

На правах рукописи

Красников Александр Владимирович

**СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗУБНОЙ АРКАДЫ И
ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ОРТОДОНТИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИИ У СОБАК**

06.02.01 - диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и
морфология животных
06.02.04 – ветеринарная хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора ветеринарных наук

Саратов – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова»

Научные консультанты: **Анников Вячеслав Васильевич**
доктор ветеринарных наук, профессор
Ватников Юрий Анатольевич
доктор ветеринарных наук, профессор

Официальные оппоненты: **Слесаренко Наталья Анатольевна**
доктор биологических наук, профессор,
декан ФВМ ФГБОУ ВО Московская ГАВМиБ
им. К.И. Скрябина

Шакирова Фаина Владимировна
доктор ветеринарных наук,
профессор кафедры хирургии, акушерства
и патологии мелких животных
ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ им. Н.И. Баумана

Чернигова Светлана Владимировна
доктор ветеринарных наук, доцент,
профессор кафедры диагностики внутренних
незаразных болезней, фармакологии, хирургии
и акушерства ФВМ ИВМиБ ФГБОУ ВО
Омский ГАУ им. П.А. Столыпина

Ведущая организация: ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ

Защита состоится «26» декабря 2017 года в 9⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 220.061.01 на базе Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» по адресу: 410005, г. Саратов, ул. Соколова, 335, учебный комплекс № 3, диссертационный зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ <http://www.sgau.ru>

Отзыв направлять ученому секретарю диссертационного совета по адресу: 410012, г. Саратов, Театральная площадь, д. 1, e-mail vetdust@mail.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2017 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

Егунова Алла Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Ветеринарная стоматология и ортодонтия как составная часть общей патологии призвана разработать теоретические и практические основы лечения и профилактики болезней органов ротовой полости. Организация зубной аркады является отражением онтогенеза в зависимости от условий жизни в нео- и постнатальный периоды и в этой связи системный подход в лечении пациентов ортодонтического профиля позволит восстановить качество их жизни (С. Brown, 2002; В.В. Фролов и др., 2015; В.В. Бочкарев, 2016). Вместе с этим, перспективы развития ветеринарной стоматологии и ортодонтии на сегодняшний день тесно связаны со стоматологической хирургией и имплантологией (Д.В. Крючков и др., 2012), которые призваны исправить анатомические дефекты, а также профилировать возможное повреждение зубочелюстной аркады (С. Marin et al., 2010; Howard E. Evens, Alexandr de Lahunta, 2013; В.С. Бычков и др., 2016).

Анализ научной литературы показывает, что среди патологий стоматологического профиля встречаются стоматиты (7%), пародонтоз (21,5%) и диспозиции зубов (2,5%) (Т.Ф. Flemmig, 1999; D.J. Beck et al., 2005; В.В. Фролов, 2008). При этом, полный комплект правильно расположенных и сформированных зубов регистрируется лишь у 20-32% собак (А.И. Жигачев, 1986), что потенциально провоцирует поражения каудальных отделов пищеварительной трубки. Также на сегодняшний день отсутствует описание отдельных групп зубов у собак (В.В. Фролов, 2009; А.Г. Арушанян, А.Н. Квочко, 2010; Н.А. Слесаренко и др., 2014; Иванцов В.А., 2016). В этой связи анализ структурно-функциональной закономерности развития зубных аркад, а также поиск путей коррекции стоматогенных и ортодонтических патологий представляется своевременным на фоне общей картины обеспечения качества жизни животных.

В настоящее время, отсутствуют данные, позволяющие объективно оценить сроки функционирования зубных имплантатов, так как известны лишь единичные эксперименты по установке их собакам (Д.Е. Суетенков и др., 2011; А.С. Григорьян, 2012; В.С. Бычков и др., 2016). Сплавы титана остаются наиболее востребованными в качестве имплантационных материалов (Р.К. Stephenson et al., 1991; L.Le Guehennec et al., 2008; А.В. Попков, 2014), а предлагаемые конструкции (Плазма Поволжья, Nobel Groovy, Implacil, Zimmer TSV и др.), адаптированы для человека (G. Mendonca et al., 2008; Y. Oshida et al., 2010; А.В. Лясникова, В.Н. Лясников, 2013; L.F. Gil et al., 2017), поэтому они не позволяют в большинстве случаев решить аналогичные задачи в ветеринарной стоматологии и ортодонтии. В то же время, необходимы исследования по ускорению репаративных процессов остеогенеза посредством модификации поверхности имплантатов, а также разработки способов изменения положения зубов и исправления прикуса (С.А. Мытко, 2008, 2009; В.В. Фролов, А.В. Егунова, 2014; В.В. Анников и др., 2010; А.А. Фомин, 2015).

Решение этих задач, обобщение и анализ экспериментально-клинического материала делают, данную работу, на наш взгляд, актуальной для морфологии и ветеринарной хирургии.

Цель исследования. Выявить закономерность организации зубной аркады у собак и разработать способы хирургической коррекции при ортодонтической патологии.

Задачи исследования.

1. Провести морфометрические исследования и охарактеризовать закономерность организации зубной аркады основных породных групп собак.

2. Разработать методы хирургической коррекции ортодонтической патологии у собак.

3. Предложить оригинальный метод замены утраченных зубов на основе имплантатов с биополимерным биodeградируемым покрытием, обладающим остеointеграционным свойством.

4. Разработать технологические параметры нанесения и фиксации биополимерного покрытия на имплантаты.

5. Разработать динамический мониторинг животных в постоперационный период, оценить клинико-гематологические изменения у животных при установке имплантатов, дать оценку репаративным процессам.

Научная новизна. Впервые проведен сравнительный анализ морфометрических показателей зубов собак различных породных групп, установлена закономерность организации их зубной аркады. Впервые предложен оригинальный метод восстановления утраченного или отсутствующего зуба с помощью имплантатов с разработанными технологическими параметрами и обладающими остеointеграционными свойствами за счет биodeградируемого покрытия. На основании морфометрических показателей зубов разработана технология коррекции ортодонтических патологий зубной аркады у собак. Дана оценка клинико-гематологических изменений у животных при установке имплантатов с биodeградируемым покрытием и репаративных процессов в периимплантанных тканях.

Установлены морфологические изменения (истончение соединительно-тканной капсулы, периваскулярные отеки, разrost соединительной ткани) в регионарных лимфатических узлах стоматологически больных животных. На основе полиазолидинаммония, модифицированного гидрат-ионами галогенов и наноагрегатами флавоноидов разработано биodeградируемое покрытие и технология его нанесения на имплантаты, доказано на основании цитологических, иммунологических и биохимических показателей, что предложенное покрытие не оказывает токсического влияния на организм животных, впервые оценена и предложена как метод динамического мониторинга оценка цитокинового профиля (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ) при установке зубных имплантатов у собак. Разработан метод динамического тепловизиографического мониторинга животных после установки зубных имплантатов. Впервые разработаны на основании морфометрических

характеристик зубов способы одномоментной коррекции дистопии зубов и прикуса у собак (Пат. №2586039, Пат. №2611957).

Теоретическая и практическая значимость работы. На основе экспериментальных исследований, с использованием широкого спектра современных методов, установлены породоспецифические признаки и нормативные одонтометрические параметры структурной организации зубов у собак, являющиеся базовыми при клинико-морфологической оценке их состояния, а также оказании стоматологической и ортодонтической помощи. Обоснованы концептуальные данные оптимизации репаративного остеогенеза посредством биodeградируемых покрытий имплантатов. Предложена методика восстановления функциональных возможностей зубного органа у собак посредством протезирования, охарактеризован метод оценки репаративного остеогенеза при установке имплантатов через цитокиновый профиль десневой жидкости и сыворотки крови. Предложена методика оценки степени остеоинтеграции имплантатов посредством тепловидения, дополнена информация по морфологическим, биохимическим параметрам крови, цито- и гистологическим изменениям в регионарных лимфатических узлах необходимая для оценки степени интенсивности патологических процессов, протекающих в ротовой полости животных. Разработана технология одномоментной коррекции дистопии зубов и аномалий прикуса у собак отличающаяся стойким лечебным и эстетическим эффектом за короткие сроки без использования индивидуально изготавливаемых, громоздких, требующих привыкания и постоянной санации ортодонтических аппаратов.

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на профильных кафедрах Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии - МВА им. К.И. Скрябина, Омского государственного аграрного университета им. П.А. Столыпина, Воронежского ГАУ им. Императора Петра I, Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана, в департаменте ветеринарной медицины Российского университета дружбы народов.

Результаты исследований и разработок внедрены в производственный лечебный процесс в УНТЦ «Ветеринарный госпиталь» г. Саратов, ветеринарной клинике доктора Анникова В.В. г. Саратов, «Ветеринарной клинике врачей Сумбаевых» г. Пенза, ветеринарной клинике «Пульс» г. Волгоград, ветеринарном центре Animals г. Волгоград, в ООО Ветеринарная клиника «ЗооАкадемия», г. Москва.

Связь исследований с научной программой.

Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы в соответствии с планом НИР ФВМПибТ ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ им. Н.И. Вавилова.

Методология и методы исследований. Методологической основой проведенных научных исследований явились работы Т.Г. Робустовой (2003), С.В. Тимофеева (2007), Ю.А. Ватникова (2009), А.Г. Арушанян, А.Н. Квочко (2010), А.А. Фомина, В.Н. Лясникова (2010), Ф.В. Шакировой и др., (2013),

А.А. Стекольников, С.В. Старченкова (2013), Н.А. Слесаренко и др., (2014), В.С. Бычкова и др., (2016).

В ходе работы использовались методы научного поиска, анализ, сравнение, обобщение, методы современной диагностики, раскрывающие и уточняющие патогенетические проявления болезни. Это позволило определить параметры структурной и функциональной организации зубных аркад у различных пород собак, являющихся основополагающими при протезировании имплантатами, коррекции дистопии зубов и аномалий прикуса. Для решения поставленных задач использован комплекс высокотехнологичного оборудования научных подразделений ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ им. Н.И. Вавилова, ФГБУ Саратовской МВЛ, НИИТОН ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского, СГТУ им. Гагарина Ю.А., СГУ им Н.Г. Чернышевского.

Положения, выносимые на защиту:

- Морфометрические данные зубов собак различных пород.
- Клинико-морфологическая оценка репаративных процессов в периимплантанных тканях.
- Остеинтеграционные свойства биodeградируемых покрытий имплантатов.
- Технология нанесения и фиксации биополимерных покрытий.
- Динамический цитокиновый профиль десневой жидкости и сыворотки крови собак при установке дентальных имплантатов.
- Динамическая тепловизиография периимплантантажной зоны.
- Технология коррекции дистопии зубов и прикуса у собак.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов проведенных исследований обусловлена значительным объемом обработанного материала с использованием высокоинформативных методов исследования в лабораторных и производственных условиях на сертифицированном оборудовании с последующей статистической обработкой.

Основные материалы диссертационной работы представлены, обсуждены на межвузовских, международных, межрегиональных, всероссийских научно-практических конференциях; международных научных форумах; специализированных выставках (Саратов, 2006-2017 гг.; Умань (Украина), 2009 г.; Москва, 2010 г.; Пермь, 2013 г.; Санкт-Петербург, 2014 г.; Пекин (China), 2014; North Charleston (USA), 2017 г.).

Личный вклад соискателя. В ходе работы проведены морфометрические, клинические, рентгенографические, гематологические, биохимические, иммунологические, морфологические, цитологические, гистологические, тепловизионные исследования, а также статистическая обработка полученных результатов непосредственно автором. Личный вклад соискателя составляет 90 %.

Публикации. Материалы диссертации опубликованы в 46 научных работах, а именно: в 38 научных статьях, в том числе 10 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ и в 3 изданиях, включенных в базу данных Scopus и Web of Science. По материалам

диссертации изданы 1 учебно-методическое пособие и 2 методических рекомендаций. По результатам научных исследований выданы 4 патента РФ на изобретения и 1 патент РФ на полезную модель.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 354 страницах стандартного компьютерного текста и включает в себя введение, основную часть, заключение. Работа содержит 43 таблицы, 106 рисунков и 16 приложений. Список использованной литературы включает в себя 467 источников, том числе 186 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований. Работа выполнена в период с 2006 по 2017 гг. в структурных подразделениях ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ им. Н.И. Вавилова.

Отдельные фрагменты работы выполнены в ФГБУ Саратовская МВЛ, НИИТОН ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского, СГТУ им. Гагарина Ю.А., СГУ им Н.Г. Чернышевского.

Клиническую часть выполняли в УНТЦ «Ветеринарный госпиталь» г. Саратов, ветеринарной клинике доктора Анникова В.В. г. Саратов, в ООО Ветеринарная клиника «ЗооАкадемия» г. Москва.

Предметом исследований явились структурная организация зубной аркады и хирургическая коррекция при ортодонтических патологиях у собак.

Объектом исследований стали клинически здоровые кролики породы «Серый великан» в количестве 10 голов в возрасте 9 месяцев и живой массой 4,0-4,2 кг, а также беспородные собаки в количестве 16 голов в возрасте 1 года и живой массой 10-12 кг. Материалом для исследований послужили пробы крови (n=140), сыворотки крови (n=140), десневая жидкость (n=160), фрагменты костных тканей в периимплантантной зоне (n=40), лимфатические узлы (n=40), титановые имплантаты, прошедшие индукционно-термическую обработку (ИТО) с помощью установки нагрева токами высокой частоты (ТВЧ) (n=40), культура клеток фибробластов (n=10), фрагменты костных тканей в периимплантантной зоне (n=40), рентгенограммы (n=200), тепловизиограммы (n=160), а также зубы, извлеченных из 88 черепов трупов собак и волков (n=3696) по которым выполнены промеры (n=17072). Кроме того, в вопросах разработки методов коррекции дистопии зубов и прикуса у собак было задействовано 227 животных. Весь экспериментально-клинический материал составил 341 голова животных.

Научно-исследовательская работа состояла из 7 последовательных этапов, отраженных на схеме опыта (рис.1). При осуществлении одонтометрических и одонтоскопических исследований зубов собак и волков (кадаверный материал) (табл.1) проводили изучение особенностей каждого зуба с определением его принадлежности к группе зубов и характеристикой в вестибулярной, лингвальной, медиальной и дистальной нормах электронным штангенциркулем с точностью до 0,01 мм (В.В. Гончаров и др., 1998; Р.П. Самусев и др., 2002).

