и более. Наряду с актиграфией обследуемый обязательно заполняет каждый день дневник сна-бодрствования, в котором указывается время работы или учебы, время отхода ко сну, засыпания, ночные пробуждения, утреннее пробуж-

дение, дневной сон и время, когда пациент снимал прибор; дополнительно указывается - прием стимуляторов и снотворных препаратов. Использование субъективных данных из дневников сна не обязательно подразумевает более высокую точность аппаратных методов, но в совокупности эти данные позволяют разрешить разногласия между результатами [14].

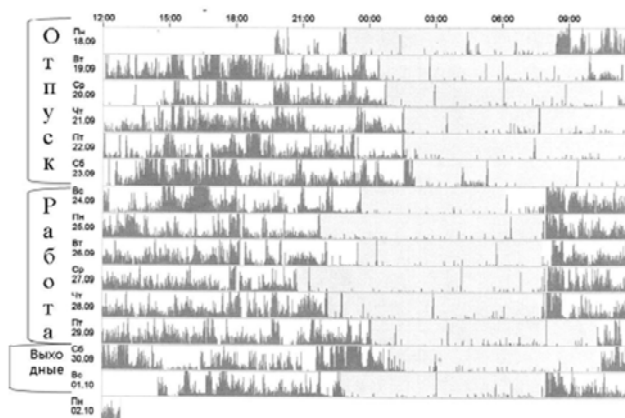


Рис. 2 Пример влияния дневной работы на ритм сна-бодрствования на актограмме записанной в течение 14 дней.

Активно используемые в повседневной жизни фитнес-трекеры также позволяют оценить уровень активности и показатели сна. Многие из них используют 3-осевые акселерометры, однако большинство исследований по их валидации было проведено на здоровых субъектах без нарушений сна и в сравнении с актиграфами, а не полисомнографией. Фитнес-трекеры не могут точно определить длительность засыпания, недооценивают ночные пробуждения и переоценивают продолжительность сна [21]. Отсутствие алгоритмов, подсказывающих, каким образом улучшить показатели сна, ограничивает самостоятельное использование фитнес-трекеров. Мониторинг температуры.

Изменения базальной температуры тела отражают изменения уровня мелатонина и этот подход используется при оценке ритма сна-бодрствования. Учитывая, что на практике проводить замеры базальной температуры затруднительно, можно использовать компактные беспроводные датчики температуры в течение длительного времени iButton [17, 18]. Точность показаний iButton составляет 0,125°C. Датчики закрепляются в подкожной области и на внутренней поверхности запястья и позволяют оценивать температуру кожи при значительных колебаниях окружающей среды - от -40° до +50° с точностью, достаточной для оценки суточной динамики, и при этом, не нарушая привычный

режим деятельности обследуемого. через определенные, заранее заданные промежутки времени датчик сохраняет полученную информацию в собственной памяти. Для одновременного мониторинга температуры на внутренней стороне запястья и активности, возможно прикрепление датчика на ремешок актиграфа (Рис. 3)



Рисунок 3. Актиграф и датчик температуры для мониторинга ритма сна-бодрствования.

Рассматривая проблему нарушений ритма сна-бодрствования, как наиболее выраженный из циркадианных ритмов, следует выделять два типа нарушений: эндогенные и экзогенные. К первым относятся синдромы позднего и раннего засыпания, синдром не 24-часового ритма бодрствование-сон, нарушение регулярности цикла бодрствование-сон. К экзогенному типу нарушений относятся нарушения цикла бодрствование-сон, связанные со сменной работой, синдром быстрой смены часовых поясов.

Исследования в области биоритмов, хронобиологии подготовили почву для разработки фундаментальных подходов коррекции нарушений ритма сна-бодрствования.

Список литературы

1. Анисимов В. Н. Мелатонин и его место в современной медицине. Рус. мед. журн. 2006. Т.14, №4. С.269-273.
2. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Свиричев Ю. В., Рагозин О.Н. Цикл сон – бодрствование. С.550-581. Хронобиология и хрономедицина: монография/ Коллектив авторов; под ред. С. М. Чибисова, С. И. Рапопорта, М. Л. Благоднарова. Москва: РУДН, 2018. 828 с.
3. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А. и соавт.. Социально-демографические аспекты инсомнии в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018. Т.118, №4. С.26-34.
4. Кот Т.Л., Бочкарев М.В., Никифорова Е.И. Фото-периодическая сезонность обострений и социальный статус больных с экзогенной и эндогенной депрессией, проживающих в северном регионе России. Вестн.

