

УДК 616.31-089

ББК 53/57

М.В. СТОЛЯРОВ, А.В. СМИРНОВА, А.В. КИРТАЕВА, Н.В. КАНДЕЙКИНА

**ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛЮСТИ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ОСТЕОТРОПНОГО МАТЕРИАЛА «ОСТЕОМАТРИКС»**

Ключевые слова: зубосохраняющая операция, деструктивные формы хронического верхушечного периодонтита, дефект костной ткани, остеотропный материал «Остеоматрикс».

Проанализирована связь между содержанием нейроаминов в клетках регуляторах и новообразованием костной ткани челюсти после зубосохраняющих операций с применением материала «Остеоматрикс» (костнопластический биоматериал на основе костного ксено-коллагена, ксено-гидроксиапатита, разработан ООО «Конектбиофарм»). В исследовании участвовало 20 человек от 20 до 46 лет с диагнозом хронический верхушечный периодонтит. Оценка восстановления костной ткани проводилась с помощью методов исследования с разницей во времени: 3, 7, 30, 90, 120, 150 и 360 дней после операции. При формировании костной ткани в ней было замечено увеличение сульфатированности гепарина. К 150-му дню послеоперационного периода произошло полноценное образование губчатой кости, что дает основания рекомендовать его для применения при зубосохраняющих операциях.

**M. STOLYAROV, A. SMIRNOVA, A. KIRTAEVA, N. KANDEYKINA
RESTORATION OF JAW BONY TISSUE WITH THE USE
OF BONE-SEEKING MATERIAL «OSTEOMATRIX»**

Key words: tooth-preserving operation, destructive forms of chronic apical periodontitis, bone defect, bone-seeking material «Osteomatrix».

Interconnection between neuroamines content in regulator cells and formation of new bone jaw substance after tooth-preserving operations using the material «Osteomatrix» (osteoplastic biomaterial based on xeno-collagen, xeno-hydroxyapatite, developed by «Conectbiofarm» LLC) was analyzed. 20 people aged 20 – 46 years old with a diagnosis of chronic apical periodontitis were involved in the study. Evaluation of bone regeneration was performed using study methods in different time periods: 3, 7, 30, 90, 120, 150 and 360 days after the surgery. When bone neoplasm was being formed, heparin sulfation increase therein was observed. By the 150th day of post-operative period full formation of spongy bone was completed which gives the grounds for its recommendation for use in tooth-preserving operations.

Зуб является функциональной единицей зубочелюстной системы. Наличие полноценных зубных рядов является важным условием для поддержания минерального обмена костной ткани челюсти и ее гистоструктуры, а адекватная жевательная нагрузка является важнейшим физиологическим раздражителем, поддерживающим трофику костной ткани [4].

Хронические одонтогенные очаги инфекции, не поддающиеся консервативному лечению, традиционно элиминировались (операция экстракции зуба по санационным показаниям), что нарушало целостность зубного ряда. Современные методики хирургических вмешательств, позволяющих сохранять зубы с воспалительно-деструктивными изменениями в периапикальных тканях, получили название «зубосохраняющих операций». Основными из них являются: гранулэктомия с резекцией и без резекции верхушки корня, гемисекция зуба и ампутация корня зуба.

Формирование костной ткани в области дефекта после оперативного вмешательства протекает в условиях высокого риска микробной контаминации операционной раны на фоне нарушенной микроциркуляции и тканевой гипоксии, когда остеопластическая функция резко снижена [1]. Одной из важнейших проблем реконструктивной хирургии является оптимизация процессов восстановления костной ткани [3], которые зависят от концентрации биогенных аминов и гепарина [8].

Ранее проведёнными исследованиями было установлено, что биогенные амины являются сигнальными молекулами единой нейроиммуоэндокринной системы, что вызывает большой интерес к изучению нейромедиаторов, обладающих разнообразными эффектами [9].

Несмотря на многочисленные научные публикации, посвящённые исследованию регенерации костной ткани в области альвеол и влиянию различных факторов, этот процесс до конца не изучен.

Целью настоящего исследования явилось сопоставление содержания нейромедиаторов в тучных клетках на различных сроках созревания костной ткани дефекта челюсти после зубосохраняющих операций с применением материала «Остеоматрикс».