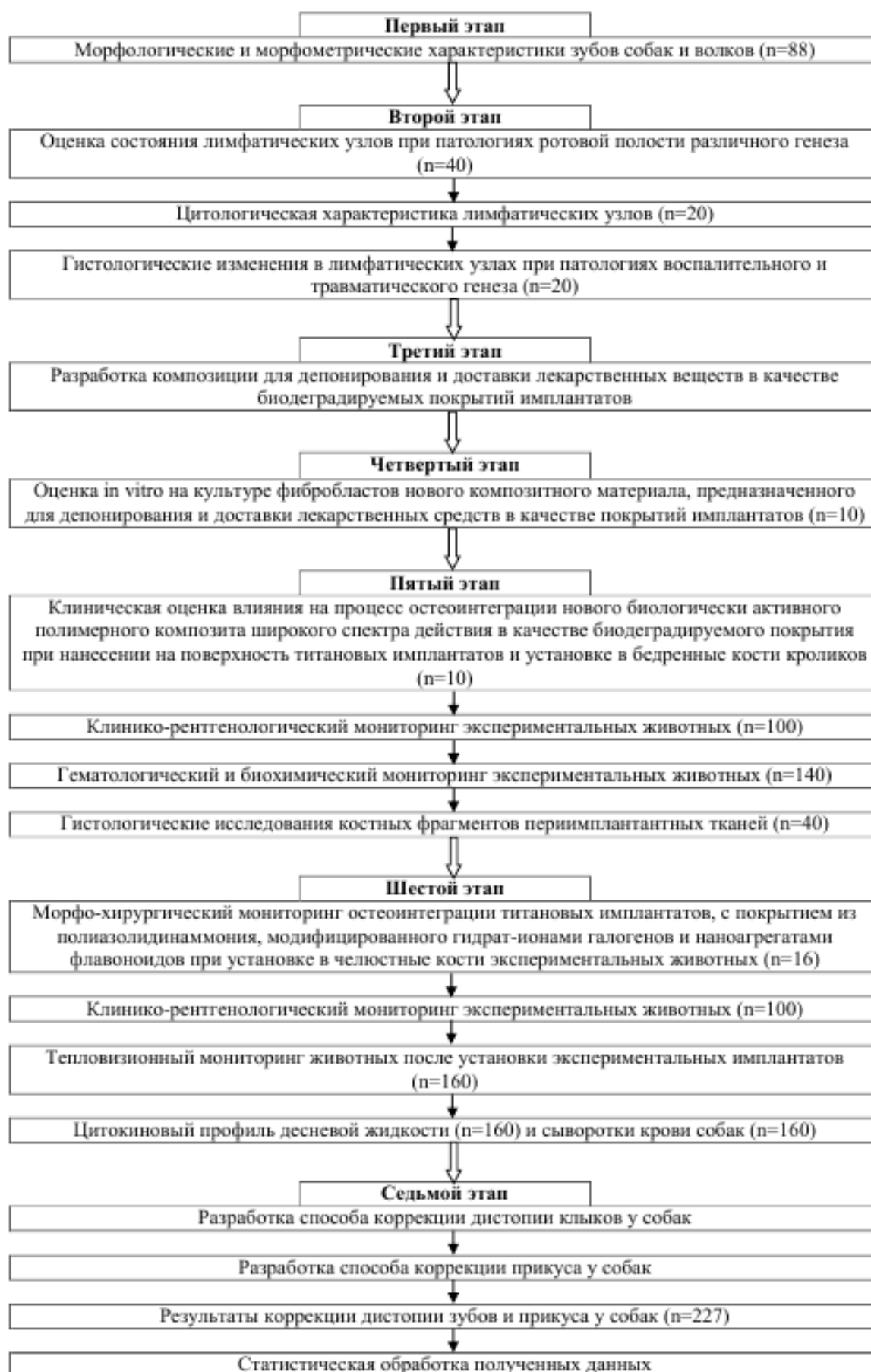


Рисунок 1. Структурно-логическая схема эксперимента

В процессе изучения цитологических характеристик лимфатических узлов производили пункцию последних у собак с различной степенью выраженности патологических процессов в ротовой полости. Забор материала осуществляли методом пунктирования иглой с диаметром 0,6-0,7 мм с присоединением к шприцу 5-10 мл. Из пунктата приготавливали на предметном стекле мазок, высушивали и окрашивали набором красок «Лейкодиф 200» (И.П. Кондрахин, 2004; Д. Пранаб, 2014) с микроскопией под иммерсионной системой через объектив 100/1.25 oil на микроскопе Unico (United Products & Instruments, США) (И.П. Шабалова и др., 2005; Дж. Данн, 2016).

Таблица 1

Количество кадаверного материала при проведении морфометрических исследований

№ п/п	Группа	Порода	Кадаверный материал (череп)
1.	Карликовые породы	йоркширский терьер	5
2.		пинчер	5
3.	Мелкие породы	пудель	5
4.		мопс	5
5.		французский бульдог	5
6.		такса	5
7.	Средние породы	кокер спаниель	5
8.		русский спаниель	5
9.		шарпей	5
10.	Большие породы	немецкая овчарка	5
11.		боксер	5
12.		лабрадор	5
13.		американский стаффордширский терьер	5
14.		далматинец	5
15.		волк	3
16.	Гигантские породы	ротвейлер	5
17.		доберман	5
18.		азиатская овчарка	5
Итого:			88

Анализ функционального состояния дермальных фибробластов, культивируемых на титановых заготовках с нанесённой на их поверхность полимерной плёнкой и прополисом в различных концентрациях, проводили с целью определения токсичности компонентов биodeградируемого покрытия. Клеточную культуру дермальных фибробластов получали с использованием метода тканевых эксплантатов (Г.П. Пинаев, 2008). Работу с исходным материалом и культурами клеток проводили в стерильных условиях в лаборатории, оборудованной комплексом «чистых» ламинаров (2-й класс защиты (Nuairе, USA)).

Полученную из клиники пластической хирургии для экспериментов здоровую донорскую кожу человека тщательно промывали в растворе натрий-фосфатного буфера, содержащим антибиотик и антимиотик. Биоптат нарезали

и инкубировали в среде DMEM с 18%-ным содержанием фетальной бычьей сыворотки до образования фибробластами, мигрировавшими из эксплантата, монослоя. Образцы титановых заготовок стерилизовали в сухожаровом шкафу («Экрос», Россия), методом погружения в растворы на их поверхности формировали покрытия из полиазолидинаммония, модифицированного гидрат-ионами галогенов и прополиса в различных концентрациях, помещали в 24-луночные планшеты («Costar», USA) и высевали на них клеточную культуру жизнеспособностью 94% в концентрации $1 \cdot 10^5$ клеток на образец в 2-х мл среды. Для культивирования использовали питательную среду DMEM («Биолот», Россия) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (Fetal Bovine Serum, HyClone UK) и смеси антибиотика-антимикотика. Планшеты помещались в CO₂ инкубатор Sanyo MCO - 18 M («Sanyo», Япония) с температурой 37°C и 5% содержанием углекислоты. Оценку состояния культуры клеток фибробластов на экспериментальных материалах проводили под инвертируемым микроскопом («МИБ-Р», Россия) (n=10).

В клинической части работы репаративный остеогенез изучали при установке в бедренные кости кроликов (n=10) и челюсти собак (n=16) экспериментальных имплантатов цилиндрической формы диаметром 3,5 мм и длиной 10 мм с винтовой канавкой. На их поверхности, с помощью установки нагрева токами высокой частоты (ТВЧ) проводилась индукционно-термическая обработка при температуре $800 \pm 10^\circ\text{C}$ в течение 2 мин и последующим охлаждением для формирования биокерамического покрытия диоксида титана (TiO₂) (А.А. Фомин и др., 2016).

Фазово-структурное состояние поверхности образцов (n=40) изучали с применением рентгенофазового анализа (РФА) на приборе Xcalibur Gemini (Oxford diffraction, Великобритания). Морфологию покрытий исследовали оптическими и электронно-микроскопическими методами в микро- и нанометровом масштабе для выявления закономерностей структурообразования. Растровую электронную микроскопию (РЭМ) приповерхностного слоя образцов проводили на приборе MIRA II LMU с детектором INCA PentaFETx3 (Oxford Instruments, Англия).

Кроликам контрольной группы (n=5) устанавливались имплантаты с покрытием из диоксида титана, а животным опытной группы (n=5) с покрытием диоксида титана и нанесенной на их поверхность полимерной плёнкой (полиазолидинаммоний, модифицированный гидрат-ионами галогенов с наноагрегатами флавоноидов) (рис.1,2). Экспериментальным собакам проводилось удаление премоляров и одноэтапная установка контрольных и опытных образцов имплантатов с помощью динамометрического ключа, не закрывая слизистой оболочкой внекорневую часть.

Послеоперационная терапия включала в себя стандартные, принятые в ветеринарии процедуры (Т.Г. Робустова, 2003; А.А. Стекольников, С.В. Старченков, 2013).

Все экспериментальные исследования проведены в соответствии с ГОСТ ISO 10993-1-2011.

Для определения гематологических показателей проводили аспирацию крови (n=70) у кроликов до оперативного вмешательства и через 1, 3, 7, 14, 28, 56 суток путем пункции поверхностной ушной вены, а у собак - вены предплечья (n=160) до операции и на 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 56-е сутки, а также через год после установки дентальных имплантатов. Общеклинический анализ крови (n=70) проводили на автоматическом гематологическом анализаторе PCE 90 Vet (High Technology Inc., США) и Abacus junior vet 5 (Австрия), с использованием стандартных наборов оригинальных реактивов фирмы Diatron (Венгрия). Биохимическое исследование сыворотки крови (n=70) проводили в эти же сроки на биохимическом иммуноферментном автоматическом анализаторе Chem Well 2910 (Combi) (Awareness Technology Inc, США) с использованием набора реактивов фирмы SPINREACT (Испания). Определение цитокинового профиля в сыворотке крови (n=160) (А. Ноебен et al., 2004; Н. Davanian et al., 2012) и десневой жидкости (n=160) (Д.В. Шмидт, 2009) проводили на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе Chem Well 2910 (Combi) с использованием набора реактивов фирмы Вектор Бест (Россия).

Рентгенографический контроль процесса остеоинтеграции периимплантанных тканей бедренных костей кроликов и костных тканях челюстей собак (n=200) выполняли (Д. Морган, П. Вурвекамп, 2002; М. Хан Конни, Д. Херд Черил, 2006) на цифровом рентгеновском аппарате «Вател 1».

Морфологические преобразования костных тканей на границе «имплантат-кость» выявляли гистологическими методами исследования (n=40). Полученный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и подвергали обработке классическими методами. Окраску гистопрепаратов проводили гематоксилин-эозином с последующим светооптическим изучением с использованием микроскопа OLIMPUS CX31 (Япония).

Визуализированное тепловое поле (n=160) изучали при помощи тепловизора Flir SC3000 Quantum Well Infrared Photodetector (США). Обработка инфракрасного излучения поверхности тела осуществлялась через программный пакет ThermaCAM Researcher HS при частоте кадров до 750 Гц для стандарта PAL и до 900 Гц для стандарта NTSC, позволяющих проводить анализ динамических объектов и процессов (Г.А. Заяц, 2010).

С целью экспериментального обоснования разработанных способов коррекции дистопии зубов и аномалий прикуса у собак были апробированы способы одномоментной коррекции указанных патологий. Всего за период эксперимента помощь по коррекции дистопии зубов и прикуса была оказана 227 животным: дистопия одного клыка у 20 собак, дистопия двух клыков у 12 собак, дистопия одного резца 30 собак, дистопия двух и более резцов 47 и «зеркализация» окклюзии 118 собак.

Результаты исследований обрабатывали с помощью программы Statistica 6 на базе компьютера с ОС Windows 7 и процессором Intel Core 2 Duo.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Морфометрические особенности зубов собак. Результаты проведенных морфометрических исследований зубов собак и волков, проведенных после их извлечения из кадаверного материала, позволили установить основные одонтоскопические и одонтометрические показатели каждого зуба в части особенностей морфологии и морфометрии корней. Полученные качественные показатели одонтометрических характеристик (высота зуба, длина корня (корней), высота коронки, вестибулярно-язычный и мезиально-дистальный размеры шейки зуба) целесообразно учитывать при установке дентальных имплантатов с целью протезирования, а также при хирургических способах коррекции отдельных дистопированных зубов или аномалиях прикуса у собак.

Результаты проведенных исследований представлены на примере собак породы йоркширский терьер в таблицах 2 и 3. Анализ таблиц показывает, что высота резцов верхней челюсти варьирует от 10,33 мм до 13,39 мм, соотношение длины корня к высоте коронки составляет от 1:1 до 2:1, а разница между мезиально-дистальным и вестибулярно-небным размерами шейки у каждого резца не превышает 1 мм.

