ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМ. ПАТРИСА ЛУМУМБЫ» (РУДН) МИНИСТЕРСТВА ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Жилоков Заур Гидович

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЗУБОАЛЬВЕОЛЯРНОГО АППАРАТА ПОСЛЕ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

3.1.33 – восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Куликова Наталья Геннадьевна

Москва
2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....4
ГЛАВА 1. НАУЧНАЯ КОНЦЕПЦИЯ ФОРМИРОВАНИЯ СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ. НЕЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 19
1.1. Современное представление об ортогнатической патологии ……19
1.1.1. Сосудисто-эндотелиальная дисфункция у оперированных пациентв…21
1.2. Методы физиотерапии в стоматологической практике……..…...29
1.2.1. Красный спектр лазерного излучения стоматологической практике.…36
1.2.2. Инфракрасное лазерное излучение в стоматологической практике.....39
1.2.3. Комбинированный спектр лазерного излучения в стоматологической практик……...45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....47
2.1. Материалы исследования ……47
2.2. Методы исследования……..……..52
2.2.1. Клинико-стоматологический статус……..….....52
2.2.2. Лабораторно-функциональные показатели……..…….57
2.3. Методы лечения …..……...……58
2.3.1. Комбинированные методики лазерного излучения …….....58
2.3.2. Методика инфракрасного лазерного излучения (904 нм) ……....59
2.3.3. Методика лазерного излучения красного спектра (635 нм) …….....59
2.4. Статистическая обработка результатов……62
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ…….....64
3.1. Результаты лечения пациентов методами лазерной терапии, по данным клинического статуса ……..…….64
3.2. Результаты лечения пациентов методами лазерной терапии, по данным лабораторного статуса…….…..…....75

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ НАБЛЮДЕНИЯ (6 месяц)…86

4.1. Эффективность лазерной терапии, по данным клинического статуса и лучевого контроля …….…….....86

4.2. Эффективность лазерной терапии, по данным лабораторного статуса …95

ЗАКЛЮЧЕНИЕ …….....102

ВЫВОДЫ.....113

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....115

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ…….....117

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ...…….....118

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....120

ПРИЛОЖЕНИЕ…….....157

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Одной из актуальных проблем восстановительной медицины является разработка перспективных методов ранней реабилитации, позволяющей активировать регенераторно-репаративные и микрососудистые резервы, что крайне важно для оперированных пациентов. По современных данным в 13,5-30,0% случаев после различных стоматологических операций развиваются воспалительные осложнения [5, 18, 20, 28, 31, 42, 106-109, 134, 150, 155, 172-174, 191-197, 200-201, 235-236, 244, 255, 265, 278, 299]. Важно отметить, что все оперативные вмешательства нарушают целостность тканей организма, наносят травму, формируют постхирургический стресс-ответ, включающий нейроэндокринные, сосудистые, дисметаболические, геморегуляционные расстройства, которые не всегда эффективно корригируются лекарственными препаратами [3-5, 14-15, 18-20, 26, 36, 42-46, 56-57, 63-65, 76-77, 83-88, 92, 98-108, 115-118, 127-129, 134, 140-142, 147-148]. Несмотря на современный спектр оперативных методов, число воспалительных осложнений в стоматологии, достаточно велико, включая флегмону, абсцесс, нагноительные процессы в тканях и другие [34, 155, 164, 172-173, 180-183, 188-191, 192, 202], что и определяет востребованность в разработке нелекарственных реабилитационных технологий повышения клинической эффективности лечения пациентов после операции [67-68, 72]. В этом плане важно отметить, минимальный перечень противопоказаний для применения методов физиотерапии в стоматологии [23, 52, 67, 72, 96, 118, 124-125, 154, 202], их низкая фармакологическая нагрузка, хорошая переносимость физических факторов, среди которых доминирует низкоинтенсивное лазерное излучение [6-7, 11, 16, 21, 33, 41, 47, 61-62, 79, 81-82, 97, 102, 109, 139, 141-143, 147-149, 152, 156, 163, 170, 178, 204, 216, 226]. Специалисты неоднократно доказывали целесообразность применения лазерной терапии в послеоперационном