Материал и методы исследования. В исследовании приняло участие 20 мужчин в возрасте от 20 до 46 лет. Всем пациентам был поставлен диагноз хронического гранулематозного периодонтита. Проведено 16 операций гранулэктомии с резекцией верхушки корня. Из них 9 – на верхней челюсти: на 4 резцах, 3 клыках и 2 премолярах. На нижней челюсти было проведено 7 оперативных вмешательств: на 4 резцах, 2 клыках и 1 премоляре. Мы не исключаем существования какой-либо ассоциации между скоростью восстановления дефекта кости и групповой принадлежностью зуба, однако настоящее исследование проведено без учёта обозначенных особенностей. Костнопластический биоматериал «Остеоматрикс» разработан ООО «Конектбиофарм», г. Москва (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09830). В день операции с помощью морфологических методов исследования проводилось изучение гранулемы. На 3-й и 7-й день биоптат получали с помощью кюретажной ложки. Два срока исследования раннего послеоперационного периода объясняется тем, что созревание тучных клеток происходит на 4-й день, в первые дни молодые тучные клетки в воспалительных реакциях не участвуют. С 30-го дня после операции проводили пункционную биопсию созревающей костной ткани с помощью иглы набора «Ostycut», производство Bard (США). Окрашивали нефиксированные криостатные срезы свежемороженого материала. В группу контроля входило 4 пациента в возрасте от 20 до 46 лет, которым была проведена биопсия здоровой костной ткани с помощью щипцов во время удаления ретенированных и дистопированных зубов по ортодонтическим показаниям. Клинические манипуляции и рентгеновское исследование (дентальный рентгеновский аппарат IRIX 70 C Trophy, Франция) проводились в АУ «Городская стоматологическая поликлиника №3» Минздравсоцразвития Чувашии, г. Чебоксары.

Формируемый дефект имел размеры в среднем 6×6×5 мм. Таким образом, создается дефект, имеющий объем около 180 мм³. Он рыхло заполнялся остеотропным материалом «Остеоматрикс». Методы исследования применялись в динамике по схеме: 3, 7, 30, 90, 120, 150 и 360 дней после операции.

Были применены:

1. Клинический метод исследования. Определялась выраженность асимметрии лица в первые сутки после проведения зубосохраняющих операций, затруднённая при открывании рта, цвет слизистой оболочки полости рта, сохранность швов, отсутствие эксплантации материала, наличие болезненности при накусывании на «причинный зуб». Также проводилось получение материала при помощи пункционной биопсии непосредственно из дефекта костной ткани.

2. Рентгенологический и денситометрический методы исследования. Рентгенологическое обследование проводили при первичном обращении па-

циентов (рис. 1), а также на 3-, 7-, 30-, 90-, 120-, 150- и 360-й день (рис. 2). Путём анализа оптической плотности изображения на рентгеновском снимке определяли плотность костной ткани. Денситометрию проводили в 10 точках зоны дефекта («точки интереса») с последующим вычислением среднего значения. Результат учитывался в условных единицах оптической плотности кости с использованием компьютерной программы Windows Trophy 5.0.

3. Люминесцентно-гистохимические методы: Falck-Hillarp [12] – для избирательного выявления катехоламинов и серотонина; С. Cross [13] – с целью идентификации гистамина. Несмотря на то, что люминесцентно-гистохимические методы Falck-Hillarp и С. Cross были разработаны еще в прошлом веке в модификации Л.А. Любовцевой [6], при которой предлагалась замена водной среды на газовую, эти методы информативны и имеют доказанную диагностическую значимость. Содержание нейромедиаторов оценивали с помощью люминесцентного микроскопа МЛ-6 с применением фотометрической насадки ФМЭЛ-6, производитель: ОАО «ЛОМО», г. Санкт-Петербург.

4. Окраска по методу А. Унна с полихромным толуидиновым синим для выявления числа тучных клеток и сульфатированности гепарина. Количество клеток подсчитывали в пяти полях зрения с помощью микроскопа «Микромед 5» с иммерсионным объективом $\times 100$ (ООО «Оптические приборы», г. Санкт-Петербург). Далее высчитывалось среднее число тучных клеток в поле зрения с диапазоном разброса.