Таблица 2
Одонтометрические параметры зубов верхней челюсти йоркширского терьера (n=5, M±m)

Зуб/ положе ние	высота зуба, мм	длина мезиаль- ного корня (1), мм	длина дисталь- ного корня (2), мм	длина лингваль -ного корня (3), мм	высота коронки, мм	мезиально- дистальный размер шейки, мм	вестибулярно -небный размер шейки, мм	
I1	L	10,37±0,39	5,79±0,26	-	-	4,58±0,22	1,56±0,21	2,63±0,13
	R	10,33±0,41	5,84±0,24	-	-	4,53±0,16	1,58±0,09	2,55±0,13
I2	L	11,42±0,53	6,10±0,49	-	-	5,32±0,15	1,98±0,12	2,83±0,31
	R	11,38±0,50	5,97±0,35	-	-	5,26±0,11	1,81±0,08	2,97±0,13
I3	L	13,27±0,66	6,79±0,63	-	-	6,15±0,58	2,21±0,22	2,89±0,19
	R	13,39±0,60	7,37±0,32	-	-	6,91±0,52	2,31±0,26	2,97±0,22
C	L	24,45±0,94	11,77±0,70	-	-	11,68±0,39	5,50±0,30	3,69±0,24
	R	24,38±0,89	11,61±0,77	-	-	12,16±0,74	5,39±0,30	3,20±0,26
P1	L	7,70±0,29	4,05±0,07	-	-	3,65±0,22	3,19±0,16	1,83±0,28
	R	7,47±0,39	4,09±0,12	-	-	3,39±0,28	3,18±0,21	1,81±0,28
P2	L	8,40±0,31	4,93±0,34	4,16±0,30	-	3,31±0,26	4,52±0,21	1,60±0,10
	R	8,28±0,30	4,87±0,28	4,05±0,22	-	3,35±0,30	4,56±0,31	1,58±0,11
P3	L	10,77±0,56	5,13±0,51	5,10±0,35	-	5,08±0,11	6,77±0,27	2,49±0,09
	R	10,57±0,43	5,32±0,36	4,88±0,38	-	5,02±0,16	6,66±0,23	2,34±0,05
P4	L	16,15±0,56	7,10±0,55	8,01±0,49	4,49±0,31	8,14±0,29	10,01±0,30	5,89±0,13/ 3,43±0,15
	R	15,95±0,61	6,82±0,74	7,70±0,70	4,38±0,48	8,09±0,18	9,89±0,52	5,90±0,04/ 3,29±0,08
M1	L	11,32±0,41	6,11±0,33	4,76±0,33	3,39±0,23	4,82±0,33	6,06±0,25	8,09±0,22
	R	11,04±0,49	6,51±0,35	4,97±0,39	4,02±0,28	5,03±0,27	5,98±0,18	8,02±0,30
M2	L	5,12±0,20	3,00±0,11	2,48±0,05	2,30±0,20	2,46±0,17	2,90±0,11	4,85±0,06
	R	5,14±0,19	3,02±0,12	2,48±0,04	2,27±0,19	2,33±0,19	2,89±0,13	4,87±0,06

Примечание. L - слева, R - справа

Таблица 3

**Одонтометрические параметры зубов нижней челюсти йоркширского терьера
(n=5, M±m)**

Зуб/ положе ние		высота зуба, мм	длина мезиаль- ного корня (1), мм	длина дисталь- ного корня (2), мм	высота коронки, мм	мезиально- дистальный размер шейки, мм	вестибулярно- язычный размер шейки, мм
I1	L	9,18±0,61	5,31±0,58	-	3,86±0,18	1,34±0,08	2,18±0,11
	R	9,13±0,59	5,30±0,56	-	3,83±0,19	1,46±0,23	2,16±0,10
I2	L	10,27±0,69	5,66±0,51	-	4,55±0,24	1,76±0,24	2,51±0,28
	R	10,32±0,77	5,68±0,53	-	4,67±0,28	1,56±0,23	2,74±0,19
I3	L	12,17±0,92	6,50±0,71	-	5,69±0,48	1,83±0,19	2,96±0,15
	R	12,04±0,90	6,64±0,60	-	5,40±0,44	1,89±0,23	2,87±0,11
C	L	22,48±1,02	11,39±0,91	-	12,03±0,34	5,08±0,25	3,71±0,27
	R	22,31±1,03	11,28±0,82	-	12,03±0,41	5,11±0,30	3,53±0,31
P1	L	7,03±0,17	3,90±0,06	-	3,21±0,25	2,77±0,22	2,00±0,19
	R	6,69±0,12	3,84±0,06	-	2,84±0,14	2,71±0,22	2,02±0,21
P2	L	8,02±0,36	4,44±0,34	3,98±0,21	3,26±0,11	3,94±0,15	1,58±0,16
	R	7,76±0,53	4,44±0,31	3,75±0,32	3,14±0,12	3,93±0,16	1,43±0,07
P3	L	10,56±0,41	5,32±0,34	5,43±0,41	4,82±0,12	5,47±0,53	2,43±0,35
	R	10,37±0,41	5,32±0,50	5,04±0,47	4,68±0,12	5,86±0,29	2,22±0,11
P4	L	12,18±0,43	6,26±0,42	6,24±0,49	5,65±0,16	6,18±0,21	2,50±0,08
	R	12,22±0,45	6,28±0,49	6,46±0,41	5,57±0,12	6,08±0,20	2,44±0,09
M1	L	15,76±0,70	8,78±0,70	6,84±0,34	7,88±0,25	11,26±0,45	3,82±0,15
	R	16,00±0,64	8,27±0,92	7,28±0,41	8,49±0,34	11,34±0,50	3,81±0,42
M2	L	8,77±0,42	5,72±0,34	5,27±0,68	3,81±0,25	4,52±0,05	2,71±0,12
	R	8,70±0,46	5,69±0,79	4,80±0,21	3,90±0,17	4,45±0,07	2,56±0,20
M3	L	7,78±0,40	5,10±0,33	-	2,69±0,08	3,27±0,23	2,24±0,22
	R	7,69±0,33	4,93±0,22	-	2,76±0,16	3,26±0,20	2,33±0,15

Примечание. L - слева, R - справа

Высота резцов нижней челюсти собак породы йоркширский терьер составила от 9,13 мм до 12,17 мм, длина корня больше высоты коронки на 23%, а разница между значениями размеров шейки такая же, как и у резцов верхней челюсти. По высоте зуба самыми крупными зубами явились клыки, длина которых составила от 22,31 мм до 24,45 мм. Наибольшую вариабельность значений в пределах одной челюсти мы наблюдали в группе премоляров. Так, высота первого премоляра меньше четвертого премоляра в 2 раза. В группе моляров верхней челюсти нами выявлена наименьшая разница между значениями длины корней и высоты коронки. Она определялась в пределах 0,7 мм. Высота коронки моляров нижней челюсти составила 40-41% от высоты зуба. Корни зубов имеют конусовидную форму с уплощением в вестибулярно-оральном отношении, а также сужены от шейки зуба к верхушке корня. Корни премоляров и моляров широко расставлены и расходятся в противоположные стороны, обеспечивая отсутствие срастания между собой. Уровень бифуркации корней расположен выше анатомической шейки зуба.

Цитологическая характеристика регионарных лимфатических узлов стоматологически больных животных. Цитологические исследования позволяют с высокой точностью (до 97%) провести дифференциальную диагностику между реактивными изменениями лимфатических узлов и злокачественными состояниями (В.Т. Морозова, С.А. Луговская, 2008).

Анализ цитологической картины лимфатических узлов собак при хроническом пародонтозе показал наличие дегенеративных нейтрофилов, гранул меланина в межклеточном веществе, лимфоцитов с выраженной реактивностью, атипичные клетки округлой и овальной формы с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, округлой и полигональной формы ядра, располагающиеся центрально и эксцентрично и содержащими 2-3 увеличенных ядрышка, утолщенную ядерную оболочку, базофильный, неравномерно распределенный, крупнозернистый хроматин и скудную, базофильную, содержащую гранулы меланина цитоплазму. В межклеточном веществе обнаруживали лимфоидные элементы: зрелые лимфоциты, центробласты, центроциты и плазматические клетки, макрофаги с фагоцитированными фрагментами ядер и меланоциты.

Таким образом, в мазке на фоне клеток воспаления и слабобазофильного межклеточного вещества с гранулами меланина, наличии атипичных клеток мезенхимального происхождения с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, цитоплазмы, содержащей гранулы меланина, двуядерности клеток и митотических структур можно сделать заключение, что цитологическая картина характерна для хронического воспаления.

Гистологические изменения в регионарных лимфатических узлах стоматологически больных животных. При отсутствии воспалительных процессов в ротовой полости собак структура лимфоузлов была сохранена, соединительно-тканная капсула четко просматривалась, была окружена жировой клетчаткой, от капсулы внутрь отходили соединительно-тканые трабекулы. Кортикальное вещество представлено четкими лимфатическими фолликулами, состоящими из лимфатической ткани. В мозговом веществе просматривались мозговые тяжи, отмечался незначительный разrost соединительной ткани (рис. 2).

Воспалительные процессы, сопровождаемые травмой, инициированной хроническим пародонтозом, вызывали истончение соединительно-тканной капсулы лимфатического узла, покрывающей орган. На фоне сохранения общей структуры лимфатического узла лимфатические фолликулы были несколько сглажены. Лимфоидная ткань разрежена, с незначительным отеком стромы. Вокруг кровеносных сосудов наблюдался разrost соединительной ткани. Структура стенки сосудов не нарушалась, оболочки были четкие. Эндотелий сосудов набухший, утолщен. В крупных сосудах фиброзные тромбы, лизированные эритроциты, вокруг сосудов отмечали отеки (рис.3).

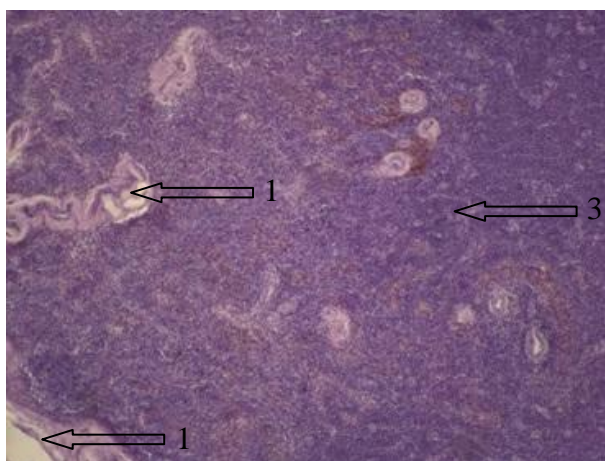


Рисунок 2. Гистологическая картина лимфатического узла в норме. 1 - соединительно-тканная капсула; 2 - соединительно-тканные трабекулы; 3 - мозговые тяжи. ГЭх100.

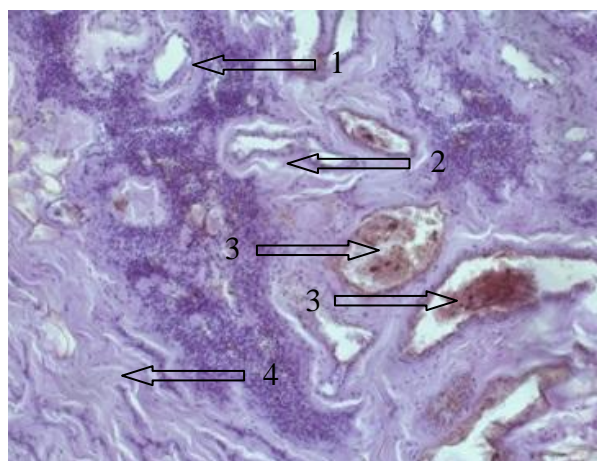


Рисунок 3. Гистологические изменения в лимфатических узлах при стоматитах, сопровождаемых травмой. 1 – деформированный кровеносный сосуд, набухание и десквамация эндотелия; 2 – периваскулярный отек; 3 - тромбоз сосудов; 4 – разрозность соединительной ткани. ГЭх200.

Таким образом, выявлена взаимосвязь между морфологическими изменениями в подчелюстных лимфатических узлах и патологиями воспалительного и травматического генеза, протекающих в ротовой полости собак, характеризующихся изменениями, свойственными хроническому воспалительному процессу.

Разработка технологии нанесения и фиксации биodeградируемых покрытий дентальных имплантатов. Задачей создания биологически активного полимерного композита широкого спектра действия, явились свойства биосовместимости, а также способность биорезорбироваться *in vivo* без образования токсичных продуктов и негативных реакций в процессе использования.

В процессе создания биodeградируемого покрытия был определен его состав, включающий полимерный матрикс – полиазолидинаммоний, модифицированный гидрат-ионами галогенов, функциональное вещество - коллаген, биологически активное вещество - водная дисперсия субмикронных агрегатов флавоноидов и в качестве растворителя вода при следующем соотношении компонентов, мас. %:

коллаген	10% - 5%
полиазолидинаммоний, модифицированный гидрат-ионами галогенов	4% - 0,5%
субмикронные агрегаты флавоноидов	1% - 0,5%
вода	остальное

Формирование биodeградируемого покрытия на имплантатах заключалось в нанесении на них биологически активного композитного материала методом погружения или напыления с последующей лиофильной сушкой при температуре 3 – 5°C и отрицательном давлении 5×10^{-1} Па.

С этой целью нами разработана композиция, относящаяся к материалам, предназначенным для депонирования и доставки лекарственных средств, в

качестве покрытий биомедицинских устройств, самостоятельных пленочных изделий, матрикса для культивирования клеток и т.д. (Пат. №2535067).

Технические параметры созданных биodeградируемых покрытий имплантатов и их характеристика. Для практического использования биоинтегрируемого композитного материала в качестве покрытия на внутрикостных имплантатах провели его апробацию *in vitro* с клетками мезенхимного происхождения – фибробластами. В качестве субстрата для экспериментов использовали титановые заготовки с нанесенной на их поверхность полимерной плёнкой (полиазолидинаммоний, модифицированный гидрат-ионами галогенов) и прополисом в различных концентрациях. В ходе эксперимента определялись оптимальные пропорции компонентов композита, не оказывающие угнетающего влияния на данные клетки.

Проведенные исследования показали, что фибробласты хорошо адгезировали на образцах под номерами 1,2,3,4,5 (табл.4). Также вблизи представленных образцов наблюдалась их высокая пролиферативная активность. На образцах 6 и 7 наблюдалось угнетение роста клеток (рис.4), а затем и их последующая гибель. На образцах 8, 9, 10, где концентрация полимера последовательно уменьшалась, наблюдалось улучшение адгезивной и пролиферативной способностей клеточной культуры. Наилучшие результаты получены на образце №10 (рис.5). При проведении контрольной микроскопии через 24 часа наблюдали следующее: культура в хорошем состоянии, форма клеток преимущественно веретеновидная, отростки выражены, ядра отчетливо контурируются.

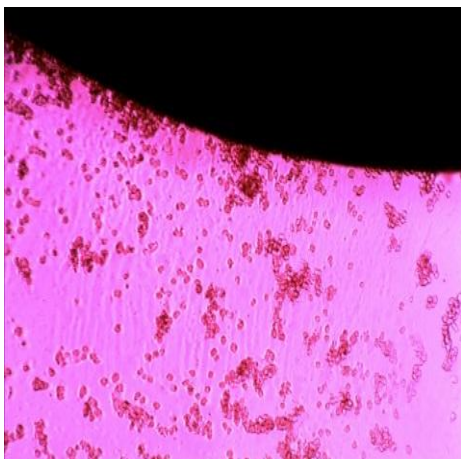


Рисунок 4. Образец №6. Угнетение роста фибробластов.

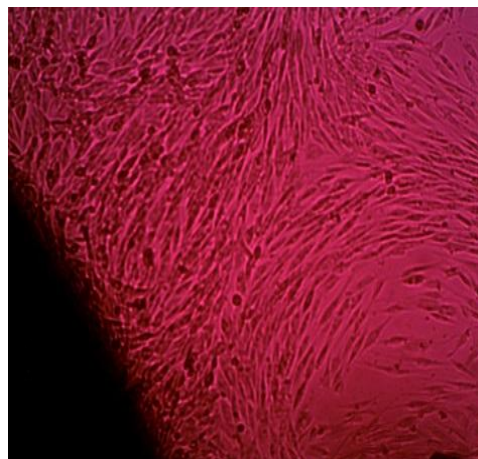


Рисунок 5. Образец №10. Высокая пролиферативная активность фибробластов.