периоде у больных с различной стоматологической патологией [31, 55, 56, 204, 226]. При этом акцент делали на использование низкоинтенсивного лазерного излучения в период поздней реабилитации, когда вставал вопрос о лечении верифицированных воспалительных осложнений [18, 20, 28, 31, 76, 106-109, 134, 155, 200-201, 244, 255, 299], однако с целью применения его непосредственно на завершающем этапе операции и для повышения клинической эффективности, вопрос никем не поднимался, что усиливает значимость проблемы. В связи с этим не выработаны до настоящего времени научно-практические рекомендации по лазерной профилактике воспалительных послеоперационных осложнений у ортогнатических пациентов, что и определило цель исследования.

С другой стороны, нет систематизированных данных по опыту применения в стоматологии комбинирования лазерного излучения с модулированием разных длин волн, что направленно или опосредованно будет действовать через физиологические системы на предикторы воспалительных осложнений. Важно отметить, что изучение физиологических реакций, в том числе эндотелиальных на лазерные модуляции разных длин волн в условиях послеоперационного стресса у оперированных ортогнатических пациентов [81-82, 178, 216], несомненно, ориентированы на устранение мишеней-провокантов воспалительных осложнений [42, 67-68, 72], что позволило получить новые научные данные по данному вопросу.

Следует отметить важность акцента на эндотелиальные системы, в том числе эндотелиальную дисфункцию, которая, как и микрогемодинамические регуляторы послеоперационного стресса, требует своевременной и щадящей коррекции [108, 117, 130, 164, 168]. Ранее никто в научной среде не оценивал роль эндотелиальной дисфункции в формировании воспалительных осложнений у оперированных ортогнатических пациентов с возможностью их нивелирования методами модулированной лазерной терапии разной длиной волны, несмотря на то, что неоднократно указывалось на влияние эндотелиальной дисфункции на воспалительные осложнения [42, 50, 78, 134,

177, 182, 217] и посредством адаптивных потенций квантовых свойств лазерного излучения [21, 81-82, 226], что и определило актуальность исследования.

Степень разработанности темы исследования

Акцент на эндотелиальную дисфункцию в тканях зубоальвеолярного аппарата в послеоперационном периоде обусловлен важностью устранения высоких рисков послеоперационных воспалительных осложнений, на которую ранее обращали внимание многие специалисты [24, 30, 39, 48, 80, 86, 103, 110-114, 129, 131-133, 136, 142, 146, 157, 176-177, 182,-184, 211-217]. При этом неоднократно делали акцент на формирование в оперированных тканях микроциркуляторных, сосудистых и гипоксических расстройств, приводящих к прогрессирование регенераторных сдвигов, как непосредственно после операции, так и в отдаленном периоде [50, 58-59, 68]. Достаточно много работ, акцентирующих внимание на снижение после операции локально-иммунного и нейрометаболического функционирования, выступающих в качестве модераторов воспалительных осложнений, даже на фоне антибиотикотерапии [105-106, 164-165, 242]. Снижение регенераторного баланса и эндотелиального баланса регуляции, приводят к затяжному процессу восстановления, формированию рубцовых и воспалительных осложнений [105, 127-128, 173-174, 197]. Важно отметить, что микрососуды, особенно в ротовой полости, анатомически и физиологически связаны со структурами головы, что активно вовлекает их в постстрессовый механизм послеоперационного периода, требующий мягкой коррекции неагрессивными методами лазерной терапии [17, 29, 36, 43-4597, 124, 163, 96].

Ряд работ дают научное обоснование использования низкоинтенсивного лазерного излучения в виде монофактора (1300 нм, 904 нм, 635 нм, др.), поскольку при этом существенно активируются процессы регенерации, повышаются резервы саногенеза, улучшается микрокровоток и

геморегуляция, ориентированных на повышение клинической эффективности и более раннее устранение последствий послеоперационного стресса [16, 57, 59, 187-188, 199, 206].

В связи с этим задачи послеоперационного периода у оперированных ортогнатических пациентов основаны на раннем предупреждении не только воспалительных осложнений, но и на нивелирование затяжного репаративного периода, улучшение качества жизни пациентов, как в послеоперационном периоде, так и в отдаленном восстановительном периоде.