- Кыргызско-Российского Славянского университета. 2014. Т.14, №4. С.110-112.
5. Тютюнник Ю. Г. Исторические проблемы ноосферогенеза. Биосфера. 2017. Т. 9. №. 3. С 205-213.
6. Шемеровский, К. А. Хрономедицинские аспекты проблемы констипации Клини. патофизиология. 2016. №2. С.126-131.
7. Ancoli-Israel S., Cole R., Alessi C., et. al. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. Sleep. 2003. Vol. 26, №. 3. P. 342-392.
8. Ashoff J., Gerecht U., Wever R. Desynchronization of human circadian rhythms. The Jpn J. Physiol. 1967. Vol. 17(4). P.450-457.
9. Blume C., Santhi N., Schabus M. 'nparACT' package for R: A free software tool for the non-parametric analysis of actigraphy data. MethodsX. 2016. №3. P. 430-435.
10. Bromundt V., Koster M., Georgiev-Kill A., et al. Sleep-wake cycles and cognitive functioning in schizophrenia. Br. J. Psychiatry. 2011. Vol.198, №4. P.269-76.
11. Burgess H.J., Eastman C.I. The dim light melatonin onset following fixed and free sleep schedules. J. Sleep Res. 2005. Vol. 14, №3. P.229-237.
12. Burgess H.J., Wyatt J.K., Park M., et al. Home circadian phase assessments with measures of compliance yield accurate dim light melatonin onsets. Sleep. 2015. Vol. 38, №6. P.889-897.
13. Burgess H. J., Sharkey K.M., Eastman C.I. Bright light, dark and melatonin can promote circadian adaptation in night shift workers. Sleep Med. Rev. 2002. Vol. 6, №5. P.407-420.
14. Carney C. E., Buysse D. J., Ancoli-Israel S., et al. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring.// Sleep. 2012. Vol.35, № 2. P. 287-302.
15. Carvalho-Bos SS, Riemersma-van der Lek RF, Waterhouse J, Reilly T, Van Someren EJ. Strong association of the rest-activity rhythm with well-being in demented elderly women // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2007. Vol.15, №2. P.92-100.
16. Chesson Jr. M.D., Coleman M.D., Lee-Chiong M.D. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007.// Sleep. 2007. Vol.30, №4. P. 519-529.
17. Cuesta M., Boudreau P., Cermakian N., Boivin D.B. Skin temperature rhythms in humans respond to changes in the timing of sleep and light// Journal of biological rhythms. 2017. Vol.32, №3. P.257-273.
18. Hasselberg M.J., McMahon J., Parker K. The validity, reliability, and utility of the iButton® for measurement of body temperature circadian rhythms in sleep/wake research. Sleep Med. 2013. Vol.14, № 1. P. 5-11.
19. Huang Y.L., Liu R.Y., Wang Q.S., et.al. Age-associated difference in circadian sleep-wake and rest-activity. Physiol Behav. 2002. Vol. 76 (4-5). P.597-603.
20. Kantermann T., Sung H., Burgess H. J. Comparing the morningness-eveningness questionnaire and munich chronotype questionnaire to the dim light melatonin onset. J. Biol. Rhythms. 2015. Vol. 30, №5. P. 449-453.
21. Kollaa B.P., Mansukhanic D., Mansukhanian M.P. Consumer sleep tracking devices: a review of

mechanisms, validity and utility. Expert Review of Medical Devices. 2016. Vol. 13, №5. P. 497–506.

22. Kräuchi K., Cajochen C., Werth E., Wirz-Justice A. Alteration of internal circadian phase relationships after morning versus evening carbohydrate- rich meals in humans. J Biol. Rhythms. 2002. Vol. 17, №4. P.364-376

23. Leibenluft E., Feldman-Naim S., Turner E.H., et al. Salivary and plasma measures of dim light melatonin onset (DLMO) in patients with rapid cycling bipolar disorder. Biol. psychiatry.1996. Vol.40, №8. P. 731-735.

24. Lewy A. J., Sack R. L. The dim light melatonin onset as a marker for circadian phase position. Chronobiol. Int. 1989. Vol. 6, №1. P.93-102.

25. Lewy A. J., Sack R. A., Singer C. L. Assessment and treatment of chronobiologic disorders using plasma melatonin levels and bright light exposure: the clock-gate model and the phase response curve. Psychopharmacology bulletin. 1984. Vol.20(3). P.561-565.

26. Littner M., Kushida C.A., Anderson W.M., et. al. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. Sleep.2003. Vol. 26, №3. P.337-341.

27. Pandi-Perumal S.R., Smits M., Spence W., et al. Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2007. Vol.31, №1. P.1-11.

28. Roenneberg T., Mellow M. The circadian clock and human health. Curr. biol. 2016. T. 26, №. 10. P. R432-R443.

29. Roenneberg T., Allebrandt K.V., Mellow M., Vetter C. Social jetlag and obesity. Curr. Biol. 2012. Vol. 22(10). P. 939-943.

30. The International classification of sleep disorders [Diagnostic and coding manual]. American Academy of Sleep Medicine. U.S.A.: Darien. 2014.

31. Tomskikh A.S., Bochkarev M.V., Yakushenko E.S., et al. Actigraphy in Holter Monitoring for Assessment of Sleep Parameters and Periods. Biomed. Eng. 2017. Vol.51, №2. P.128-132.

32. Weinert D., Waterhouse J. The circadian rhythm of core temperature: effects of physical activity and aging. Physiol. Behav. 2007. Vol.90 (2-3). P.246-256.

33. Weitzman E. D., Moline M.L., Czeisler C.A., Zimmerman J. C. Chronobiology of aging: temperature,

sleep-wake rhythms and entrainment. Neurobiology of Aging. 1982. Vol. 3(4). P. 299-309.

34. Witting W., Kwa I.H., Eikelenboom P., et al. Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. Biol. Psychiatry. 1990 Vol.27. P.563–72.

35. Wittmann M., Paulus M., Roenneberg T. Decreased psychological well-being in late ‘chronotypes’ is mediated by smoking and alcohol consumption. Subst. Use Misuse. 2010. Vol. 45(1-2). P.15-30.

36. Zavada A., Gordijn M. C., Beersma D. G., et al. Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne - Östberg's morningness-eveningness score. Chronobiol. Int. 2005. Vol. 22, №2. P. 267-278.

Կենսառիթմաբանություն և քնի/առույգության փուլերի խանգարումներ

Բոչկարև Մ.Վ., Կորոստովցևա Լ.Ս., Սվիրյաև Յու.Վ., Սահակով Վ.Ս., Ազնաուրյան Վ. Ա., Թաթոյան Մ.Ռ., Հովհաննիսյան Հ.Հ.