В работе применялись непараметрические методы статистики. Для определения направленности и выраженности статистических изменений применялся *T*-критерий Вилкоксона. С его помощью определяли, является ли сдвиг показателей в одном направлении более существенным, чем в другом. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При внешнем осмотре пациентов в первые сутки после операции у 5 пациентов отмечалась выраженная асимметрия лица за счёт послеоперационного отёка. У остальных пациентов отёк мягких тканей лица в зоне операции был незначительным. Послеоперационным осложнением можно было назвать расхождение швов, которое отмечалось у 3 человек. У 1 пациента наблюдалась подвижность зуба в вестибуло-оральном и медио-дистальном направлениях.

На всех рентгеновских снимках до оперативного вмешательства определялось разрежение костной ткани с нечёткими контурами в области верхушки корня размером 2-4 мм округлой или овальной формы, на 5 снимках наблюдалось неравномерное расширение периодонтальной щели корня зуба (рис. 1). На прицельных дентальных рентгенограммах, полученных с помощью радиовизиографа на 3-й, 7-й и 30-й день, заметен дефект костной ткани с чёткими границами округлой формы.

На 90-й день у всех пациентов отмечается образование новой костной ткани, которая чаще всего на снимке имела мелкозернистую структуру.

К 120-му дню отмечалась равномерность просветления между корнем и стенкой зубной альвеолы. Отличий в рентгеновских снимках на 150-й и 360-й день не было, однако заметен был чёткий рисунок новообразованной губчатой кости, которая не отличалась от окружающей здоровой костной ткани (рис. 2).

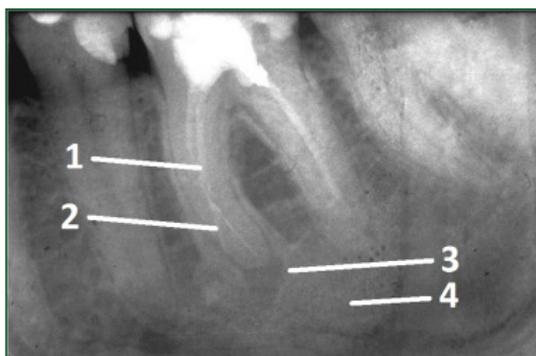


Рис. 1. Прицельная дентальная рентгенограмма пациента при первичном обращении перед зубосохраняющей операцией зуба 3.6 – гранулэктомия с резекцией верхушки медиального корня. Тип аппарата: дентальный рентгенаппарат IRIX 70 C Trophy, Франция (1 – пломбирочный материал; 2 – корень зуба; 3 – гранулёма; 4 – губчатая костная ткань)

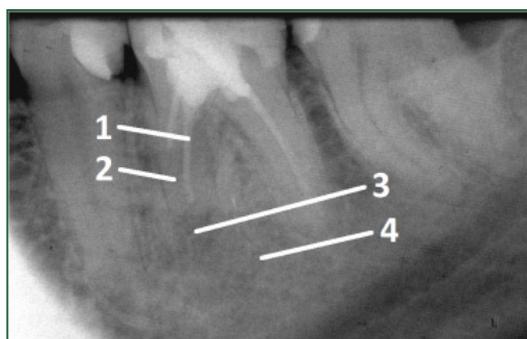


Рис. 2. Прицельная дентальная рентгенограмма зуба 3.6 через 150 дней после вмешательства с применением в ране остеотропного препарата «Остеоматрикс». Тип аппарата: дентальный рентгенаппарат IRIX 70 C Trophy, Франция (1 – пломбирочный материал; 2 – корень зуба; 3 – новообразованная костная ткань; 4 – губчатая костная ткань)

Плотность костной ткани на месте оперативного вмешательства изменяется с течением времени, что видно на рентгеновских снимках, сделанных после операции. Плотность здоровой костной ткани в группе сравнения в среднем составляет $145,8 \pm 0,5$ у.е. ($p < 0,05$). Анализ плотности кости до операции в проекции гранулемы был равен $25,4 \pm 0,1$ у.е. ($p < 0,05$). На 3-й день условные единицы оптической плотности кости составляли $52,6 \pm 0,1$ у.е. ($p < 0,05$). На 7-й день после операции – $55,3 \pm 0,2$ у.е. ($p > 0,05$). К 30-му дню плотность кости увеличилась до $84,3 \pm 0,2$ у.е. ($p > 0,05$). К 90-му дню – $130,2 \pm 0,3$ у.е. ($p < 0,05$). К 120 дню – $144,4 \pm 0,3$ у.е. ($p > 0,05$). На 150-й день она определилась как $155,4 \pm 0,4$ у.е. ($p > 0,05$). К 360-му дню плотность костной ткани составила $172,1 \pm 0,5$ у.е. ($p < 0,05$).