Анализ современной отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что лазерные технологии давно нашли применение при проведении реабилитации у оперированных стоматологических пациентов [11, 16, 21, 33, 143, 178, 204, 226]. Крайне важным является то факт, что специалисты в стоматологии неоднократно обращались к эффектам инфракрасного спектра (0,8-0,9 мкм) и красного спектра лазерного излучения (0,65-0,58 мкм) [29, 72, 81-82, 166, 172, 216] в связи с его противовоспалительными, сосудистыми и иммунными эффектами. Можно отметить, что лазерная терапия красного (635 нм) и инфракрасного (904 нм) спектра излучения широко рекомендовалась для применения в стоматологической хирургии, начиная с 5-7-го дня послеоперационного периода [34, 67-68, 156, 170]. При этом комбинированных технологий лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм) в хирургической стоматологии практически никто не исследовал.

Таким образом, изменение тактики ведения раннего послеоперационного периода (воздействие лазерным излучением в комбинированном применении в виде модуляций разной длины волны - 904 нм и 635 нм), может существенно изменить клиническую эффективность лечения, что подробно отражено в Патентной документации (Патент №2777690 от 01.10.2021г.: «Способ профилактики воспалительных осложнений у оперированных ортогнатических больных в раннем послеоперационном периоде»).

До настоящего времени не проводилась оценка влияния комбинированной методики, включающей низкоинтенсивное лазерное излучение разной длины волны (904 нм и 635 нм), на индексные стоматологические показатели, клиническую субъективную симптоматику, эндотелиальное обеспечение у оперированных ортогнатических пациентов.

Ранее никем не была представлена динамическая оценка клинической эффективности, как и целесообразности использования комбинированной лазерной терапии разной длины волны, у оперированных ортогнатических пациентов, с целью повышения регенераторных резервов и с целью более раннего снижения боли, коллатерального отека в ране, как и для устранения рисков воспалительных послеоперационных осложнений.

Выявленные высокие клинические эффекты разработанной комбинированной методики позволяют отнести ее к патогенетической модели, направленной на раннюю профилактику послеоперационных осложнений и эндотелиальной дисфункции, что и определяет актуальность исследования и его научную перспективу.

Несмотря на установление того факта, что при неинвазивном воздействии низкоинтенсивным лазерным излучением, активируются процессы локального восстановления гемо - и лимфатической циркуляции, идущих параллельно с мембранно-эластическими процессами восстановления и саногенетическим управлением эндотелиального обеспечения на уровне органов, тканей и систем организма [24, 30, 39, 48, 80, 86, 103, 110-114, 129, 131-136, 184, 211, 217], как было отмечено, его использование весьма ограничено в раннем послеоперационном периоде в стоматологической практике, в том числе, в виде комбинации лазерного излучения разной длины волны. В связи с этим изыскание новых путей коррекции эндотелиального обеспечения в послеоперационном периоде у оперированных ортогнатических пациентов, отвечает приоритетам научной и практической медицины. В процессе научного исследования были сформулированы **цели и задачи** исследования.

Цель исследования

Оценить эффективность влияния на эндотелиальную дисфункцию комбинированной методики лазерного излучения с модуляцией излучения разной длины волны у оперированных ортогнатических пациентов для профилактики воспалительных осложнений послеоперационного периода.

Задачи исследования

1. По данным адаптометрических шкал, стоматологических индексов, лабораторно-функциональных показателей оценить клинико-стоматологический статус и эндотелиальное функционирование у ортогнатических пациентов в раннем послеоперационном периоде.
2. Разработать и научно обосновать комбинированный метод, включающий инфракрасное лазерное излучение (904 нм) и красный спектр лазерного излучения (635 нм) с целью снижения воспалительных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией у оперированных ортогнатических пациентов.
3. Провести сравнительный анализ между влиянием инфракрасного лазерного излучения (904 нм), красного спектра лазерного излучения (635 нм) и разработанного метода комбинированного лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм) на клинические оценочные показатели, стоматологические индексы и воспалительные осложнения у оперированных ортогнатических пациентов.