Քնի և առույգության փուլն իրենից նաերկայացնում է մարդու օրգանիզմի հիմնական կենսաբանական ռիթմը: Հոդվածում նկարագրվում են քնի և առույգության ռիթմի գնահատման մեթոդները՝ սուբյեկտիվ (բանավոր հարցման միջոցով), գործիքային (ակտիգրաֆիա) և լաբորատոր (մելանինի արտազատման սկիզբը մթության մեջ): Բերված են տարբեր հետազոտական մեթոդների կիրառման օրինակներ:

Բանալի բառեր՝ քնի/առույգության փուլ, լուսավորություն, ակտիգրաֆիա, մելանին, հարցվածներ:

Methods for Evaluation of the Sleep-Wake Rhythm

M.V. Bochkarev, L.S. Korostovtseva, Yu.V. Sviryaev, V.S.Saakov, V.A. Aznauryan, M.R. Tatoyan, G.A. Oganessian.

The sleep-wake rhythm is the main biological rhythm in the human body. The main methods for evaluation of the sleep-wake rhythm described in the article: subjective as questionnaires, instrumental - actigraphy, and laboratory dim light melatonin onset. Examples for application of these methods in various studies are presented.

Keywords: sleep-wake rhythm, light, actigraphy, melatonin, questionnaires

Показатели секреторного иммунитета ротовой жидкости (обзор литературы)

Азатян В.Ю.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра терапевтической стоматологии

Ключевые слова: цитокины, ротовая жидкость, воспалительные заболевания пародонта, инфекции

Патогенетическая общность многих общесоматических процессов и воспалительных заболеваний полости рта обусловлена развитием единых для всего организма механизмов клеточного повреждения и модификации тканей структур с обретением ими аутоантигенных свойств. Ведущую роль в возникновении этих изменений играют сбои и дисфункции цитокиновой регуляции иммунобиологических процессов. В основе хронизации любого воспалительного процесса лежат взаимосвязи состояний пародонта с провоспалительными свойствами и с противовоспалительной активностью. В связи с этим несомненный интерес для стоматологов представляет углубленное изучение неспецифических детоксицирующих систем полости рта у больных с различными соматическими заболеваниями для уточнения генеза поражения воспалительных заболеваний полости рта и общего патогенетического механизма в целом [6].

В последние годы открытие цитокинов и изучение их роли в патогенезе широкого круга заболеваний определили приоритеты их исследования при различной патологии, в том числе при инфекционных заболеваниях. В клинической практике исследование цитокинового статуса позволяет оценить характер течения процесса и прогнозировать исход заболевания при многих инфекциях, объективно оценить эффективность терапии, особенно в случаях применения иммуномодулирующих и иммунокорректирующих средств. Цитокины также отражают индивидуальную первичную реакцию на этиотропный агент [8,10,13].

Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма, они вовлечены фактически в каждое звено иммунитета [17]. Для цитокинов характерен сложный сетевой характер функционирования, при котором продукция одного из них влияет на образование или проявление активности ряда других. В связи с этими особенностями биосинтеза и регуляции цитокинов они не всегда определяются в циркулирующей крови. Диагностическая значимость оценки уровня цитокинов заключается в констатации самого факта его

повышения или понижения у данного больного с конкретным заболеванием, причем для оценки тяжести и прогнозирования течения заболевания целесообразно определять концентрацию как про-, так и противовоспалительных цитокинов в динамике развития патологии. Кроме исследования содержания цитокинов в сыворотке крови и других биологических жидкостях (слюна, моча, бронхоальвеолярная жидкость, конденсат выдыхаемого воздуха, жидкость пародонтального кармана, слезная и стекловидная жидкость, синовиальная жидкость и др.), дополнительную информацию получают при изучении способности клеток к продукции цитокинов [13].

Как известно, в обеспечении мукозального иммунитета ротовой полости важное значение имеет слюна или РЖ (нестимулированная смешанная слюна), содержащая большое количество веществ, обладающих антимикробным действием: лизоцим, лактоферрин, иммуноглобулины, антимикробные пептиды и другие активные вещества [2,3,4,32]. Содержащиеся в слюне иммуноглобулины, в особенности sIgA, препятствуют адгезии микроорганизмов, лизоцим разрушает стенки бактерий, а лактоферрин лишает бактерии железа [3,14]. Кроме того, в слюне содержатся компоненты комплемента и цитокины.

Исследование слюны является ценным неинвазивным методом оценки общего состояния организма и, в особенности, органов полости рта. Сбор слюны удобен и прост, он безболезнен, риск заражения медицинского персонала значительно меньше, чем при работе с кровью, а содержание некоторых веществ в слюне (например, гормонов, антител, лекарств и т.д.) отражает их концентрацию в крови [18]. Современные технологии исследования белков в биологических средах позволяют определять уровни различных иммунных показателей и их биологическую активность в слюне и других секретах, содержащих изучаемые белки в минимальных концентрациях [27].

Болезни пародонта характеризуются широкой распространенностью, тяжестью течения, негативным влиянием на здоровье человека и качество его жизни. Несмотря на определенные достижения в разработке методов профилактики

и лечения данного заболевания, в настоящее время еще существует проблема в поиске объективных способов диагностики пародонтита, оценки активности процесса и прогноза прогрессирования заболевания. В частности, традиционное инструментальное исследование состояния пародонта не дает возможности выявлять восприимчивых к данной патологии лиц или осуществлять диагностику на ранних этапах ее формирования [12,32].

При воспалительных заболеваниях пародонта (ВЗП) в результате снижения интенсивности апоптоза количество фагоцитов увеличивается. Активированные нейтрофилы секретируют ряд цитокинов, которые, в свою очередь, обеспечивают пролонгацию клеточного ответа на патоген. При хроническом генерализованном пародонтите (ХГП) между про- и противовоспалительными цитокинами формируется дисбаланс. Провоспалительные цитокины занимают центральное место в патогенезе ВЗП. Цитокины после инициации воспалительного процесса в пародонте в дальнейшем поддерживают активацию клеток, ответственных за их синтез, запускают резорбцию альвеолярной кости [15].