На 3-й и 7-й день при исследовании материала, полученного из раны после заполнения ее препаратом «Остеоматрикс» и окрашенного по методу Falck-Hillarp, видны плазматические клетки около 6-7 на 1 поле зрения. Они имеют округлую форму с эксцентрично расположенным ядром. Встречаются

макрофаги до 12 клеток в одном поле зрения. В них люминесцируют в основном ядра. Тучные клетки имеют тусклое свечение, обнаруживаются до 15 клеток в одном поле зрения.

На 30-й день после операции определяются плотно упакованные коллагеновые волокна, формируются тяжи грубоволокнистой костной ткани. Определяются 4 плазматические клетки в одном поле зрения, около 6-7 тучных клеток и столько же макрофагов.

Через 90 дней после операции заметно формирование костных пластинок, в них накапливаются катехоламины и серотонин. Остеобласты прилежат к костным балкам в большом количестве. Между слабо люминесцирующими костными пластинками находятся около 2 тучных клеток в одном поле зрения, 2-3 макрофага и до 2-3 плазматических клеток в одном поле зрения.

На 120-й день в проксимальной зоне дефекта видна хорошо развитая молодая костная ткань. В одном поле зрения можно увидеть 1-2 плазматические клетки. Количество тучных клеток и макрофагов остается таким же.

На 150-й и 360-й день костные пластинки люминесцируют больше, имеют плотную структуру (рис. 3). Костная ткань по форме, структуре пластинок и их свечению не отличается от здоровой костной ткани. Можно заметить единичную плазматическую клетку в нескольких полях зрения.

Количественный цитоспектрофлуориметрический анализ светящихся структур в дефекте костной ткани после зубосохраняющих операций показал, что катехоламины и серотонин в определенных концентрациях содержатся в клетках соединительной ткани.

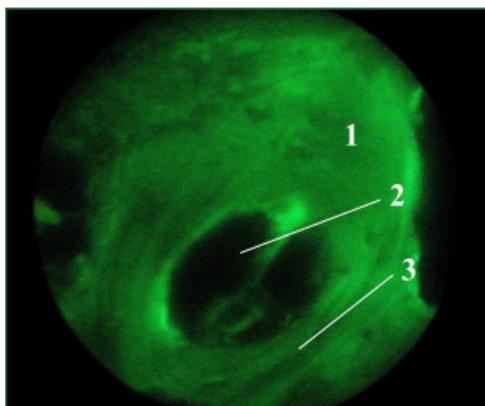


Рис. 3. Применение остеотропного материала «Остеоматрикс». Окраска по методу Falck-Hillar. Материал взят на 150-й день после операции. Микроскоп МЛ-6. Ув. 10×10

(1 – остеоноподобная структура; 2 – гаверсов канал; 3 – костные пластинки)

При окрашивании материала по методу С. Cross нами было обнаружено, что на срезах материала на 3-й день встречаются тучные клетки до 15 в одном поле зрения. При этом люминесцируют в них в основном ядра, цитоплазма имеет мелкую зернистость в виде люминесцирующего облака, которое светится зелено-желтым цветом. Определяются плазматические клетки до 6-7 в одном поле зрения. На 7-й день определяются макрофаги в числе 11-12 клеток в одном поле зрения. В материале видны до 6 плазматических клеток в одном поле зрения.

На 30-й день можно отметить образование грубоволокнистой костной ткани. Определяются нелюминесцирующие остеоциты. Находятся макрофаги 6-7 клеток в одном поле зрения. Встречаются плазматические клетки до 3-4 в одном поле зрения.

На 90-й день в материале заметны рыхло расположенные костные пластинки, встречаются 2 макрофага в одном поле зрения. Определяются плазматические клетки до 4 в одном поле зрения.

На 120-й день отмечаются 2 плазматические клетки в одном поле зрения. Определяются 2-3 макрофага и 2 тучные клетки в одном поле зрения. В материале обнаруживаются костные пластинки.

На 150-й и 360-й день костные пластинки имеют плотную структуру и полностью люминесцируют. Не люминесцируют остеоциты, образуя единый каркас. Плазматические клетки единичны.