Таким образом, анализ функционального состояния дермальных фибробластов, культивируемых на титановых заготовках с нанесённой на их поверхность полимерной плёнкой и прополисом в различных концентрациях, показал, что для формирования нетоксичного биodeградируемого покрытия на поверхности имплантационных материалов необходимо использовать

следующие концентрации веществ: прополиса - 1,25 мг в мл по ДВ, полимера – не более 0,0001 %.

Таблица 4

Оценка воздействия разных концентраций функционального и биологически активного веществ на характеристики культуры фибробластов

1 сутки			2 сутки		
№	Образец	Оценка	№	Образец	Оценка
1	Контроль	+	1	Контроль	+
2	БАВ 10 мг/мл	+	2	БАВ 10 мг/мл	+/-
3	БАВ 5 мг/мл	+	3	БАВ 10 мг/мл	+/-
4	БАВ 2,5 мг/мл	+	4	БАВ 2,5 мг/мл	+/-
5	БАВ 1,25 мг/мл	+	5	БАВ 1,25 мг/мл	+
6	ФВ 1 %	---	6	ФВ 1 %	--
7	ФВ 0,1 %	---	7	ФВ 0,1 %	--
8	ФВ 0,01 %	--	8	ФВ 0,01 %	+/-
9	ФВ 0,001 %	-/+	9	ФВ 0,001 %	+/-
10	ФВ 0,0001 %	+	10	ФВ 0,0001 %	+/-

Примечание. + норма, ++ хорошо, - частичная гибель, -- преимущественная гибель, --- полная гибель, +/- в наличии и живые и мертвые фибробласты. БАВ – биологически активное вещество (прополис), ФВ – функциональное вещество (полиазолидинаммоний, модифицированный гидрат-ионами галогенов).

Динамика клинко-рентгенологических изменений при установке имплантатов с биодеградируемыми покрытиями. Данные, полученные при проведении рентгенографических исследований (Д. Морган, П. Вурвекамп, 2002; М. Хан Конни, Д. Херд Черил, 2006), позволяют дать оценку репаративным процессам при установке имплантатов. Биоинтеграционные характеристики покрытий имплантатов из полиазолидинаммония, модифицированного гидрат-ионами галогенов и наноагрегатами флавоноидов (рис.6,7,8,9) исследовали в эксперименте, проводимом на кроликах, которым под нейролептаналгезией в бедренные кости, в области метафиза и средней трети диафиза, просверливались каналы и устанавливались имплантаты. Выбор места установки имплантатов был обусловлен простотой выполнения рентгеновских снимков и достаточной площадью кости. Рентгенографический контроль степени остеоинтеграции имплантатов проводили на 1, 14 и 30 сутки эксперимента. На рентгенограммах животных отмечали положение имплантатов и периостальную реакцию. Рентгенографический контроль состояния костной ткани в периимплантантной зоне на 14 сутки показал, что у животных контрольной группы вокруг имплантатов присутствует незначительная периостальная реакция. В то же время на контрольных рентгенограммах животных опытной группы отмечали достаточную оптическую плотность и целостность костных тканей, окружающих имплантат. На 30-е сутки эксперимента на рентгенограммах кроликов контрольной группы отмечали очаги резорбции костной ткани в периимплантантной зоне. У животных опытной группы зоны резорбции не отмечали, в месте введения имплантатов по-прежнему отсутствовала периостальная реакция.



Рисунок 6. Внешний вид имплантатов

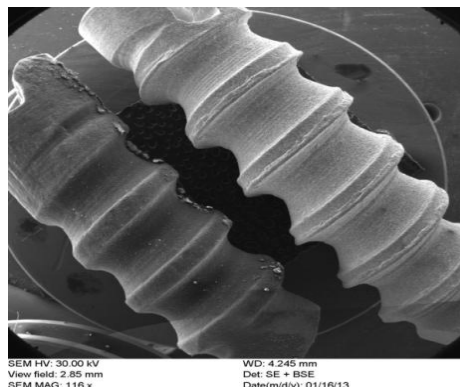


Рисунок 7. Внешний вид имплантатов.

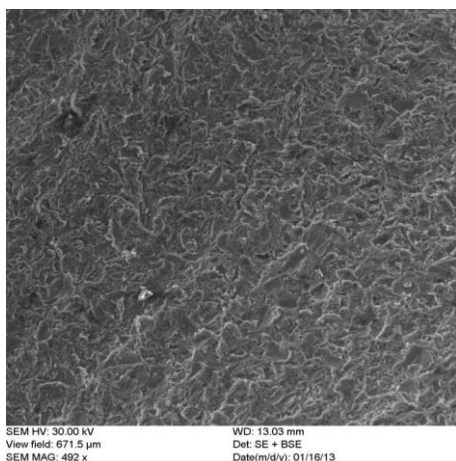


Рисунок 8. Поверхность контрольного имплантата после индукционно-термической обработки. Ув.х492.

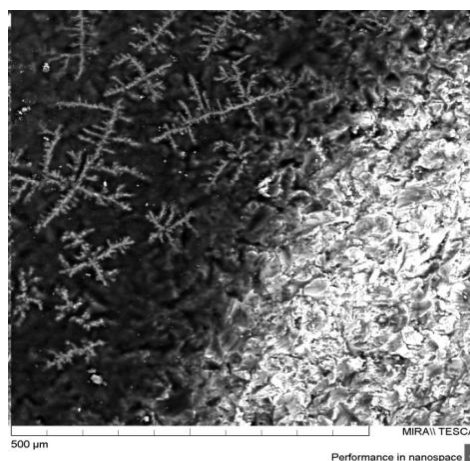


Рисунок 9. Поверхность опытного имплантата после индукционно-термической обработки и с покрытием из полиазолидинаммония, модифицированного гидрат-ионами галогенов и наноагрегатами флавоноидов. Ув.х500.

В течение первой недели после операции мы не выявили значимых отличий в клиническом состоянии животных опытной и контрольной групп. Отмечалась отечность и гиперемия мягких тканей, их незначительная болезненность при пальпации. По истечении первой недели клиническая картина, характеризующая состояние животных контрольной группы, существенно не изменилась, а у животных опытной группы практически исчезли симптомы воспаления мягких тканей и пальпация не вызывала беспокойства. После окончания эксперимента при извлечении имплантатов из костей животных опытной группы необходимо было приложить более значительные усилия для их извлечения (30-35 Н/см), нежели у животных контрольной группы (10-15 Н/см).

При внешнем осмотре хорошо визуализировалась разница в виде незначительных очагов костной ткани на поверхности контрольных образцов и равномерным покрытием костной тканью поверхности опытных имплантатов. Фрагменты костной ткани на поверхности контрольных образцов имели слабоструктурированную форму, которые при незначительном механическом воздействии легко отделялись. На имплантатах опытной группы адгезия

новообразованной костной ткани была более выражена. При механическом воздействии требовалось приложить значительные усилия для удаления фрагментов костной ткани. При анализе поверхности экспериментальных имплантатов с помощью электронной микроскопии было определено, что имплантаты с биodeградируемым покрытием из полиазолидинаммония, модифицированного гидрат-ионами галогенов и наноагрегатов флавоноидов, обладают направленными репаративно-регенеративными свойствами с ускоренной адгезией к поверхности клеточных элементов (рис.10,11).

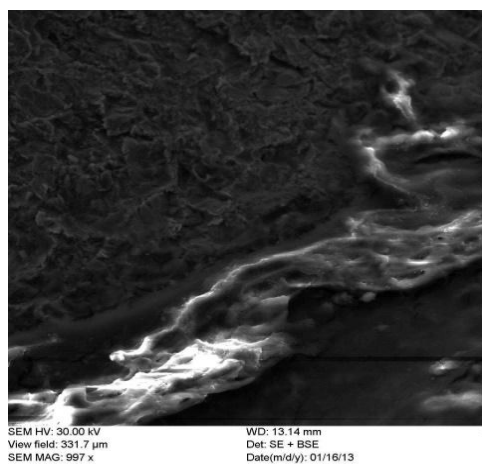


Рисунок 10. Контрольный образец. Фрагментарная адгезия костной ткани на поверхности имплантата. Ув. x1000.

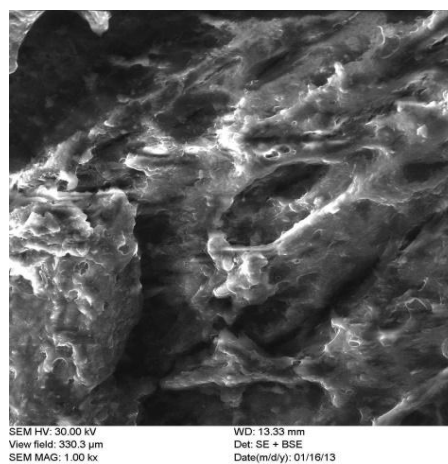


Рисунок 11. Опытный образец. Заполнение винтовой канавки имплантата костной тканью. Ув. x1000.

Таким образом, изменения в состоянии тканей вокруг имплантатов, сохранявшиеся по ходу эксперимента, были связаны со свойствами поверхностей имплантатов, сформированными различными методами обработки - термического оксидирования и полиазолидинаммонием, модифицированного гидрат-ионами галогенов и наноагрегатами флавоноидов.

Динамика гемо-биохимических изменений при установке имплантатов с биodeградируемыми покрытиями. Оценка гемо-биохимического статуса животных в послеоперационный период позволяет проводить мониторинг их состояния (Ю.А. Ватников, 2010, 2012; А.Н. Квочко, Е.В. Шаламова, 2011; Ф.В. Шакирова и др., 2013; Б.В. Уша и др., 2015).

Данные, полученные при проведении гематологических исследований в указанные ранее сроки свидетельствовали о незначительном влиянии экспериментальных имплантатов и операции в целом на гематологические показатели на протяжении всего опыта. О чем свидетельствовал уровень эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, СОЭ и лейкограмма. Отмеченные изменения отражали реакцию организма экспериментальных животных на костную травму и имплантационные материалы, а также особенности течения остеогенеза характеризующие, на наш взгляд, качественную составляющую покрытий экспериментальных имплантатов.

Биохимический мониторинг животных позволяет дать оценку работе всех жизненно важных органов (О.С. Белоновская и др., 2016). В нашем

исследовании динамика общего белка на протяжении всего эксперимента в группе контроля и опыта была идентичной (табл.5,6). На третьи сутки его концентрация достигла максимальных значений в контроле $111,0 \pm 10,4$ г/л и опыте $104,5 \pm 5,5$ г/л ($p \leq 0,01$). С этого момента отмечалось снижение данного показателя, который к седьмым суткам достоверно опустился у животных контроля до $105,0 \pm 9,7$ г/л ($p \leq 0,05$), опыта до $95,4 \pm 4,0$ г/л ($p \leq 0,05$), к четырнадцатым суткам до $102,2 \pm 10,1$ г/л и $87,1 \pm 3,9$ г/л ($p \leq 0,05$) соответственно. К окончанию эксперимента в группе контроля определялся в минимальной концентрации $101,5 \pm 9,7$ г/л, но так и не приблизившись к дооперационному показателю. В группе опыта количество общего белка также снизилось до минимума и приблизилось к границам референсных значений, составив $83,0 \pm 4,6$ г/л.

На протяжении всего эксперимента концентрация альбумина у животных экспериментальных групп находилась в пределах референсных значений (табл.5,6). На третьи сутки изучаемый показатель демонстрировал повышение значений в контрольной группе до $41,7 \pm 1,9$ г/л ($p \leq 0,05$), а в опытной до $40,0 \pm 0,6$ г/л. Седьмые сутки характеризовались резким достоверным снижением количества альбумина в сыворотке крови группы контроля до $32,0 \pm 2,1$ г/л ($p \leq 0,01$) и группы опыта до $33,6 \pm 2,8$ г/л ($p \leq 0,01$). На момент окончания эксперимента количество альбумина у животных группы контроля снизилось до $29,3 \pm 1,9$ г/л, но не достигло дооперационных показателей. В то же время у животных опытной группы количество альбумина, максимально снизившись до $26,0 \pm 2,2$ г/л, практически совпало с дооперационными значениями. Из таблиц 5 и 6 следует, что активность аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) в контрольной и опытной группах изменялась в пределах референсных значений, что может свидетельствовать об отсутствии гепатотоксичности и холестаза. В первые сутки после операции уровень билирубина незначительно изменился в обеих группах в сторону увеличения, но находился в пределах физиологических значений $4,2 \pm 0,7$ мкмоль/л в контрольной и $4,3 \pm 1,2$ мкмоль/л в опытной. В дальнейшем его уровень незначительно изменялся, оставаясь в пределах референсных значений. У животных контрольной группы его уровень составил на третьи, седьмые, четырнадцатые и тридцатые сутки $4,3 \pm 0,7$ мкмоль/л, $4,3 \pm 0,6$ мкмоль/л, $4,3 \pm 0,6$ мкмоль/л и $4,1 \pm 0,6$ мкмоль/л, у животных опытной группы $4,3 \pm 1,2$ мкмоль/л, $4,3 \pm 1,1$ мкмоль/л, $4,7 \pm 0,6$ мкмоль/л и $4,1 \pm 1,2$ мкмоль/л соответственно, что свидетельствует об отсутствии в организме гемолитических процессов.

Анализ биохимических показателей сыворотки крови экспериментальных животных установил, что за период наблюдения уровень креатинина не выходил за рамки физиологических показателей. Спустя сутки после оперативного вмешательства содержание креатинина увеличилось в контроле до $83,4 \pm 1,8$ мкмоль/л, в опыте до $52,3 \pm 1,8$ мкмоль/л ($p \leq 0,001$) (табл.5,6). На третьи сутки отмечали снижение данного показателя в обеих группах до $78,6 \pm 1,1$ мкмоль/л в контрольной и до $48,3 \pm 1,3$ мкмоль/л ($p \leq 0,05$) в опытной. Четырнадцатые и тридцатые сутки эксперимента характеризовались ранее

отмеченной динамикой снижения показателя, который у контрольных животных был на уровне $48,9 \pm 0,6$ мкмоль/л, $44,3 \pm 0,4$ мкмоль/л, а у опытных животных на $43,7 \pm 0,8$ мкмоль/л ($p \leq 0,05$) и $42,9 \pm 0,9$ мкмоль/л соответственно.