Развитие воспалительных заболеваний определяется состоянием цитокиновой регуляции [11,19,25]. Большинство как про-, так и противовоспалительных цитокинов (такие как IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ) присутствуют не только в периферической крови, но и в слюне [7,29]. Источниками их продукции являются как встроенные в эпителий слизистых оболочек лимфоциты и макрофаги, так и эпителиальные клетки слизистых оболочек и самих слюнных желез. Другим источником цитокинов в слюне может быть их трансудация из сыворотки крови. Однако многими исследователями отмечено, что содержание цитокинов в слюне не коррелирует с их уровнем в крови, что косвенно указывает на их местный синтез [27].

В литературе имеется достаточное количество работ, подтверждающих представления о том, что развитие хронического пародонтита сопровождается нарушением локальных иммунных механизмов [2,4,12,33]. Так, по данным Полушиной Л.Г. и Светлаковой Е.Н. (2017) [12] это проявляется дисбалансом продукции цитокинов, прежде всего – активацией продукции IL-4. Авторы считают, что данный цитокин реализует свои патогенетические (иммуноопосредованная деструкция тканей) и протективные (стимуляция противомикробного иммунитета) эффекты при пародонтите. Их соотношение определяет, скорее всего, скорость прогрессирования и развитие осложнений заболевания. Определение содержа-

ния IL-4 в РЖ может рассматриваться как потенциальный инструмент лабораторной диагностики заболеваний тканей пародонта в качестве маркера активности патологического процесса.

Волкова М.Н., Янченко В.В. (2011) [5] определяли уровни цитокинов IL-1 β , IFN γ , IL-2 в РЖ пациентов со здоровым периодонтом и в группах пациентов с гингивитом и хроническим генерализованным периодонтитом (ХГП), а также изучали влияние периодонтальной терапии на уровни этих цитокинов в слюне пациентов с ХГП. Было установлено, что концентрации IL-1 β в образцах слюны пациентов с ХГП были значительно выше, чем у здоровых. Найдена корреляция между уровнем IL-1 β в слюне пациентов с ХГП и глубиной периодонтального кармана, потерей прикрепления, индексом SBI. Было определено статистически значимое снижение уровня IL-1 β в РЖ пациентов ХГП после периодонтальной терапии. Данные результаты указывают на то, что уровень IL-1 β в слюне может быть использован в качестве биомаркера воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта.

В литературе имеется огромное число исследований, посвященных изучению цитокинового статуса, играющего ключевую роль в патогенезе пародонтита, но их результаты отличаются крайней противоречивостью [16,22,23,30], что затрудняет применение полученных результатов в дальнейших изысканиях и их внедрение в клиническую практику.

Состав слюны претерпевает изменения с возрастом: у пожилых людей синтезируется меньше белка и α -амилазы, чем у людей молодого возраста, что определяет соответствующие отличия слюны данных возрастных групп [14,31].

В последние годы феномен иммунного старения объясняют нарушением баланса между системами, обеспечивающими процесс воспаления системами, препятствующими воспалительным реакциям в организме, что в конечном итоге приводит к развитию вялого хронического воспалительного состояния, так называемого «воспалительного старения». Этот процесс проявляется с возрастом повышением концентрации в сыворотке крови различных провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-15) и других маркеров воспаления, таких как факторы коагуляции [21,28].

Развивающиеся с возрастом изменения иммунной системы приводят к дисбалансу между провоспалительными и противовоспалительными процессами, развитию такого состояния как иммунное старение (immunesenescence), что в конечном итоге приводит к увеличению частоты

различных инфекционных и аутоиммунных заболеваний [1,9,26]. При этом наименее исследованным аспектом иммунного старения на сегодня остается состояние мукозоассоциированной лимфоидной ткани – периферического отдела иммунной системы, обеспечивающего защиту слизистых оболочек от патогенов [20,24].

Таким образом, данные исследования помогут выработать тактику введения предупредительных методов диагностики и профилактики заболеваний пародонта, являющаяся основой для составления индивидуального плана лечения и определения последовательности проведения лечебно-профилактических мероприятий, экономии значительных материальных затрат со стороны пациентов и временных затрат со стороны специалистов.