Наиболее низкая концентрация гистамина приходится на гранулёму. На 3-й и 7-й день в материале встречается наибольшее количество макрофагов и тучных клеток с высоким содержанием гистамина. На 30-й день фрагмент ткани люминесцирует полностью, что говорит о том, что гистамин располагается не в клетках, а расположен диффузно в формирующейся костной ткани, тут наблюдается максимальный пик этого вещества. С 30-го дня количество тучных клеток и макрофагов уменьшается. И далее происходит снижение содержания гистамина в них и межклеточном веществе.

С целью изучения популяции тучных клеток нами применялся метод Унна, позволяющий оценить состояние тканевых мукополисахаридов и гепарина.

В костной ткани здоровых пациентов обнаруживается 1 тучная клетка в двух полях зрения с γ -метахромазией. Это говорит о том, что гепарин, входящий в состав тучных клеток, зрелый, а значит, имеет от 4 до 5 сульфатных групп [5].

При исследовании одонтогенной гранулёмы число тучных клеток увеличивается в среднем до 2 клеток в одном поле зрения, они окрашены ортохромно. В отличие от тучных клеток здоровых пациентов заметны признаки их дегрануляции. Лёгкую метахромазию имеют макрофаги и лимфоциты, что говорит о щетинге [10].

На 3-й и 7-й день происходит прогрессирование воспалительного процесса, в материале обнаруживаются тучные клетки до 16 в одном поле зрения. В цитоплазме просматриваются одинаковой формы ортохромные гранулы, часть которых находится за пределами неповрежденной цитоплазматической мембраны. На 30-й день обнаруживаются участки, которые не воспринимают краситель, и ортохромно окрашенные участки с большим числом фибробластов. Обнаружены тяжи коллагеновых волокон. Определяются дегранулированные β -метахроматичные тучные клетки в количестве 6-7 клеток в одном поле зрения. Цитоплазматическая мембрана этих клеток разорвана, и большая часть гранул находится за пределами клетки. Имеется ортохромное окрашивание материала с лёгкой метахромазией. На 90-й день материал окрашен ортохромно. Определяются 2 тучные клетки в среднем в одном поле зрения β -метахроматичной окраски в основном веретенообразной формы, сужающиеся к концу и расширяющиеся к середине клетки. На некоторых препаратах тучных клеток не обнаружено, но заметно множество β -метахроматичных гранул. Это говорит о том, что клетки полностью дегранулированы. Обнаружено формирование костных пластинок. На 120-й день материал окрашен ортохромно, число тучных клеток не изменилось. Обнаружены костные пластинки остеонов,

которые в количестве 5-6 окружают концентрически гаверсов канал. Имеют плотную структуру. Окрашены β -хроматично с легкой γ -метахромазией. На 150-й и 360-й день определяется до 3 γ -метахроматичных тучных клеток на два поля зрения в основном округлой формы.

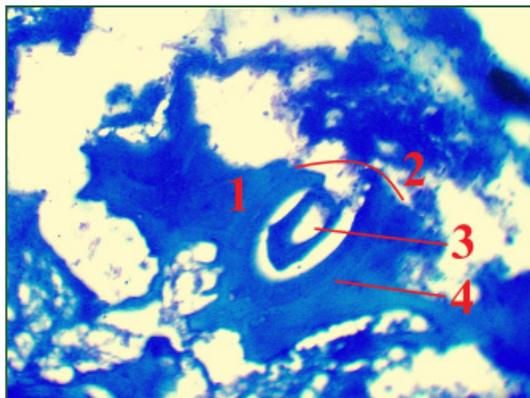


Рис. 4. Окраска препарата по методу А. Унна на 30-й день после операции.

Микроскоп МЛ-6. Ув. 10×10

(1 – остеоноподобная структура; 2 – демаркационная линия образования костной ткани; 3 – гаверсов канал; 4 – костные пластинки)

Анализ данных исследования показал, что размер дефекта костной ткани во время операции и на рентгеновских снимках не всегда сопоставим. В большинстве случаев выявленные при рентгеновском исследовании очаги деструкции имеют на 1-2 мм меньшие размеры, чем аналогичные очаги, обнаруженные во время операции. Разница обусловлена погрешностями рентгеновского изображения [11]. Наши данные это подтверждают.

На рентгеновских снимках восстановление костного дефекта челюстной кости с образованием новой костной ткани завершилось к 150-му дню после операции.