Таблица 5

**Динамика биохимических показателей крови экспериментальных животных
(n=5, M±m, * - p≤0,05, ** - p≤0,01, *** - p≤0,001)**

Показатели, ед. измерения	Норма	Контрольная группа					
		до начала опыта	1 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
1	2	3	4	5	6	7	8
Белок общий, г/л	60-82	75,0±3,8	98,7±9,5*	111,0±10,4	105,6±9,7*	102,2±10,1	101,5±9,7
Альбумин, г/л	25-45	22,2±1,3	36,8±1,5**	41,7±1,9*	32,0±2,1**	30,3±2,0	29,3±1,9
АСТ, Ед./л	14-113	38,7±3,5	58,0±3,3**	67,0±2,9**	60,3±2,8***	57,4±2,7**	53,7±3,8**
АЛТ, Ед./л	14-80	22,2±4,6	29,8±2,0	35,1±1,7**	29,9±1,8*	27,0±2,2	26,0±2,6
Билирубин общ., мкмоль/л	0-8,7	4,1±0,7	4,2±0,7	4,3±0,7	4,3±0,6	4,2±0,6	4,1±0,6
Креатинин, мкмоль/л	40,2-116,3	90,3±0,9	83,4±1,8	78,6±1,1	62,3±0,9	48,9±0,6	44,3±0,4
Мочевина, ммоль/л	4,6-10,4	5,5±0,3	5,3±0,4	6,0±0,2**	5,9±0,2**	5,9±0,3	5,8±0,3
Кальций, ммоль/л	2,12-2,68	2,1±0,1	2,2±0,1	2,2±0,1	2,1±0,1	2,0±0,1	1,9±0,1
Фосфор, ммоль/л	0,81-1,13	1,0±0,1	1,2±0,1	1,2±0,1	0,8±0,1*	0,9±0,1	0,9±0,1
Срб, мг/л	-	3,3±0,4	30,6±9,2***	33,6±1,8*	49,0±6,2*	31,1±0,7**	35,6±5,2**

Таблица 6

**Динамика биохимических показателей крови экспериментальных животных
(n=5, M±m, * - p≤0,05, ** - p≤0,01, *** - p≤0,001)**

Показатели, ед. измерения	Норма	Опытная группа					
		до начала опыта	1 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
1	2	3	4	5	6	7	8
Белок общий, г/л	60-82	81,7±4,9	83,4±13,4	104,4±5,5**	95,4±4,0*	87,1±3,9*	83,0±4,6
Альбумин, г/л	25-45	25,3±2,0	34,7±1,2**	40,0±0,6	33,6±2,8**	29,2±2,2	26,0±2,2
АСТ, Ед./л	14-113	24,5±4,1	51,0±3,9***	66,3±0,4**	52,1±1,2**	36,4±2,5**	26,3±4,1**
АЛТ, Ед./л	14-80	15,5±2,2	19,2±4,0*	18,5±1,9**	22,2±1,8*	20,1±0,5*	16,3±1,7*
Билирубин общ., мкмоль/л	0-8,7	4,2±1,2	4,3±1,2	4,3±1,2	4,2±1,1	4,7±0,6	4,1±1,2
Креатинин, мкмоль/л	40,2-116,3	50,3±1,4***	52,3±1,8***	48,3±1,3*	44,1±1,6*	43,7±0,8*	42,9±0,9
Мочевина, ммоль/л	4,6-10,4	5,7±0,3	5,8±0,9	7,6±0,2**	7,3±0,1**	6,6±0,2	5,8±0,5
Кальций, ммоль/л	2,12-2,68	2,2±0,1	2,4±0,1	2,3±0,1	2,0±0,1	2,1±0,1	2,2±0,1
Фосфор, ммоль/л	0,81-1,13	1,0±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	1,0±0,1
Срб, мг/л	-	2,9±0,2	19,9±4,3	23,5±2,6*	26,1±4,6*	10,0±2,4**	3,4±0,7**

Колебания уровня мочевины свидетельствуют о распаде белков в травмированных мышцах, однако отмеченная динамика была незначительной и происходила в пределах референсных показателей, составляя на начало эксперимента в контроле $5,7 \pm 0,3$ ммоль/л и $5,5 \pm 0,3$ ммоль/л в опыте (табл.5,6). На третьи сутки после операции мы отмечаем незначительное достоверное увеличение уровня мочевины в обеих группах – $6,0 \pm 0,2$ ммоль/л ($p \leq 0,01$) в контрольной и $7,6 \pm 0,2$ ммоль/л ($p \leq 0,01$) в опытной. С седьмых суток, отмечалось уменьшение уровня мочевины как у животных контрольной, так и животных опытной групп определяясь в контроле в концентрации $5,9 \pm 0,2$ ммоль/л ($p \leq 0,01$), в опыте $7,3 \pm 0,1$ ммоль/л ($p \leq 0,01$), на четырнадцатые $5,9 \pm 0,3$ ммоль/л, $6,6 \pm 0,2$ ммоль/л и на тридцатые сутки $5,8 \pm 0,3$ ммоль/л и $5,8 \pm 0,5$ ммоль/л соответственно. Количество кальция и фосфора в течение всего периода наблюдений изменялось незначительно и находилось в пределах референсных значений, что связано с невысокой степенью костной травмы (табл.5,6).

В нашем исследовании на начало эксперимента уровень С-реактивного белка у животных контрольной группы составлял $3,3 \pm 0,4$ мг/л, а опытной $2,9 \pm 0,2$ мг/л (табл.5,6). Через сутки после операции его уровень значительно повысился в контрольной и опытной группах достигнув $30,6 \pm 9,2$ мг/л ($p \leq 0,001$) и $19,9 \pm 4,3$ мг/л соответственно. Спустя трое суток концентрация С-реактивного белка снова достоверно увеличилась в контроле до $33,6 \pm 1,8$ мг/л ($p \leq 0,05$), а опыте до $23,5 \pm 2,6$ мг/л ($p \leq 0,05$). Достигнув максимальной концентрации на седьмые сутки в контрольной группе $49,0 \pm 6,2$ мг/л ($p \leq 0,05$) и опытной $26,1 \pm 4,6$ мг/л ($p \leq 0,05$), в последствии уровень С-реактивного белка начал достоверно снижаться на четырнадцатые сутки до $31,1 \pm 0,7$ мг/л и $10,0 \pm 2,4$ соответственно. К окончанию эксперимента было отмечено, что концентрация С-реактивного белка в контрольной группе вновь достоверно увеличилась, составив $35,6 \pm 5,2$ мг/л, а в опытной достоверно приблизился к дооперационным значениям, показав $3,4 \pm 0,7$ мг/л (диаг.1).

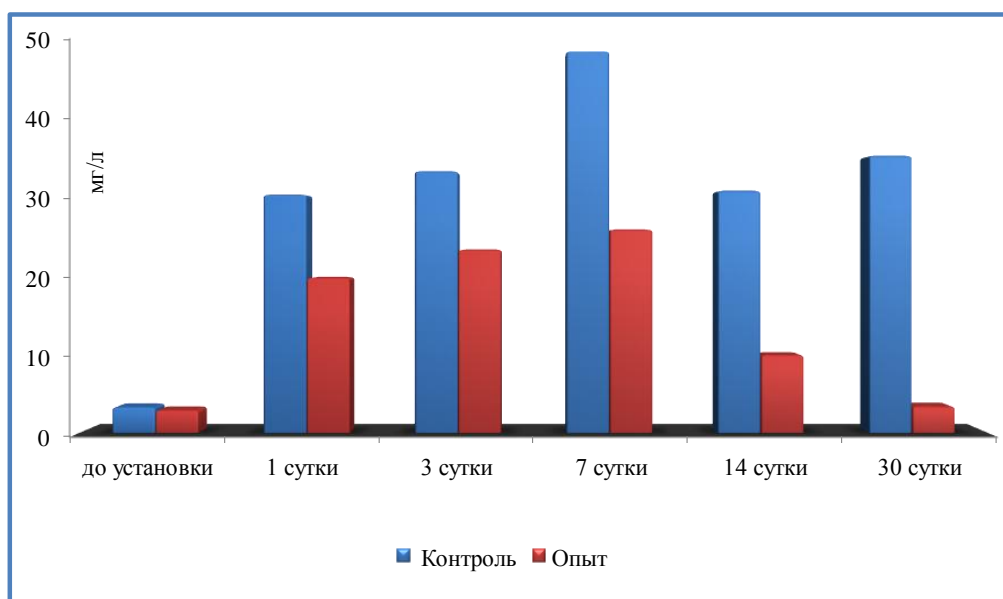


Диаграмма 1. Уровень С-реактивного белка у экспериментальных животных.

Гистологические изменения в тканях на границе с имплантатом у экспериментальных животных. Микроскопически, у животных контрольной группы на 30-е сутки эксперимента в диафизарной зоне, граничащей с имплантатом, определялись фрагменты новообразованной костной ткани, представленные компактной костной тканью с остеонами, внутри которых отмечались полнокровные сосуды. В костных балочках определялось истончение по типу остеокластической резорбции, а также кровоизлияния вокруг зоны имплантации. Структура компактной костной ткани была сохранена, но содержала резко истонченные гаверсовы каналы размытой формы и остеоны в виде тонких полосок (рис.12), эндост местами был хорошо выражен, фрагменты жировой ткани содержали четко выраженные липоциты, в центре некоторых из них отчетливо было выражено кровенаполнение. Костный мозг характеризовался выраженным полнокровием с пролифератами элементов костного мозга различной степени зрелости. Определялись также очаги формирования молодого гиалинового хряща с многочисленными одиночными хондробластами и зрелого гиалинового хряща с изогенными группами хондроцитов.

У животных опытной группы, в данной зоне к этому сроку, в периимплантационной области наряду с образованием губчатой и компактной костными тканями шло формирование костной мозоли. На участках изучаемой области при формировании остеоида наблюдали многоклеточные скопления остеогенной ткани, состоящие из остеобластов и фиброцитов. Костная ткань содержала хорошо выраженные гаверсовы каналы (рис.13). На различных участках наблюдали единичные остеоны цилиндрической формы с четко сформированной стенкой. Отмечали интенсивное образование губчатой и компактной костных тканей с единичными костными клетками, преимущественно остеобластами. Костный мозг был представлен полнокровными участками жирового костного мозга с фрагментами лизированных костных балочек и единичными скоплениями элементов красного костного мозга различной степени зрелости. Также определялся желтый костный мозг, вокруг которого визуализировали компактную костную ткань с фрагментами расширенных и суженных гаверсовых каналов.

В области метафиза в периимплантной зоне у животных контрольной группы губчатая костная ткань имела очаги энхондрального окостенения, отмечалось формирование фрагментов хрящевой ткани с многочисленными хондробластами, хорошо развитым межклеточным веществом в виде коллагеновых волокон. Выявлено формирование волокнистого и гиалинового хряща с многочисленными хондробластами, развитым межклеточным веществом. На поверхности остеоида отмечали скопления остеогенной ткани. В изучаемой области наблюдались кровеносные сосуды с истонченной стенкой, но четко выраженным просветом.

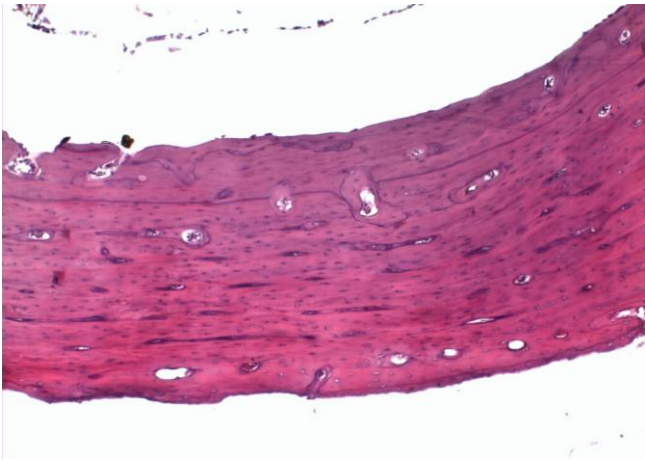


Рисунок 12. Сужение гаверсовых каналов и остеонов в виде тонких полосок в компактной костной ткани в месте установки имплантата у животных контрольной группы. ГЭх100.

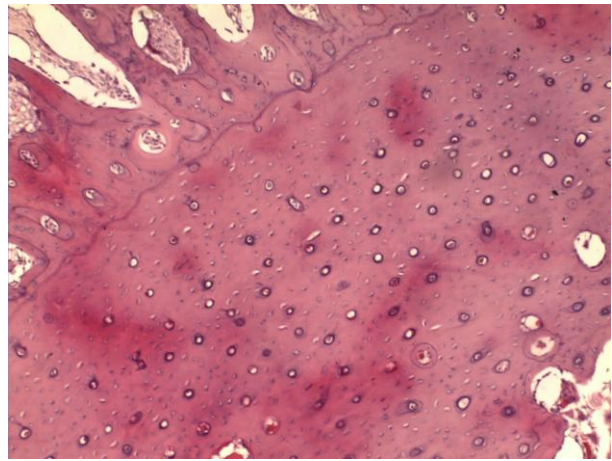


Рисунок 13. Образование губчатой и компактной костных тканей с единичными костными клетками, преимущественно остеобластами с хорошо выраженными гаверсовыми каналами у животных опытной группы. ГЭх100.

В то же время у животных опытной группы формировался зрелый остеоид с дифференцировкой в губчатую костную ткань с заметно выраженным эндостом. Молодой гиалиновый хрящ содержал значительное количество одиночных хондробластов, которые четко отграничены межклеточными (коллагеновыми) волокнами. Определялись многочисленные полнокровные сосуды с четкой, хорошо выраженной стенкой в межбалочных пространствах. Наблюдался в стадии формирования очаг остеоида со значительным количеством остеогенной ткани в виде клеток дифференцированных остеобластов. На поверхности остеоида в большом количестве определялся гиалиновый и волокнистый хрящ со значительным количеством хондробластов.

Таким образом, проведенные гистологические исследования дают основание предполагать, что процессы репаративной регенерации, протекающие при установке имплантатов, прошедших термоокисидирование и модифицированных наноагрегатами флавоноидов, не только соответствуют стадиям течения травматической болезни, но и в определенной степени стимулируют восстановительные процессы, сокращая сроки остеорепаляции.

Тепловизионные характеристики зоны имплантации. Клинически здоровым собакам под нейролептаналгезией проводилось удаление премоляров и одноэтапная установка контрольных и опытных образцов имплантатов (рис.14).