Список литературы

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. – СПб. : Наука, 2008. – 481с.
2. Базарный В.В., Ваневская Е.А., Полушина Л.Г., Мандра Ю.В., Цвиренко С.В. Характеристика секреторного иммунитета при герпетическом стоматите // Клиническая лабораторная диагностика, 2013. № 9. С. 72.
3. Базарный В.В., Журавлев В.П., Мандра Ю.В., Николаева А.А., Ваневская Е.А., Полушина Л.Г. Лактоферрин в ротовой жидкости пациентов с герпесвирусной инфекцией // Вестник Уральской медицинской академической науки, 2014. № 1. С. 48-49.
4. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Ваневская Е.А. Иммунологический анализ ротовой жидкости как потенциальный диагностический инструмент // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8 (17), № 3. С. 769-771.
5. Волкова М.Н., Янченко В.В. Исследование интерлейкина 1 β , интерферона γ , интерлейкина 2 в ротовой жидкости пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом, хроническим гингивитом и периодонтально здоровых. Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10. № 4. С. 46–51.
6. Исамулаева А.З., Спицына А.В., Магомедов Ш.Ш., Шатуева С.З., Исамулаева А.И. Значимость цитокиновой регуляции в патогенезе заболеваний полости рта. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6.
7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. –СПб : Издательство Фолиант, 2008. – 552 с.
8. Кириллова Т.В. Показатели цитокинового профиля у больных лимфомами // БМИК. — 2013. — № 3. — С. 525.
9. Малышев М.Е., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Показатели секреторного иммунитета слюны у пациентов с различными заболеваниями слюнных желез. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье", 2015, № 1, с. 40-47.
10. Меркоданова Ю.А., Утц И.А. Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2011. — № 4. — С. 901-904.
11. Островская Л. Ю., Захарова Н. Б., Могила А. П., Катханова Л. С., Акулова Э. В., Попыхова Э. Б. Изменение баланса цитокинов в десневой жидкости при заболеваниях пародонта и его значение для прогнозирования регенераторных нарушений в тканях пародонта. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (3): 435–440.
12. Полушина Л.Г., Светлакова Е.Н., Семенцова Е.А., Мандра Ю.В., Базарный В.В. Клинико-патогенетическое значение некоторых цитокинов при пародонтите. Медицинская иммунология. 2017, Т. 19, № 6, стр. 803-806.
13. Притулина Ю.Г., Криворучко И.В., Шенцова В.В., Филь Г.В., Астапченко Д.С., Сахарова Л.А. Практическая значимость анализа цитокинового профиля при ряде инфекционных заболеваний. Актуальная инфектология. 2014. № 1 (2). – С. 40-44.
14. Тарасенко Л.М., Непорада К.С. Биохимия полости рта. – Полтава : издательство «Полтава», 2008. – 70 с.
15. Тебloeва Л.М., Гусева О.А., Хайдуков С.В. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови и цитокиновый профиль при пародонтите // Медицинская иммунология. 2014. № 3. С. 257-264.
16. AlMoharib H.S., Mubarak A.A., Rowis R.A., Geervarghese A., Preethanath R.S. Oral Fluid Based Biomarkers in Periodontal Disease: Part 1. Saliva. J. Int. Oral Health, 2014, no. 6 (4), pp. 95-103.
17. Belz G.T. Regulating inflammatory diseases. Life in the balance: killer T-cell self control fends off lethal influenza? // Immunology and Cell Biology. — 2009. — № 87. — P. 364-365.
18. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2003. – Vol. 67, Suppl. 1. – S. 69-76.
19. Buduneli N, Kinane DF. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. J Clin Periodontol 2011; 38: 85–105.
20. Candore G., Colonna-Romano G., Lio D., Caruso C. Immunological and Immunogenetic markers of successful and unsuccessful ageing // Advances in Cell Aging and Gerontology. – 2003. – N 13. – P. 29-45.
21. Caruso C., Buffa S., Candore G., Colonna Romano G., Dunn-Walters D., Kipling D., Pawelec G. Mechanisms of immunosenescence // Immunity & Ageing. – 2009. – N 6. – P. 10-18.
22. de Campos B.O., Fischer R.G., Gustafsson A., Figueredo C.M. Effectiveness of non-surgical treatment to reduce il-18 levels in the gingival crevicular fluid of patients with periodontal disease. J. Braz. Dent., 2012, no. 23 (4), pp. 428-432.
23. Ertugrul A.S., Sahin H., Dikilitas A., Alpaslan N., Bozoglan A. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1 β and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis. J. Periodontal Res., 2013, no. 48 (1), pp. 44-51.

24. Franceschi C., Bonafè M., Valensin S., Olivieri F., De Luca M., Ottaviani E., De Benedictis G. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence // Ann NY Acad Sci. – 2000. – N 908. – P. 244-254.

25. Hasturk H, Kantarci A, VanDyke TE. Oral in inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage. Front Immun 2012; 3: 118.

26. Howcroft T.K., Campisi J., Louis G.B., Smith M.T., Wise B., Wyss-Coray T., Augustine A.D., McElhaney J.E., Kohanski R., Sierra F. The role of inflammation in age-related disease // Aging (Albany NY). – 2013. – Vol. 5, N 1. – P. 84-93.

27. Kaufman E., Lamster I.B. Analysis of saliva for periodontal diagnosis – a review // J Clin Periodontol. – 2000. – Vol. 27. – P. 453-465.

28. Krabbe K.S., Pedersen M., Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly // Exp. Gerontol. – 2004. – № 39. – P. 687-699

29. Lee Y.H., Wong D.T. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases // Am J Dent. – 2009. – Vol. 22. – P. 241-248.

30. Maney P., Leigh J. Interleukin polymorphisms in aggressive periodontitis: a literature review. J. Indian Soc. Periodontol., 2015, no. 19 (2), pp. 131-141.

31. Taba M. Jr, Kinney J., Kim A.S., Giannobile W.V. Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases // Dent Clin North Am. – 2005. – Vol. 49. – P. 551-571.

32. Taylor J. Protein biomarkers of periodontitis in saliva. ISRN Inflamm., 2014, p.18.

33. Yoshizawa J.M., Schafer C.A., Schafer J.J., Farrell J.J., Paster B.J., Wong D.T. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. Clin. Microbiol., 2013, no. 26 (4), pp. 781-791.

Բերանային հեղուկի արտազատիչ իմունիտետի ցուցանիշները (գրականության ամփոփում)

Ազատյան Վ.Յու.

Մ. Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարան, թերապևտիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն

Այսպիսով, հետազոտման տվյալները կօգնեն մշակել պարօրոնտի հիվանդությունների ախտորոշման և կանխարգելիչ մեթոդների մարտավարությունը, որը հիմք է հանդիսանում անհատական բուժման պլանի մշակման և բուժ-կանխարգելիչ միջոցառումների անցկացման հաջորդականության, ինչպես նաև հիվանդի կողմից նյութական ծախսերի և մասնագետների ժամանակի զգալի տնտեսման համար:

Բանալի բառեր՝ ցիտոկիններ, բերանային հեղուկ, պարօրոնտի բորբոքային հիվանդություններ, ինֆեկցիաներ

Indicators of Secretory Immunity of the Oral Fluid (literature review)

Azatyany V.Yu.

Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Department of Therapeutic Stomatology

Thus, these studies will help develop tactics for the introduction of preventive methods for the diagnosis and prevention of periodontal disease, which is the basis for drawing up an individual treatment plan and determining the sequence of therapeutic and preventive measures, saving significant material costs on the part of patients and time costs on the part of specialists.

Keywords: cytokines, oral fluid, inflammatory periodontal diseases, infections.

Состав микробных ассоциаций полости зубов

Хачатрян Ж.Р.

Стоматологическая клиника «Пайл-дент», г.Ереван

Ключевые слова: пульпит, периодонтит, мукозит, микрофлора, грибковые ассоциации, эндодонтия

Несмотря на проведение профилактических осмотров и на достигнутые успехи в терапевтической стоматологии, многие вопросы все еще остаются открытыми (1,2). В частности процент обращаемости по поводу осложненных форм кариеса зубов не имеет тенденции к снижению (3). Причинами этого во многом являются неадекватная диагностика осложненного кариеса и

проводимые впоследствии соответствующие лечебные мероприятия (6). Использование даже на современном уровне всех этапов эндодонтического лечения, во многом может быть безуспешным, что связано с отсутствием определения качественного и количественного состава микрофлоры, зачастую находящейся в латентном сос-

тоянии в дентинных канальцах и в периапикальных тканях.

В течении последних лет стали уделять большее внимание составу микрофлоры полости зуба, так как несмотря на использование арсенала современных антисептических средств и пломбировочных материалов эндодонтического направления, результаты лечения во многом не отвечают истинной картине патологического процесса и могут привести к более пагубным последствиям, приводящим к финишному лечению – удалению зуба (7,8).

Определен качественный состав микрофлоры, находящейся в тканях пораженного зуба, а именно: стрептококки – 36,5%, стафилококки – 28%, ацидофильные палочки – 16%, дифтероиды 0 9%.

Преобладают в основном два вида ассоциаций: стрептококк и стафилококк – ацидофильная палочка. Литературные данные о присутствии в полости пораженного зуба дрожжеподобных грибов скудны.

Немногочисленные данные о связи в микробных ассоциациях слизистой оболочки полости рта и полости зуба, в том числе и грибковых поражениях дают повод для более углубленного исследования гомеостаза (5,11).

Изучение процентного соотношения грибов *Candida* в микробных ассоциациях, учитывая их синергичное влияние на течение смешанной инфекции можно объяснить вирулентностью патогенной микрофлоры. Интерпретация данного положения дает возможность во многом выявить более тяжелое клиническое течение различных нозологических форм, протекающих в полости рта.

Длительное течение выявленных патологий, протекающих в полости рта из-за симбиотических действий различных патогенных факторов, возможно связать с микотической активностью слизистой оболочки полости рта, возрастных аспектов, патологии пародонта, общих заболеваний органов и систем целостного организма.

Известно, что частота встречаемости различных видов микроорганизмов: стафилококки, стрептококки, лактобактерии, кишечные палочки, ацидофильная палочка, грибы рода *Candida* и другие, и изменения их количества в зависимости от топографических особенностей полости рта, вторичной адентии, ношения протезов, различных включений в норму и патологии требуют разработки новых методов диагностики и лечения (9,10,12).

Учитывая роль микробных ассоциаций в возникновении и длительности течения различных заболеваний, протекающих в полости рта, в том

числе и одонтогенного характера и выявление их инициальных факторов во взаимосвязи требует уделения особого внимания при выявлении кандидоза и дисбактериоза полости рта.

В последние годы рядом исследований (4) доказано, что различные штаммы бактерий способны к организации ассоциаций для совместного выживания.

При этом образуются биологические пленки, которые находятся на поверхности слизистых оболочек, патологических зубодесневых карманов, в кариозных полостях и корневых каналах (13,14).

Микробы и грибки, обитающие в полости рта, находятся в сложных экологических взаимоотношениях (15).

Под воздействием различных факторов, гомеостаз ротовой полости может изменяться и привести к дисбактериозу.

Необходимость более глубокого экологического подхода к изучению микробных ассоциаций в биосубстратах позволит обнаружить сочетания различных микробов, в том числе условно-патогенных и сапрофитов (16). Учитывая, что микробиоценоз в норме и патологии представлен вирусами, грибами, бактериями и различными формами микроорганизмов, это в свою очередь требует более углубленного изучения патологических процессов для разработки в последующем новых средств и методик лечения, отражающих сущность патофизиологических процессов, протекающих в ротовой полости (17,18).

Однако, эффективность лечебных мероприятий снижается при воспалительных процессах, ассоциированных с дрожжевыми грибами рода *Candida* (17).

Чаще всего слизистая оболочка при мукозитах связана с неадекватным выбором антибактериальной терапии, которая в последствии приводит к развитию дисбактериоза и иммуносупрессивным ситуациям различного генеза. Доказано, что многие антибиотики и широко используемые препараты, включающие в себя химические компоненты для обработки слизистой оболочки полости рта и зубов, действуют негативно на механизмы иммунной защиты и приводят к гиперергическому состоянию всего организма, связанному с микотическим процессом (19,20,21).

Случаи изучения основных механизмов развития кандидозо-ассоциированных процессов в современной литературе единичны. Исследования в этом направлении, в частности результаты современных микологических и молекулярных методов, открывают перспективы совершенствования методик диагностики, лечения и разработки алгоритмов при применении новых препара-

тов фунгицидного (противогрибкового) действия.

Приоритетным, на наш взгляд, может явиться внедрение новых антибиотиков – триазоловых производных (Флюконазол, вориконазол) и производных тербинофина – Ламизил.