В первые дни после операции при люминесцентно-гистохимическом исследовании обнаружено максимальное число тучных клеток. Далее их число снижается, и к 150-му дню равно числу тучных клеток здоровой кости. Полагаем, это связано с тем, что тучные клетки являются огромным по емкости депо медиаторов. Увеличение числа тучных клеток совпадает с ускорением процессов дифференцировки фибробластов, что выражается в образовании на 30-й день тяжелой ретикулофиброзной костной ткани. В первые дни после операции нейроамины в большом количестве выделяются из разрушенных сосудов. Вместе с тучными клетками утилизируют излишки нейроаминов и макрофаги [6]. Тучные клетки благодаря секреции разнонаправленных по действию нейроаминов регулируют проницаемость сосудов и участвуют в поддержании биоаминного гомеостаза [7].

Во всех исследуемых структурах гранулёмы, кроме тучных клеток, обнаружилось низкое содержание нейроаминов. В них содержание серотонина и катехоламинов очень высокое, а содержание гистамина – очень низкое. Возможно, это связано с истощением нейромедиаторной системы в связи с хроническим воспалительным процессом. В послеоперационном периоде содер-

жание гистамина и содержание серотонина уравниваются, а уровень катехоламинов всегда снижен по сравнению с нормой.

На 3-й день после операции обнаружено максимальное число макрофагов, в которых содержание гистамина и серотонина в несколько раз превосходит уровень катехоламинов. Заметно увеличение числа плазматических клеток в сравнении со здоровой костной тканью. В них уровень катехоламинов выше, чем других нейромедиаторов.

На 7-й день после операции идет снижение числа люминесцирующих макрофагов. Возможно, это связано с истощением аминовых резервов вследствие оперативного вмешательства и ингибирования синтеза аминов в этих клетках. Отмечаются максимальное число плазматических клеток и пик количества нейроаминов в них. Больше всего в этих клетках содержится серотонина, чуть меньше – катехоламинов и гистамина.

К 30-му дню продолжается снижение числа макрофагов. Содержание серотонина в этих клетках всегда выше, чем других нейроаминов, за исключением 30-го дня, когда содержание серотонина и содержание гистамина равны. Число плазматических клеток снижается, но соотношение нейроаминов между собой остается таким же. На 30-й день после операции активно идет формирование грубоволокнистой костной ткани. Отмечается высокое содержание в ткани нейроаминов, особенно серотонина. С одной стороны, выделение большого количества серотонина, по данным Л.А. Любовцевой (1993), приводит к дифференцировке клеток, а с другой – происходит сдерживание размножения blastных форм клеток.

К 150-му дню число макрофагов схоже с их числом в здоровой костной ткани. В этих клетках заметно увеличение содержания нейроаминов до содержания их в здоровой костной ткани. В это время в тучных клетках содержание гистамина увеличивается, а серотонина и катехоламинов уменьшается, становясь схожим с их содержанием в тучных клетках здоровой костной ткани. В плазматических клетках происходит накопление гистамина. Его становится больше, чем катехоламинов, но меньше, чем серотонина. Во всех исследуемых клетках происходит стабилизация содержания биогенных аминов. Это объясняется тем, что процесс новообразования костной ткани челюсти подходит к завершению. В костных пластинках содержание нейроаминов снижается и доходит до содержания их в здоровой альвеолярной костной ткани. Мы считаем, что снижение содержания нейроаминов объясняется факторами, их контролирующими, в частности, гепарином.

При анализе статистических данных выявленные нами тучные клетки здоровой костной ткани в основном располагаются вблизи остеонподобных структур и имеют γ -метахромазию, что говорит о высокой сульфатированности гепарина. Это можно объяснить тем, что в костной ткани имеется большое количество хондроитин сульфата, который стимулирует синтез гликозаминогликанов, в том числе гепарина. Хондроитин сульфат замедляет резорбцию костной ткани, ускоряет процессы репарации костной ткани и оказывает противовоспалительное действие [2].

В гранулёме тучные клетки имеют ортохромное окрашивание, что свидетельствует о наличии незрелого гепарин-моносulfата. Клетки выглядят опустошенными, что связано с их дегрануляцией. Она приводит к «старению» популяции этих клеток и истощению нейромедиаторной системы в данном месте.