Рисунок 14. Рентгенограмма через 6 месяцев после установки.



Рисунок 15. Рентгенограмма через 6 месяцев после установки.

Рентгенологическим методом осуществлялся контроль положения и остеointеграции имплантатов (рис.15,16).

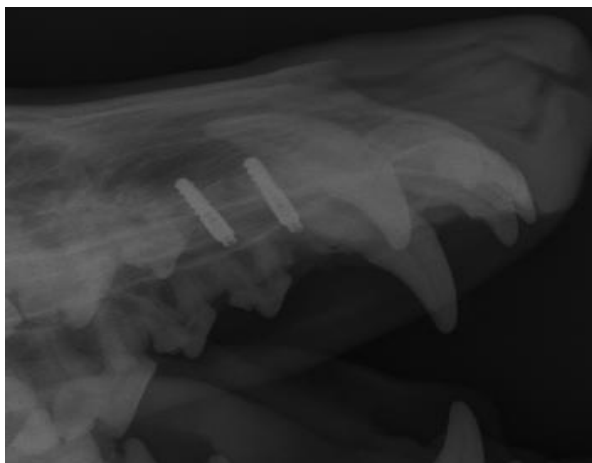


Рисунок 16. Рентгенограмма через 19 месяцев после установки.

Тепловидение как метод визуализации теплового излучения позволяет успешно применять его в объективной оценке процессов гемодинамики (Иваницкий Г.Р. 2006). В нашем исследовании до установки имплантатов температурная разница окружающих тканей предполагаемых мест установки имплантатов составляла $0,2^{\circ}\text{C}$ при абсолютных значениях $30,6^{\circ}\text{C}$ и $30,8^{\circ}\text{C}$. Картина тепловизионной диагностики зоны имплантации контрольного и опытного образцов в 1 сутки после операции показала (рис.17), что разница в температурных значениях участков десны около контрольного и опытного образцов была незначительной и составила $0,1^{\circ}\text{C}$ при абсолютных значениях $31,5^{\circ}\text{C}$ около опытного и $31,6^{\circ}\text{C}$ около контрольного образцов. На протяжении первой недели эксперимента температурная разница увеличивалась, достигнув $0,8$ градуса.

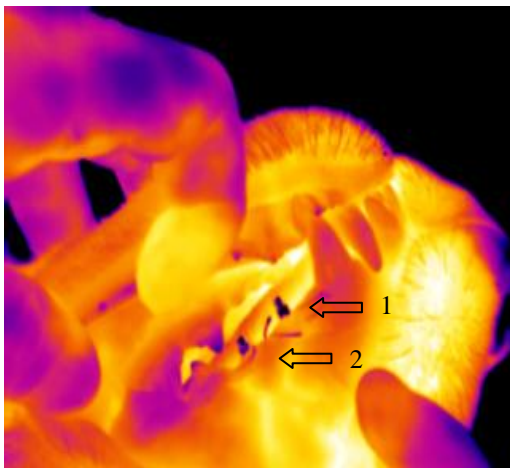


Рисунок 17. 1 сутки после операции.
1 – контрольный образец; 2 – опытный образец.

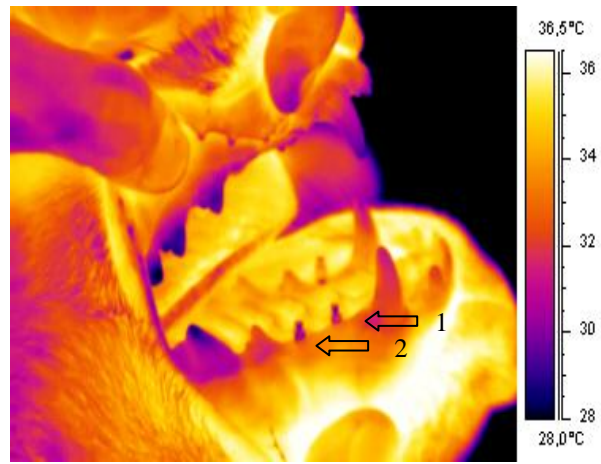


Рисунок 18. 25 сутки после операции.
1 – контрольный образец; 2 – опытный образец.

Пиковая разница в температуре регистрировалась на 9 сутки эксперимента составляя $2,0^{\circ}\text{C}$ при абсолютных значениях $33,4^{\circ}\text{C}$ около опытного и $35,4^{\circ}\text{C}$ около контрольного образцов. С 9 по 18 сутки эксперимента происходило снижение температурных значений в периимплантантной зоне контрольных и опытных образцов. Однако разница между ними в пределах $0,7^{\circ}\text{C}$ сохранялась при абсолютных значениях $31,0^{\circ}\text{C}$ около опытного и $31,7^{\circ}\text{C}$ около контрольного образцов. С 18 до 25 суток происходило увеличение температурных значений до $34,1^{\circ}\text{C}$ около контрольных и до $33,4^{\circ}\text{C}$ около опытных имплантатов с сохраняющейся разницей в $0,7^{\circ}\text{C}$ (рис.18).

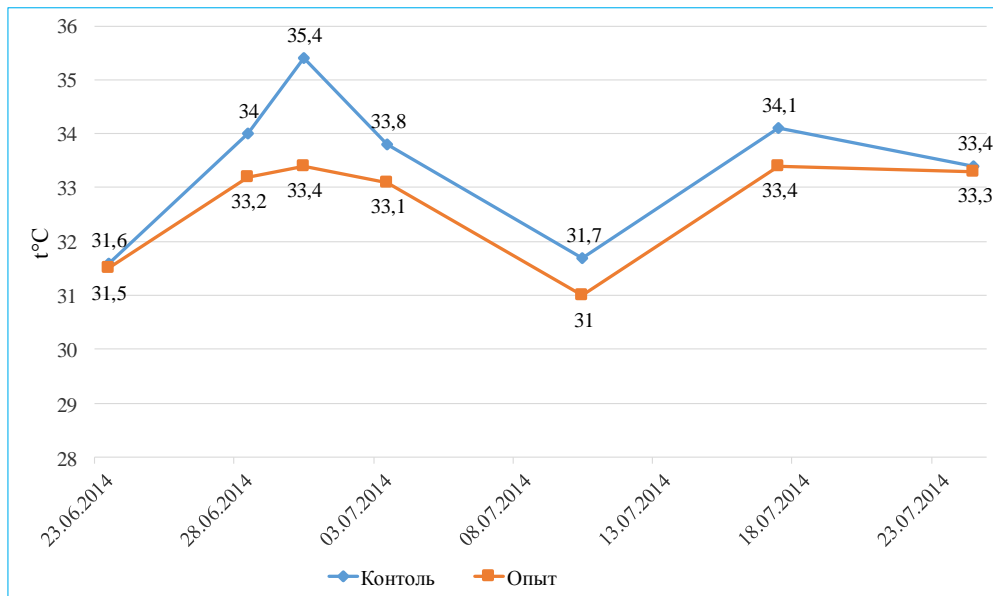


Диаграмма 2. Динамика температурных значений.

Постепенное уменьшение разницы температурных показателей около контрольных и опытных образцов происходило с 25 по 32 сутки и на момент окончания эксперимента составил $0,1^{\circ}\text{C}$ при абсолютных значениях $33,3^{\circ}\text{C}$ около опытного и $33,4^{\circ}\text{C}$ около контрольного образца (диаг.2).

Таким образом, асимметрия теплового рисунка зоны имплантации контрольных и опытных образцов имплантатов позволила определить качественные и количественные различия, соответствующие характеристикам покрытий имплантатов.

Цитокиновый профиль десневой жидкости и сыворотки крови экспериментальных животных. Установлено, что в стоматологии важное диагностическое и прогностическое значение имеет изменение уровня цитокинов в системном кровотоке и локальном процессе (А.А. Ярилин, 2010). В травматологии определение цитокинового профиля позволяет контролировать репаративный остеогенез (В.В. Анников, 2006). Из таблицы 7 видно, что на начало эксперимента уровень ФНО- α в сыворотке крови не определялся, а в десневой жидкости составил $1,8 \pm 0,5$ пкг/мл, уровень ИЛ-1 β в сыворотке крови составил $0,5 \pm 0,01$ пкг/мл, в десневой жидкости не определялся, уровень ИЛ-6 в сыворотке крови составил $0,8 \pm 0,03$ пкг/мл, в десневой жидкости отсутствовал, уровень ИНФ- γ в сыворотке крови и десневой жидкости не определялся, уровень VEGF в сыворотке крови также не регистрировался.

Таблица 7

Концентрация цитокинов в сыворотке крови и десневой жидкости собак в разные сроки после имплантации ($M \pm m$, $n=16$)

Срок, сутки	Концентрация цитокинов (пкг/мл)								
	ФНО α		ИЛ-1 β		ИЛ-6		ИНФ- γ		VEGF
	Сыворотка крови	Десневая жидкость	Сыворотка крови	Десневая жидкость	Сыворотка крови	Десневая жидкость	Сыворотка крови	Десневая жидкость	Сыворотка крови
до установки	0	$1,8 \pm 0,5$	$0,5 \pm 0,01$	0	$0,8 \pm 0,03$	0	0	0	0
3	$1,9 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,5$	0	0	$4,0 \pm 1,6$	$5,2 \pm 0,9$	0	0	0
7	0	$1,6 \pm 0,1$	0	0	0	0	0	0	$24,2 \pm 4,7$
14	$5,1 \pm 0,7$	$8,3 \pm 0,9$	$4,4 \pm 1,2$	0	$2,0 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	0	0	$7,3 \pm 1,2$
21	0	$3,0 \pm 0,1$	0	0	0	0	0	0	0
28	0	$4,0 \pm 0,3$	$6,5 \pm 1,7$	0	0	0	0	0	0
35	$119,0 \pm 17,3$	$75,4 \pm 10,0$	$2,0 \pm 0,3$	0	$8,5 \pm 2,3$	0	$5,4 \pm 0,1$	0	$5,8 \pm 0,9$
56	$26,5 \pm 5,8$	$9,0 \pm 1,4$	$4,3 \pm 1,5$	0	$12,8 \pm 1,7$	$2,8 \pm 0,2$	$42,5 \pm 3,3$	$22,8 \pm 2,5$	$3,1 \pm 0,2$
1 год	0	$1,5 \pm 0,8$	0	0	0	0	0	0	0

На 3-и сутки после дентальной имплантации в сыворотке крови и в десневой жидкости животных наблюдалось значительное повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) (табл.7). Подъем которых является показателем развития острой воспалительной реакции в результате травмирования тканей при проведении остеотомии. К концу первой недели наблюдений концентрации обсуждаемых показателей значительно снизились до неопределяемых значений в сыворотке крови и десневой жидкости. Кроме уровня ФНО- α в десневой жидкости, составившего $1,6 \pm 0,1$ пкг/мл, что соответствовало норме и свидетельствовало о затухании воспалительной реакции и переходе к фазе регенерации. В пользу этого также говорит тот факт, что на 7-е сутки в сыворотке крови наблюдался резкий подъем уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), необходимого для стимуляции миграции эндотелиальных клеток в область страдающих от гипоксии тканей, который составил $24,2 \pm 4,7$ пкг/мл. Благодаря этому,

возможно произошло быстрое восстановление гемциркуляторного русла и активация регенеративных процессов в зоне повреждения. К концу второй недели уровень VEGF существенно снизился, и к 21-м суткам, по всей видимости, процессы ревазуляризации и ангиогенеза в ране завершились полностью. Начиная с 14-х суток, отмечался резкий подъем уровней ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови и десневой жидкости соответственно, $5,1 \pm 0,7$ пкг/мл и $8,3 \pm 0,9$ пкг/мл, $2,0 \pm 0,1$ пкг/мл и $2,3 \pm 0,1$ пкг/мл. Исключением явился ИЛ-1 β , уровень которого в сыворотке крови составил $4,4 \pm 1,2$ пкг/мл, а в десневой жидкости не определялся. На 5-й неделе наблюдался повторный и более сильный выброс в кровь цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($119 \pm 17,3$ пкг/мл, $2,0 \pm 0,3$ пкг/мл, $8,5 \pm 2,3$ пкг/мл), сопровождающийся повышением уровня ИНФ- γ ($5,4 \pm 0,1$ пкг/мл). По всей видимости, с данного периода времени произошел переход к следующей фазе остеинтеграции – ремоделирования кости, которая длилась до 8-ой недели включительно. При этом благодаря цитокинам ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИНФ- γ осуществлялись рекрутинг и дифференцировка клеток-предшественников остеобластов и остеокластов, которые в свою очередь обеспечили замещение первичной костной ткани на компактную кость, пронизанную системой гаверсовых каналов. В это же время в сыворотке крови наблюдался рост концентрации VEGF, необходимый для стимуляции прорастания сосудов надкостницы в полости остеонов, составивший $5,8 \pm 0,9$ пкг/мл.

Таким образом, мониторинг колебания уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- γ и белков VEGF в сыворотке крови и десневой жидкости животных позволяет отслеживать динамику репаративно-регенеративных процессов в периимплантационной области.

Технология коррекции дистопии зубов и исправления прикуса. Нарушение целостности зубной аркады приводит к нарушению формирования пищевого кома и провоцирует поражения каудальных отделов пищеварительной трубки (В.В. Фролов, 2008). Структура выявленной нами патологии ортодонтического профиля представлена на диаграмме 3. Из которой видно, что встречалась дистопия одного клыка у 20 собак (8,7%), дистопия двух клыков у 12 (5,4%), дистопия одного резца у 30 (13,1%), дистопия двух и более резцов у 47 (20,6%) и «зеркализация» окклюзии у 118 животных (52,2%). С целью хирургической коррекции дистопии клыков у плотоядных животных мы разработали метод одномоментного изменения положения зубов (Пат. №2586039).

Техническая задача исправления дистопии (рис.19) была решена путем обеспечения первичной стабильности перемещаемого зуба за счет предварительной трепанации костной ткани в виде костного ложа по форме корня зуба, одномоментным дозированным механическим перемещением зуба в костное ложе и наложением лигатур на слизистую оболочку десны.