Обоснование применения фунгицидных препаратов при кандидозе ротовой полости и осложненных форм кариеса зубов (пульпиты, периодонтиты) с использованием широкого спектра исследований (иммунологических, микологических, молекулярно-биологических и других) в доступной литературе мы не обнаружили.

Данные исследования могут открыть и объяснить многие этиологические факторы по проблеме борьбы с грибковыми поражениями, которые актуальны для современной стоматологии, учитывая высокую частоту иммунодефицитных ситуаций и соответственно необходимость поиска более оптимальных и информативных методов диагностики и лечения.

Выше сказанное диктует необходимость проведения дифференциально-диагностических и клиничко-лабораторных исследований у пациентов с признаками кандидоза стоматологического профиля.

Для определения видовой идентификации дрожжевых грибов необходима разработка экспресс диагностики кандидоза при воспалительных процессах в полости рта и полости зубов.

Отдельным звеном в этой цепи, влияющей на прогноз эндодонтического лечения, являются внутри и внекорневые факторы. Успехи эндодонтического лечения можно связать с использованием современных инструментальных и лекарственных препаратов. При тщательной очистке, формировании и obturации системы корневых каналов, возможно достигнуть положительных результатов и ремиссии на длительное время. Но при анализе результатов по данным литературы отмечено, что рецидивы отмечаются даже в идеально леченных obturированных корневых каналах (21,22).

Механизм действия широко используемых препаратов не вполне изучен при эндодонтических вмешательствах. Учитывая, что невозможно проведение абсолютной стерилизации системы дентинных канальцев, т.е. стоит вопрос о постоянно текущем воспалительном процессе, а также устойчивости некоторых микроорганизмов микрофлоры и некоторых видов грибка рода *Candida* и *E.Faecalis* и др. В составе микробных ассоциаций.

Микробиологическая флора корневых каналов раннее леченных зубов в эндодонтическом плане, менее изучена, чем в зубах с воспаленной пульпой до лечения. В зубах, которым про-

водились адекватное лечение корневых каналов (использование наиболее широко применяемых общепринятых материалов и методик), при последующих наблюдениях, было обнаружено достаточное количество отдельных бактериологических видов (23,...).

Культурологически наиболее часто выделяются из корневых каналов такие виды как акциномицеты, энтерококки, пропионобактерии. Микробиологические и электронномикроскопическое исследования показали присутствие дрожжей в obturированных и открытых каналах зубов. В научных публикациях последних лет (24,25) приводятся данные о существовании патогенных штаммов грибов рода *Candida*, выявленных из корневых каналов и различающихся по ряду биологических свойств от грибов тех же видов, обнаруженных у практически здоровых людей.

Анализируя литературные данные последних лет можно прийти к выводу, что исследование по грибковому обсеменению ротовой полости и полостей зубов из-за сочетанного действия патогенных факторов должно идти по двум путям: выявление состава смешанной инфекции, приводящей к более длительному и тяжелому течению основной патологии и разработка принципиально новых методик и препаратов на противогрибковой основе при эндодонтическом лечении для унифицированного использования его в широкой клинической практике.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного комитета по науке Министерства образования и науки Армении в рамках научного проекта № 18T-1F076 “Системное влияние хронического очага инфекции зубо-пародонтального комплекса на организм: диагностические и профилактические подходы”.

Литература

1. Бир Р. Эндодонтология (Бир Р., Бауманн М., Ким С.: перевод Виноградовой Т.Ф.).
2. Боровский Е.В. Состояние эндодонтии в цифрах и фактах. Клиническая стоматология, 2003, N 1, 380с.
3. Гулабивала К. Последние новости в эндодонтическом исследовании. Эндодонтическая практика – 2006. Вып. 1 – 36-37с.
4. Донской Г.И. Современные подходы к реабилитации при периодонтитах. Современная стоматология – 2001 – N 2 – 4-6с.
5. Лукоянова Н.С., Авдоница Л.И., Морозова М.Н. Микробные ассоциации периапикальных очагов. Эндодонтист – 2010 – N 2- 3-6с.
6. Педоретц А.П. – Предсказуемая эндодонтия, Донецк, Норд-Пресс, 2006, 14-20с.

7. Политун А.М. Медикаментозная обработка корневых каналов: клинические аспекты. Современная стоматология – 1999, N 1, 20-23с.
8. Попитун А.М. Повторное эндодонтическое лечение: Эндодонтист – 2010 – N 2, 21-22с.
9. Скрипникова Т.П. Клиническая эндодонтия. Полтава, 1999, Раздел VII – 35с.
10. Тронстад Л. Клиническая эндодонтия. Под ред. Проф.Виноградовой Т.Ф. М.МЕДпресс – информ, 206, 288с.
11. Кунин А.А. – Качественный состав микрофлоры корневых каналов на этапах лечения хронического периодонтита. Сб.науч.тр. – Воронеж, 2003, 38-39с.
12. Шумилов Б.Г. Клинико-микробиологические изменения дентина кариозных полостей на этапах лечения кариеса и некоторых его осложнений. Автореф. Дисс.канд.мед.наук. Воронеж, 1996, 22с.
13. Эндодонтическое лечение при эндо-пародонтальных поражениях /Jorge Vera, Martin Trope, Frederic Barnett [и др.]/Эндодонтическая практика.- 2006.- Вып.1, N 2.-С.13-15.
14. Gulabivala K. Исследования в эндодонтии за последние 10 лет (1998-2008)/Kishor Gulabivala// Эндодонтическая практика.- 2008.- Вып.3, N 1.-С.51-55.
15. Gulabivala K. Новейшие исследования в эндодонтии/Kishor Gulabivala//Эндодонтическая практика.- 2008.- Вып.3, N 1.-С.44-45.
16. Mounce R. Повторное эндодонтическое лечение: диагностика и возможности// Эндодонтическая практика.- 2007.- Вып.2, N 3.-С.15-18.
17. In vitro susceptibility of Candida albicans isolates from apical and marginal periodontitis to common antifungal agents/T.M.T. Waltimo, D.Orstavik, J.H.Meurman [et al.]/Oral Microbiol Immunol.-2000.- Vol.15.-P.245-248.
18. Love RM. Enterococcus faecalis – a mechanism for its role in endodontic failure/R.M.Love//I.E.J.-2001.- Vol.34.-P.399-405.
19. Nair P.N.R. On the causes of persistent apical periodontitis: a review//International Endodontic Journal.-2006.-Vol.396.-P.249-281.
20. Rotstein I. Diagnosis, prognosis and decision-making in the treatment of combined periodontal – endodontic lesions/Ilan Rotstein, James H.S.Simon//Periodontology 2000.-2004.-Vol.34.-P.165-203.
21. Sedgley C.M. Prevalence, phenotype and genotype of oral enterococci/C.M.Sedgley, S.L.Lennan, D.B.Clewell//Oral Microbiol Immunol.-2004.-Vol.19.-P.95-101.
22. Sedgley C.M. Survival of Enterococcus faecalis in root canals ex vivo /C.M.Sedgley, S.L.Lennan, O.K.Appelbe//I.E.J.-2005.-Vol.38.-P.735-742.