С первых суток после операции мы видим массовую дегрануляцию ортохромных тучных клеток. Гранулы свободно лежат в тканях (гранулы единичные; определяется скопление большого количества гранул). Такое морфоло-

гическое и функциональное состояние тучных клеток позволяет предположить, что воспалительная реакция в дефекте костной ткани в наших исследованиях протекала на фоне выхода гистамина из тучных клеток без связывания его гепарином.

Выводы. При полноценном восстановлении дефекта костной ткани и окончательном формировании костных пластинок сульфатированность гепарина увеличивается и появляется γ -метахромазия тучных клеток. Полученные данные подтверждают участие гепарина тучных клеток в инактивации нейроаминов и формировании костной ткани. Поэтому мы считаем, что увеличение количества гепарина связано с чрезмерным увеличением медиаторов при воспалении [8].

Проведенное нами исследование дает качественную и количественную характеристику распределения нейроаминов в послеоперационном дефекте костной ткани челюстей, углубляет понимание их биологической роли, открывает перспективы изучения механизмов направленного влияния биогенных аминов на новообразование костной ткани после зубосохраняющих операций.

Полученные положительные результаты применения костнопластического материала «Остеоматрикс» дают основания рекомендовать его для применения при зубосохраняющих операциях.

Литература

1. Безруков В.М., Григорьянц Л.А., Рабухина Н.А., Бадалян В.А. Амбулаторная хирургическая стоматология. Современные методы // Руководство для врачей. 2004. № 2. 108 с.
2. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Руководство по микронутриентологии. Роль и значение биологически активных добавок к пище. М.: Триада-Х, 2006. 264 с.
3. Иорданишвили А.К., Гололобов В.Г., Усиков Д.В. Оценка эффективности применения современных имплантационных материалов // Terra Medical стоматология. 2003. № 2. С. 28–32.
4. Лебедево И.Ю., Арутюнов И.Ю., Антоник М.М., Стулников А.А. Клинические методы диагностики функциональных нарушений зубочелюстной системы. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 112 с.
5. Лукашин Б.П., Гребенюк А.Н. Глюкозаминогликаны: биологическая роль в системе межклеточных взаимодействий // Успехи современной биологии. 2010. Т. 130, № 2. С. 165–179.
6. Любовева Л.А. Люминесцентно-гистохимическое исследование аминокислотосодержащих структур костного мозга, тимуса и крови при действии нейромедиаторов и антигенов: автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1994.
7. Мордашова О.Н., Лукьянова Я.С. Роль катехоламинов и биогенных аминов в развитии бронхиальной астмы // Современные наукоемкие технологии. 2005. № 1. С. 71–72.
8. Мулендеев С.В. Биологически активные вещества в структурах десны человека при периимплантитам: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 2007.
9. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина, 2006. 384 с.
10. Полетаева А.В., Добродеева Л.К. Соотношение содержания растворимых и мембранных форм кластеров дифференциации лимфоцитов // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011. № 2-1(35). С. 62–63.
11. Уеланов Ж.Ш. Анализ сопоставлений рентгенологических и клинических данных при диагностике периапикальных деструктивных изменений // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2010. № 1. С. 116–119.
12. Falck B., Hillarp N.A., Thieme G., Torp A. Fluorescence of catecholamines and related compounds dissolved with formaldehyde. *J. Histochem. Cytochem.* 1969; 10: 348–354.
13. Cross S.A., Ewen S.W., Rost E.W. A study of methods available for cytochemical localisation of histamine by fluorescence induced with ophthaldehydepractaldehyde. *Histochem. J.* 1971; 3(6): 471–476.

References

1. Bezrukov V.M., Grigor'yants L.A., Rabukhina N.A., Badalyan V.A. *Ambulatsionnaya khirurgicheskaya stomatologiya. Sovremennyye metody* [Outpatient oral surgery. Modern methods]. *Rukovodstvo dlya vrachei* [The management for doctors], 2004, no. 2, 108 p.