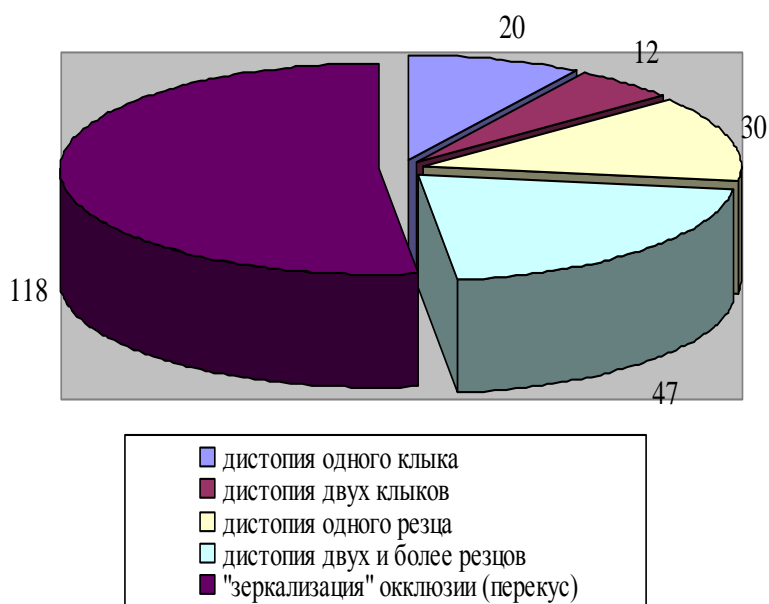


Диаграмма 3. Структура окклюзий у клинически больных собак.

Подобная манипуляция позволяет получить стойкий лечебный и эстетический эффект за короткие сроки без использования громоздких ортодонтических аппаратов, требующих к ним привыкания, а в ряде случаев неоднократной их замены в процессе коррекции положения зуба и постоянной гигиены зоны нахождения ортодонтического аппарата (рис.20).



Рис.19. Вестибулярное положение клыка верхней челюсти слева у собаки.



Рис.20. Анатомо-функциональный результат хирургической коррекции дистопии клыка у собаки спустя 4 недели после операции. Плотное смыкание челюстей с заходом нижнего клыка в диастему между резцом и клыком верхней челюсти.

Таким образом, создание механической травмы является пусковым механизмом регенерации костной ткани с образованием первичной костной мозоли. Это дает возможность получить стойкий лечебный и эстетический эффект за короткие сроки без использования трудно и индивидуально изготавливаемых, громоздких, требующих привыкания и постоянной гигиены

ортодонтических аппаратов, а разработанная нами технология исправления дистопии зубов и прикуса отличается универсальностью технологических приемов и высокой эффективностью.

Используемый для удаления зубов у животных инструментарий не соответствует анатомическим особенностям удаляемых зубов (А.И. Яременко, А.А. Зодьян, 2005), и проводимая процедура часто осложняется переломом зуба. Функциональная состоятельность предлагаемой нами полезной модели «Щипцы для удаления зубов (резцы, клыки) у собак» (Пат. №163929) обусловлена плотным схождением рабочих поверхностей губок с выемками на их внутренних поверхностях, которые анатомически прилегают к зубу или его корню, создавая максимальную площадь контакта.

Известно, что поражения органов ротовой полости (стоматиты, гингивиты и т.д.) сопровождаются болевой реакцией вследствие воспаления, что в итоге может привести к развитию анкилоза височно-нижнечелюстного сустава (Т.В. Тарасова и др., 2017). Нами с целью ретракции мышц височно-нижнечелюстного сустава при анкилозах, а также обеспечение хорошей визуализации зубов при оказании стоматологической и ортодонтической помощи предложен «Дистрактор мышц лицевой части черепа плотоядных животных» (Пат. №2015117871). Технический результат заключается в растяжении мышц лицевой части черепа плотоядных при патологии височно-нижнечелюстного сустава, нервов и мышц лицевой части черепа плотоядных за счет двух подвижных резьбовых штоков с Т-образными ручками, оснащенными фиксаторами, двумя площадками прямоугольной формы, лопатками с отверстиями и углублениями, которые обеспечивают фиксацию устройства с учетом анатомической организации зубной аркады плотоядных животных.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенные нами морфометрические исследования позволили установить основные одонтоскопические и одонтометрические показатели зубов собак, в частности особенности морфологии и морфометрии корней. Полученные данные необходимо учитывать при установке дентальных имплантатов с целью протезирования, а также при хирургических способах коррекции отдельных дистопированных зубов или аномалий прикуса у собак.

Цитологические и гистологические исследования подчелюстных лимфатических узлов собак показали, что при патологических процессах различной степени тяжести, протекающих в ротовой полости отмечаются изменения архитектоники данных органов, характеризующие хронический воспалительный процесс, что согласуется с результатами И.Ю. Ищенко, С.В. Мичуриной (2005), Ю.А. Ватникова (2011) и Д.И. Баклановой (2014), свидетельствующие о широком диапазоне и сложной динамике структурных преобразований при патологиях в дренируемом органе. В то же время И.И. Марков и др., (2015) писали, что не отмечали морфофункциональных изменений в регионарных лимфатических узлах при реплантации зубов в эксперименте.

Проведенные научные исследования показали, что разработанное биodeградируемое покрытие для имплантатов из полиазолидинаммония, модифицированного гидрат-ионами галогенов и наноагрегатами флавоноидов не обладает токсичными свойствами и не оказывает отрицательного влияния на функциональные характеристики культуры фибробластов.

Гистологические исследования показали высокую степень биоинтеграции покрытия, поскольку в диафизе периимплантантная зона представлена новообразованной губчатой и компактной костными тканями с очагами остеогенеза, характеризующихся скоплениями остеобластов и фиброцитов, а зона метафиза зрелым остеонидом дифференцирующимся в губчатую костную ткань с хорошо выраженным эндостом. Полученные данные совпадают с результатами исследований Н. Yi, L.-Q. Wu, W.E. Bentley (2008) и L. Fang et al., (2014), которые отмечали появление у собак активных остеобластов на поверхности протезов и формирование остеоида в среднем через 2 недели после имплантации. Начиная с 4-й недели, около протезов выявлялись процессы энхондральной оссификации, а на 8-й неделе начиналось ремоделирование новообразованной костной ткани.

При анализе влияния разработанного покрытия на гематологические показатели организма кроликов, установлено, что опытные образцы имплантатов не тормозят гемо- и эритропоэз и не вызывают острой воспалительной реакции. Динамика показателей красной крови на протяжении эксперимента являлась отражением репаративно-регенеративных процессов в костной ткани кроликов, характеризующих стадии травматической болезни. При этом в лейкограмме происходили изменения с появлением незрелых форм лейкоцитов, незначительными базо- и лимфопенией, увеличением количества эозинофилов в пределах физиологической нормы и моноцитозом характеризующих картину течения малоинвазивного способа установки имплантатов. Эти данные совпадают с точкой зрения Ю.А. Ватникова (2009) о нормализации количества лейкоцитов в период анаболической фазы после травматизации костной ткани и П.Д. Горизонтова и др., (1983), доказавших изменения на этапе катаболической фазы в лейкограмме, связанные с выполнением защитных функций клеток крови в период регенерации.

Анализ основных биохимических показателей сыворотки крови кроликов (активность АСТ, АЛТ, количество билирубина, креатинина и мочевины) при установке имплантатов с биodeградируемым покрытием было установлено, что опытные образцы не обладают гепато- и нефротоксичностью, что совпадает с мнением М.А. Дерхо, С.Ю. Концевой (2004) и Ф.В. Шакировой и др., (2013).

При анализе рентгенографической картины зоны имплантации мы не отмечали изменений в периимплантантной области у животных опытной группы. На рентгенограммах животных контрольной группы к окончанию эксперимента регистрировали на границе кость-имплантат незначительную зону резорбции. Это говорит о стимулировании репаративно-регенеративных процессов за счет применения биodeградируемого покрытия, что совпадает с мнением Т.С. Петровской (2013).

Проведенные исследования зоны установки имплантатов в челюстные кости собак показали, что асимметрия теплового рисунка зоны слизистой оболочки десны, прилегающей к экспериментальным имплантатам позволяет определить качественные и количественные различия, соответствующие характеристикам покрытий имплантатов. Полученные клинические данные демонстрировали разницу в температурных значениях достигающую 2°C, свидетельствующие о биосовместимых свойствах опытных имплантатов. Данный метод можно рекомендовать в качестве неинвазивного способа контроля стоматолого-ортодонтических патологий.

Мониторинг цитокинового профиля сыворотки крови и десневой жидкости собак позволил в динамике оценить репаративно-регенеративные процессы в периимплантационной зоне при установке дентальных имплантатов. Полученные данные совпадают с мнением Н.Н. Цыбикова и др., (2012) о механизме местного и системного иммунитета в полости рта. Данный метод контроля имеет важное диагностическое и прогностическое значения при принятии решении о профилактических или лечебных мерах для предотвращения отторжения имплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные положительные результаты дают основание сделать выводы и дать практические рекомендации ветеринарным специалистам в вопросах общей патологии, стоматологии, травматологии, иммунологии и диагностики болезней собак. Проведенные морфометрические исследования зубов различных пород создали основу для разработки типоразмеров зубных имплантатов собак. На экспериментальной модели подтверждены высокие биоинтеграционные свойства покрытия на основе полиазолидинаммония, модифицированного гидрат-ионами галогенов и наноагрегатами флавоноидов. Полиазолидинаммоний, модифицированный гидрат-ионами галогенов и наноагрегатами флавоноидов в составе биodeградируемого покрытия не провоцируют острой воспалительной реакции. Предложена методика оценки степени остеоинтеграции имплантатов посредством тепловидения, которая обоснована морфологическими, биохимическими параметрами крови, цито- и гистологическими изменениями для оценки степени интенсивности патологических процессов, протекающих в ротовой полости животных. На основе тепловизиограмм и цитокинового профиля обоснована методика динамического мониторинга гемодинамики и местного иммунитета пациентов стоматолого-ортодонтического профиля. Экспериментально обоснован метод хирургической коррекции дистопии отдельных зубов и аномалий прикуса у собак, позволяющий проводить одномоментную их хирургическую коррекцию.

Итоги выполненного исследования.

1. Полученные морфометрические данные зубов, являются основополагающими в ортодонтической практике и протезировании зубов у собак имплантатами с биodeградируемым покрытием, а также являются базовыми при коррекции дистопии зубов и аномалиях прикуса.

2. Созданные биodeградируемые покрытия имплантатов на основе полиазолидинаммония, модифицированного гидрат-ионами галогенов и наноагрегатами флавоноидов обладают osteoинтеграционными свойствами, о чем свидетельствуют результаты гистологических исследований, поскольку периимплантантная зона в диафизе кости была представлена новообразованной губчатой и компактной костными тканями с очагами остеогенеза, характеризующихся скоплениями остеобластов и фиброцитов. Область метафиза в периимплантантной зоне была представлена зрелым остеидом дифференцирующимся в губчатую костную ткань с хорошо выраженным эндостом.

3. Полиазолидинаммоний, модифицированный гидрат-ионами галогенов и наноагрегатами флавоноидов в составе биodeградируемого покрытия не провоцируют острой воспалительной реакции, о чем свидетельствуют уровень лейкоцитов и С-реактивный белок. Количество лейкоцитов через сутки эксперимента составило $8,6 \pm 1,9 \times 10^9/\text{л}$, к 3 суткам - $10,1 \pm 1,0 \times 10^9/\text{л}$, к 14-м суткам - $9,7 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$. Количество С-реактивного белка через сутки эксперимента составило $19,9 \pm 4,3 \text{ мг/л}$, к 3 суткам - $23,5 \pm 2,6 \text{ мг/л}$, к 14-м суткам - $10,0 \pm 2,4 \text{ мг/л}$.

4. Имплантаты с биodeградируемым покрытием не тормозят гемо- и эритропоез, поскольку уровень гемоглобина у животных опытной группы до начала эксперимента составлял $109,0 \pm 2,4 \text{ г/л}$, по окончании - $111,3 \pm 1,9 \text{ г/л}$, эритроциты до эксперимента определялись в количестве $5,7 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$, по окончании $6,2 \pm 0,1 \times 10^{12}/\text{л}$.

5. Имплантаты, полученные методом индукционно-термической обработки с нанесенной биodeградируемой пленкой не угнетают фильтрационную и мочевинообразующую функции почек и не обладают гепатотоксичностью, о чем свидетельствует активность АЛТ (через сутки $19,2 \pm 4,0 \text{ Ед./л}$, через трое - $18,5 \pm 1,9 \text{ Ед./л}$, $20,1 \pm 0,5 \text{ Ед./л}$ через четырнадцать; уровень креатинина - $52,3 \pm 1,8 \text{ мкмоль/л}$ через сутки, $48,3 \pm 1,3 \text{ мкмоль/л}$ через трое, $43,7 \pm 0,8 \text{ мкмоль/л}$ через четырнадцать).

6. Морфологические изменения в подчелюстных лимфатических узлах при патологиях ротовой полости характеризуются изменениями, отражающими хронический воспалительный процесс, о чем свидетельствуют наличие дегенеративных нейтрофилов, лимфоцитов с выраженной реактивностью, атипичных клеток округлой и овальной формы с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением при цитологическом исследовании и истончение соединительно-тканной капсулы лимфатического узла, разрежение

лимфоидной ткани, периваскулярные отеки и разrost соединительной ткани при гистологическом.

7. Цитокиновый профиль десневой жидкости в периимплантантной зоне характеризовался повышением концентрации ФНО- α до $3,0 \pm 0,5$ пкг/мл и ИЛ-6 до $5,2 \pm 0,9$ пкг/мл в первые трое суток после операции и снижением до предоперационных показателей в дальнейшем. Что свидетельствует о противовоспалительных свойствах обсуждаемых покрытий имплантатов.

8. При рентгенографическом исследовании перимплантантной зоны костей в отдаленные периоды (2, 6, 12, 19 месяцев) отмечена полная остеоинтеграция имплантатов, о чем свидетельствует отсутствие резорбции кости в периимплантантной зоне.

9. Разработан метод динамической тепловизиографии при стоматологическом протезировании имплантатами с биodeградируемым покрытием позволяющий осуществлять неинвазивный контроль в течение всего периода репарации.

10. Разработана хирургическая технология одномоментной коррекции дистопии зуба и коррекции прикуса со стойким лечебным и эстетическим эффектом в короткие сроки (3-4 недели) без использования индивидуально изготавливаемых, громоздких, требующих привыкания и постоянной санации ортодонтических аппаратов.

11. Разработанные щипцы для удаления зубов у собак позволяют избежать осложнений при экстракции зуба или его корня поскольку соответствуют анатомическим параметрам, а дистрактор обеспечивает ретракцию мышц при анкилозе и свободный оперативно-терапевтический доступ при оказании помощи стоматологически больным животным.