Ատամի խոռոչի մանրէային ասոցիացիաների կազմը

Խաչատրյան Ժ.Ռ.

«Փայլ-Դենտ» ստոմատոլոգիական կլինիկա, ք.
Երեվան

Ոչ մեծաքանակ դիտարկումներն ու ուսումնասիրությունները վկայում են կարիեսի բարդացած ձևերի ու բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի միջով փոխադարձ կապերի մասին: Բազմագործոն հիվանդությունների տեվական ու քրոնիկական ընթացքը հաճախ կարող է հանդես գալ որպես նախնական գործոն ատամ-պարօդոնտային համալիրի ախտահարումների զարգացման հարցում:

Ատամի խոռոչում տեղակայված Candida խմբի սնկերը կարող են դիտարկվել որպես մանրէային համակեցության բաղկացուցիչ, որը ունակ է հանգեցնելու միկրոէկոլոգիական համակարգի խանգարումների, որն, իր հերթին, պահանջում է նոր հակասնկային միջոցների մշակման, էնդոդոնտիկ միջամտությունների ընթացքում դրանց կիրառման ու ատամի հետագա ֆունկցիոնալ վիճակի գնահատման օբյեկտիվ չափորոշիչների ստեղծման անհրաժեշտությունը:

Վճռորոշ բառեր՝ պուլպիտ, պերիոդոնտիտ, մուկոզիտ, միկրոֆլորա, սնկային ասոցիացիաներ, էնդոդոնտիա

The composition of the microbial associations of the oral cavity

Khachatryan J.R.

Dental clinic “Pail-Dent”

A few observations and studies indicate a close relationship between the complicated forms of dental caries and the state of the oral mucosa. A long-term chronic course of multifactor diseases can largely serve as an initial factor in the development of a lesion of the tooth-periodontal complex.

The presence of Candida fungi in the cavities of the tooth can be considered as a component of the microbial association, contributing to the violation of the microecology, requiring the development of new antimycotic drugs and the creation of objective criteria for assessing the further predicted functioning of the tooth during endodontic interventions.

Keywords: pulpitis, periodontitis, mucositis, microflora, fungal associations, endodontics

Содержание

Մուրադյան Լ.Կ., Անդրիասյան Լ.Հ., Եսայան Զ.Վ.

Մանրէաբանական զուգահեռները պերիփալանտիտների
ու պարոդոնտիտների միջև.....4

Մուրադյան Լ.Կ.

Լնդային հեղուկում նեյտրոֆիլների էլաստազայի որոշումը որպես հետիմպլանտացիոն
բորբոքային բարդությունների ախտորոշման եղանակ.....16

Խաչատրյան Ժ.Ռ., Համբարձումյան Ս.Գ., Տատինցյան Վ.Գ., Անդրիասյան Լ.Հ.

Candida խմորասնկերը էնդոդոնտիկ պրակտիկայում.....19

**Сааков В.С., Азнаурян С.А., Татоян М.Р., Кривченко А.И., Рутман Г.И.,
Свириев Ю.В., Оганесян Г.А.**

Специфические особенности определения дофамина и мелатонина
производной спектрофотометрией высоких порядков.....23

**Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Свириев Ю.В., Сааков В.С., Азнаурян В.А., Татоян
М.Р., Оганесян Г.А.**

Биоритмология и нарушения цикла бодрствования/сон.....30

Азатян В.Ю

Показатели секреторного иммунитета ротовой жидкости
(обзор литературы).....36

Хачатрян Ж.Р.

Состав микробных ассоциаций полости зубов.....39

В Е С Т Н И К С Т О М А Т О Л О Г И И И Ч Е Л Ю С Т Н О - Л И Ц Е В О Й Х И Р У Р Г И И

Научно-практический журнал (том 16, вып. 1)

Учредитель: Общество с ограниченной ответственностью “DPH Dental”

Адрес: РА, г. Ереван, ул. Люксембурга, 1-ый переулок, дом 5, кв. 29

Номер свидетельства гос. регистрации : 01Ц-043330, от 23 октября 1998 г.

Ответственный за выпуск: Дадурян П.А.

Подписано в печать 28.01.2019

Отпечатано 08.11.2018

Формат 60 x 84^{1/8}

Бумага офсетная, гарнитура Таймс

Объема 2,75 усл.печ.л. Тираж 200 экз.

Типография «Time to print»