2. Gichev Yu.Yu., Gichev Yu.P. *Rukovodstvo po mikronutrientologii. Rol' i znachenie biologicheskii aktivnykh dobavok k pishche* [Guide micronutrient. The role and importance of biologically active additives to food]. Moscow, Triada-Kh Publ., 2006, 264 p.
3. Iordanishvili A.K., Gololobov V.G., Usikov D.V. *Otsenka effektivnosti primeneniya sovremennykh implantatsionnykh materialov* [The evaluation of the effectiveness of modern implant materials]. *Terra Medical stomatologiya* [Terra Medical stomatology], 2003, no. 2, pp. 28–32.
4. Lebedenko I.Yu., Arutyunov I.Yu., Antonik M.M., Stupnikov A.A. *Klinicheskie metody diagnostiki funktsional'nykh narushenii zubochehyustnoi sistemy: uchebnoe posobie* [Clinical methods of diagnosis of functional disorders of the dentition: a tutorial]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2008, 112 p.
5. Lukashin B.P., Grebenyuk A.N. *Glyukozaminoglikany: biologicheskaya rol' v sisteme mezhkлетochnykh vzaimodeistvii* [Glycosaminoglycans: biological role in intercellular interactions]. *Uspekhi sovremennoi biologii* [Achievements of modern biology], 2010, vol. 130, no. 2, pp. 165–179.
6. Lyubovtseva L.A. *Lyuminesstsentno-gistokhimicheskoe issledovanie aminosoderzhashchikh struktur kostnogo mozga, timusa i krovi pri deistvii neiromediatorov i antigenov*. *Diss. dokt. biol. Nauk*. [Luminescent-histochemical study of the amine-containing structures of the bone marrow, thymus and blood under the action of neurotransmitters and antigens. Doct. Diss.]. Moscow, 1994.
7. Mordashova O.N., Luk'yanova Ya.S. *Rol' katekholaminov i biogennykh aminov v razvitií bronkhial'noi astmy* [Role of catecholamines and biogenic amines in the development of bronchial asthma]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* [Modern high technologies], 2005, no. 1, pp. 71–72.
8. Mulendeev S.V. *Biologicheskii aktivnye veshchestva v strukturakh desny cheloveka pri periimplantitakh*. *Diss. kand. med. nauk*. [Biologically active substances in the structures of the gums of a person when periimplantitis. Kand. Diss.]. Saransk, 2007.
9. Pal'tsev M.A., Pal'tsev M.A., Kvetnoi I.M. *Rukovodstvo po neuroimmunoendokrinologii* [Guide neuroimmunoendocrinology]. Moscow, Meditsina Publ., 2006, 384 p.
10. Poletaeva A.V., Dobrodeeva L.K. *Sootnoshenie sodержaniya rastvorimykh i membrannykh form klasterov differentsiatsii limfotsitov* [The ratio of soluble and membrane forms of clusters of differentiation of lymphocytes]. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki* [Messenger of the Ural medical academic science], 2011, no. 2-1(35), pp. 62–63.
11. Uglanov Zh.Sh. *Analiz sopostavlenii rentgenologicheskikh i klinicheskikh dannykh pri diagnostike periapikal'nykh destruktivnykh izmenenii* [Analysis comparison of radiological and clinical data in the diagnosis of periapical destructive changes]. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta* [Kazakh national medical university], 2010, no. 1, pp. 116–119.
12. Falck B., Hillarp N.A., Thieme G., Torp A. *Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde*. *J. Histochem. Cytochem.* 1969; 10: 348–354.
13. Cross S.A., Ewen S.W., Rost E.W. *A study of methods available for cytochemical localisation of histamine by fluorescence induced with ophtaldehydepractaldehyde*. *Histochem. J.* 1971; 3:6: 471–476.

СТОЛЯРОВ МАКСИМ ВЕНИАМИНОВИЧ – ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, Чувашский государственный университета, Россия, Чебоксары (stomatolog100@yandex.ru).

STOLYAROV MAXIM – Assistant Lecturer of Maxillofacial Surgery and Stomatology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

СМИРНОВА АЛИНА ВЛАДИМИРОВНА – ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, Чувашский государственный университета, Россия, Чебоксары.

SMIRNOVA ALINA – Assistant Lecturer of Maxillofacial Surgery and Stomatology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

КИРТАЕВА АНАСТАСИЯ ВЛАДИСЛАВОВНА – ассистент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, Чувашский государственный университета, Россия, Чебоксары.

KIRTAEVA ANASTASIYA – Assistant Lecturer of Orthopedic Stomatology and Orthodontics Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

КАНДЕЙКИНА НАТАЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА – доцент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары.

KANDEYKINA NATALIA – Associate Professor of Orthopedic Stomatology and Orthodontics Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.