Практические предложения:

Для протезирования зубов собак следует использовать титановые имплантаты с покрытием на основе полиазолидинаммония, модифицированного гидрат-ионами галогенов и наноагрегатами флавоноидов с учетом морфометрических особенностей зубов собак. Рентгенографическое исследование зоны имплантации с целью контроля остеорепарации необходимо проводить через 1 сутки, 2, 6, 12, 19 мес. Для оценки состояния локальной резистентности следует определять цитокиновый профиль десневой жидкости. Тепловизиографию следует применять как неинвазивный метод контроля состояния сосудистой реакции в периимплантантной зоне. С целью эффективного решения задач по исправлению дистопии и прикуса использовать одномоментную репозицию зубов.

Рекомендации и перспективы разработки темы

Проведенные исследования позволили выявить породные особенности организации зубной аркады собак, это создает предпосылки к дальнейшему изучению вопросов пластичности зубной аркады под влиянием филогенетических и урбанистических факторов. Разработанные биodeградируемые покрытия для имплантатов на основе

полиазолидинаммония, модифицированного гидрат-ионами галогенов и наноагрегатами флавоноидов в перспективе могут быть использованы в других областях хирургии (травматология, ортопедия). Тепловидение как неинвазивный метод динамического мониторинга позволит в перспективе контролировать гемодинамику у пациентов в постоперационный период. Цитокиновый профиль стоматологически больных животных позволит на ранних этапах корректировать и профилактировать возможные осложнения.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. **Красников, А.В.** Биointegrационные характеристики имплантатов с биологически активными покрытиями / С.В. Ларионов, А.В. Красников, В.В. Анников // Научная жизнь. - 2016. - №2. - С.144-158.
2. **Красников, А.В.** Причины потери зубов у собак и проблемы ветеринарной имплантологии / А.В. Красников, В.В. Анников // Вестник Ветеринарии. - 2011. - №4. - С.97-98.
3. **Красников, А.В.** Стоматологические болезни у домашних животных в г. Саратове / А.В. Красников, Д.Д. Морозова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2014. - Т.217. - С.127-131.
4. **Красников, А.В.** Цитокиновый профиль сыворотки крови и десневой жидкости собак при установке имплантатов / А.В. Красников, В.В. Анников // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. - 2017. - №2. - С.90-94.
5. Обоснование применения биodeградируемого покрытия титановых имплантатов, предназначенных для протезирования зубов у собак / **А.В. Красников, В.В. Анников, Д.Д. Морозова, А.А. Фомин и др.** // Международный вестник ветеринарии. - 2014. - №3. - С.28-32.
6. Обоснование применения имплантатов из наноструктурированного диоксида титана, модифицированного наноагрегатами флавоноидов для протезирования зубов у собак / **А.В. Красников, В.В. Анников, А.В. Кудинов, И.В. Родионов и др.** // Аграрный научный журнал. - 2013. - №8. - С. 11-15.
7. Оценка иммунной реакции кроликов при имплантации термооксидных остеофиксаторов / **А.В. Красников, В.В. Анников, Е.С. Краснова, Л.В. Анникова и др.** // Вестник ветеринарии. - 2012. - №4 (63). - С.118-121.
8. Состояние и перспективы применения зубных имплантатов в ветеринарии / **А.В. Красников, В.В. Анников, И.В. Родионов, А.А. Фомин и др.** // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. - 2012. - №4-2. - С. 98-102.
9. Функциональные биodeградируемые материалы на поверхности титановых имплантатов, предназначенных для протезирования зубов у собак / **А.В. Красников, В.В. Анников, Е.С. Красникова, А.А. Фомин и др.** // Ученые

записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2015. - Т.224(4). - С.106-110.

10. Экспериментальное применение биоинтеграционных имплантатов в ветеринарной хирургии / **А.В. Красников**, В.В. Анников, Ю.А. Ватников, И.Ф. Вилковьский // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. - 2017. - №6. – С.7-12.

Статьи, индексируемые в Scopus / Web of Science

11. Analysis of Dental Implants' Biointegration in Animals / **A.V. Krasnikov**, V.V. Annikov, Y.A. Vatnikov, E.D. Sotnikova, E.V. Kulikov, V.I. Parshina // Biology and Medicine, 2016. - Vol. 8, BM.178-16.

12. Induction heat treatment and technique of bioceramic coatings production on medical titanium alloys / A.A. Fomin, I.V. Rodionov, M.A. Fomina, **A.V. Krasnikov** et al. //Proc. SPIE 9448, Saratov Fall Meeting 2014: Optical Technologies in Biophysics and Medicine XVI; Laser Physics and Photonics XVI; and Computational Biophysics, 94481D (March 19, 2015); DOI:10.1117/12.2178000

13. Morfofunction justification implants from titanium dioxide modified flavonoids nanounits / **A.V. Krasnikov**, V.V. Annikov, A.A. Fomin et al. // Annals of Anatomy. – Beijing. 2014. – Vol. 196. - S. 1. – P. 270.

Патенты

14. Пат. 2535067 Российская Федерация МПК А61L31/10, А61L31/16, А61С8/00. Биоинтегрируемый композитный материал и способ формирования покрытия на изделиях медицинского назначения с использованием биоинтегрируемого композитного материала / **Красников А.В.**, Анников В.В., Заярский Д.А., Дервянченко В.В., Морозова Д.Д., Нечаева О.В., Журвиков В.А.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО Саратовский ГАУ. - №2013138555/15; заявл. 19.08.2013; опубл. 10.12.2014 Бюл. № 34. – 2 с.

15. Пат. 2015117871 Российская Федерация МПК А61D15/00 Дистрактор мышц лицевой части черепа плотоядных животных / Анников В.В., Ероклinceв В.Н., **Красников А.В.**, Клюкин С.Д. заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ. - №2015117871; заявл. 12.05.2015; опубл. 27.11.2016 Бюл. № 33. – 2 с.

16. Пат. 2586039 Российская Федерация МПК А61D5/00 Способ хирургической коррекции дистопии клыков у плотоядных животных / **Красников А.В.**; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО Саратовский ГАУ. - №2015113255/14; заявл. 09.04.2015; опубл. 10.06.2016 Бюл. № 16. – 1 с.

17. Пат. 2611957 Российская Федерация МПК А61С7/00 Способ хирургической коррекции прикуса у собак / **Красников А.В.**, Анников В.В., Красникова Е.С. заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ. - №2015150580; заявл. 25.11.2015; опубл. 01.03.2017 Бюл. № 7. – 1 с.

18. Пат. 163929 Российская Федерация МПК А61С3/14, А61С3/16 Щипцы для удаления зубов (резцы, клыки) у собак / **Красников А.В.**, Анников В.В., Красникова Е.С. заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО Саратовский ГАУ. - №2015132155/14; заявл. 31.07.2015; опубл. 20.08.2016 Бюл. № 23. – 2 с.

Статьи в других изданиях

19. Анализ биосовместимости полиазолидинаммония, модифицированного гидрат-ионами галогенов в качестве покрытия зубных имплантатов у собак / **А.В. Красников**, В.В. Анников, Д.Д. Морозова // Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны: мат. Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, СПб, 2014.

20. Дентальные эндооссальные импланты с биокерамическим антимикробным покрытием / **А.В. Красников**, Смирнов Д.А. Мостовая О.С. // Материалы VIII Международной научно-практической ветеринарной конференции по проблемам домашних животных. Украина. Умань, 2009.

21. Динамика биохимических показателей крови кроликов при установке имплантатов с биосовместимыми покрытиями на основе флавоноидов / **А.В. Красников**, В.В. Анников, А.В. Кудинов, И.В. Родионов и др. // Современные проблемы ветеринарии, зоотехнии и биотехнологии: мат. Международной научно-практической конференции. Саратов, 2013. - С. 138-143.

22. Динамика биохимических показателей крови при установке имплантантов из наноструктурированного диоксида титана, модифицированного наноагрегатами флавоноидов / **А.В. Красников**, В.В. Анников, А.В. Кудинов, И.В. Родионов и др. // Аграрная наука в XXI веке: проблемы и перспективы VII Всероссийская научно-практическая конференция. 2013. - С. 169-172.

23. Заболевания стоматологического профиля у собак / **А.В. Красников**, Д.Д. Морозова // Современные проблемы ветеринарной онкологии и иммунологии: мат. Международной научно-практической конференции. Саратов, 2014.

24. Клиническая оценка антимикробной активности и остеоинтеграционной способности медицинских титановых имплантатов с паротермическим серебросодержащим оксидным покрытием / И.В. Родионов, В.В. Анников, А.А. Фомин, **А.В. Красников** и др. // Уральский научный вестник. 2012. - №8(44). - С. 85-89.

25. Клинический случай лечения перелома фронтального отдела альвеолярных отростков верхней челюсти / **А.В. Красников** // Ветеринарная медицина. Современные проблемы и перспективы развития: мат. VII Всероссийской научно-практической конференции. Саратов, 2007.

26. Клиническое обоснование применению имплантатов из наноструктурированного диоксида титана, модифицированного наноагрегатами флавоноидов для протезирования зубов у собак / **А.В. Красников**, В.В. Анников, И.В. Родионов, А.А. Фомин и др. // Современные технологии в ветеринарии и зоотехнии: мат. Международной научно-практической конференции. Пермь, 2013. - С. 69-72.

27. Клиническое применение дентальных имплантатов с антимикробным покрытием / А.В. Лепилин, А.В. Лясникова, **А.В. Красников**,

Е.С. Красникова и др. // Новые технологии в стоматологии и имплантологии: Тр. X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Саратов, 2010. - С. 92-94.

28. **Красников, А.В.** Морфологические характеристики отдельных групп зубов собак некоторых пород / А.В. Красников, Д.Д. Морозова // Современные проблемы и перспективы развития агропромышленного комплекса России: сб. статей Всероссийской конференции «Научная волна 2016». Саратов, 2016.

29. **Красников, А.В.** Обоснование изучения одонтометрических параметров зубов собак для разработки и применения имплантатов / А.В. Красников, Д.Д. Морозова // Математические методы в технике и технологиях – ММТТ. Саратов, 2014.

30. **Красников, А.В.** Ортодонтия мелких непродуктивных животных / А.В. Красников // Ветеринарная практика. - 2006. - №1. - С. 40.

31. **Красников, А.В.** Современные пломбировочные материалы в стоматологии животных / А.В. Красников // Ветеринарная практика. - 2006. - №1. - С. 23-24.

32. Методика обследования хирургического стоматологического больного животного / **А.В. Красников** // Ветеринарная медицина. Современные проблемы и перспективы развития: мат. VIII Всероссийской научно-практической конференции. Саратов, 2008.

33. Микробиологическое исследование серебросодержащего биокомпозиционного плазмонапыленного покрытия дентальных имплантатов / **А.В. Красников**, Д.А. Смирнов, Е.С. Красникова и др. / Тр. Московского Международного ветеринарного конгресса. М.- 2010. - С.170-171.

34. Морфо-хирургическое обоснование применения погружных имплантатов в ветеринарной стоматологии / **А.В. Красников**, В.В. Анников, Д.Д. Морозова // Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований: материалы XI международной научно-практической конференции. North Charleston, 2017.

35. Непосредственные дентальные имплантаты с антимикробным покрытием / А.В. Лепилин, В.Н. Лясников, С.Б. Фищев, **А.В. Красников** и др. // Институт стоматологии. - 2010. - Т.1. - №46. - С. 34-36.

36. Обследование хирургического стоматологического больного животного / **А.В. Красников** // Актуальные проблемы ветеринарной патологии, физиологии, биотехнологии, селекции животных: мат. Всероссийской научно-практической конференции. Саратов, 2008.

37. Применение современных композитных материалов при реставрации зубов у животных / **А.В. Красников** // Ветеринарная медицина. Современные проблемы и перспективы развития: мат. IX Всероссийской научно-практической конференции. Саратов, 2009.

38. Профилактика развития осложнений при непосредственной установке дентального имплантата в лунку удаленного зуба путем

модификации его поверхности / А.В. Лепилин, А.В. Лясникова, **А.В. Красников**, Е.С. Красникова и др. // Dental Forum. 2011. - №5. - С. 71-72.

39. Разработка технологии нанесения и исследование свойств биокomпозиционных серебрoсодержащих покрытий дентальных имплантатов / А.В. Лясникова, А.В. Лепилин, О.С. Мостовая, **А.В. Красников** и др. // Новые технологии в стоматологии и имплантологии: Тр. X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Саратов, 2010. - С. 94-96.

40. Реабилитация пациентов с дефектами зубных рядов с использованием системы дентальных имплантатов «Плазма Поволжья» / О.С. Мостовая, А.В. Лепилин, **А.В. Красников** и др. // Вопросы челюстно-лицевой, пластической хирургии, имплантологии и клинической стоматологии. – 2010. - №2-3. - С.38-42.

41. Химико-термические особенности фазо- и структурообразования металлооксидных биосовместимых покрытий на стальных чрескостных остеофиксаторах / И.В. Родионов, В.В. Анников, А.А. Фомин, **А.В. Красников** и др. // Уральский научный вестник. 2012. - №8(44). - С.96-108.

42. Химический состав, наноструктура и свойства поверхности малогабаритных внутрикостных металлоконструкций из медицинского титанового сплава вт16, подвергнутых индукционно-термической обработке / М.А. Фомина, А.А. Фомин, И.В. Родионов, **А.В. Красников** и др. // Наноинженерия. 2014. - №7(37). - С.23-29.

43. Химический состав, структура и свойства поверхности титана ВТ1-00 и сплава ВТ16 после индукционно-термической обработки / А.А. Фомин, И.В. Родионов, М.А. Фомина, А.Б. Штейнгауэр, **А.В. Красников** и др. // Фундаментальные проблемы современного материаловедения. 2014. - Т.11. - №4. - С.481-494.

Учебные пособия

44. Методика обследования стоматологически больного животного: учебное пособие / **А.В. Красников**, В.В. Анников, Ю.А. Ватников, Е.В. Куликов. - Саратов: ИЦ «Наука». - 2015. – 39 с. ISBN 978-5-9999-2522-0.

Методические рекомендации

45. Коррекция дистопии зубов и прикуса у собак: методические рекомендации / **А.В. Красников**, В.В. Анников, Ю.А. Ватников. – Саратов: ИЦ «Наука», - 2017. – 19 с.

46. Динамический мониторинг собак при установке зубных имплантатов: методические рекомендации / **А.В. Красников**, В.В. Анников, Ю.А. Ватников. – Саратов: ИЦ «Наука», - 2017. – 17 с.