4. Дать оценку преимуществ курсового воздействия комбинированным лазерным излучением разной длины волны (904 нм и 635 нм) в отношении эндотелиального функционирования по уровням VEGF-A1 и его рецепторов (sVEGF-A/R1; sVEGF-A/R2) по сравнению с инфракрасным лазерным излучением (904 нм) и красным спектром лазерного излучения (635 нм).

5. Представить сравнительные данные отдаленных результатов (6 месяц) влияния комбинированного лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм), инфракрасного лазерного излучения (904 нм), красного спектра лазерного излучения (635 нм) на клинико-стоматологический статус и эндотелиальное функционирование у оперированных ортогнатических пациентов.

Научная новизна исследования

Проведена оценка характера эндотелиальной дисфункции в раннем послеоперационном периоде, которая свидетельствует о крайне низких значениях плазменного фактора VEGF-A и его рецепторов с установленной закономерностью эндотелиального функционирования в виде сдвигов в физиологическом соотношении между уровнем плазменного фактора VEGF-A и его рецепторами, при прогрессирующем снижении уровней VEGF-A, sVEGF-A/ R1 и sVEGF-A/ R2 в плазме крови, что усугубляется высоким уровнем их сдвигов от физиологических значений.

Выявленные в ходе исследования единичные воспалительные осложнения у оперированных ортогнатических пациентов (флегмона, абсцесс, острый травматический или частичный пульпит), получивших модулированный спектр лазерного излучения разной длины волны, в 5 раз ниже, чем аналогичные показатели у пациентов без лазерной терапии, получивших фармакологическое лечение, что отражает степень их вовлеченности в эндотелиальное функционирование. Последнее подтверждается корреляцией между болью в ране, индексом (PBI) по Мюхлеман и индексом Пурсело (RI-PARMA) у оперированных ортогнатических пациентов, более выраженных у пациентов без лазерной терапии и отсутствием этой связи у пациентов, получивших лазерное излучение, что позволяет резюмировать о высокой вероятности сигнального

значения исходных стоматологических индексов и стоматологического статуса в формировании ранних воспалительных осложнений послеоперационного периода (r= - 0,574; p <0,01). Математический анализ позволил установить отрицательные корреляции между эндотелиальными показателями и болью в ране у оперированных ортогнатических пациентов: между уровнем плазменного сосудистого фактора VEGF-A и болью в ране (r = - 0,574, p <0,05), которые нивелировались комбинированной ЛТ (с r = - 0,574 до r = - 0,228 (p <0,05). У пациентов после стандартной терапии уровни VEGF-A длительное время оставались пониженными, несмотря на инактивацию боли в ране. Было установлено, что после лазерной терапии разной длины волны нивелировалась корреляция между индексным показателем рецептора фактора роста sVEGF-A/R2 и болью в ране по системе ВАШ: с r = -0,319 (p <0,05) до - r = -0,274 (p <0,01), между уровнем в плазме крови sVEGF-A/R1 и болью в ране: с r = -0,43 (p <0,01) до r = - 0,016 (p <0,05), что отсутствовало после лазерного воздействия одной длиной волны и в группе со стандартной терапией.

Выявлено, что улучшение уровневых показателей рецепторов плазменного фактора после комбинированной лазерной терапии способствовало восстановлению физиологического соотношения между его рецепторами: sVEGF-A/R1: с 0,57 [0,5; 0,64] усл.ед. до 1,5 [1,45; 1,55] усл.ед. (p <0,001) и sVEGF-A/R2: с 0,005 [0,0048; 0,0052] усл.ед. до 0,019 [0,015; 0,023] усл.ед. (p <0,01), что отсутствовало после лазерного воздействия одной длиной волны и в группе со стандартной терапией.

Комбинированная лазерная терапия разной длины волны (904 нм и 636 нм) основана на устранении эндотелиальной дисфункции, для которой характерно отклонение от физиологической нормы уровней васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A) и его рецепторов (sVEGF-A/R1 и sVEGF-A/R2).

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования установлено, что у оперированных ортогнатических пациентов в раннем послеоперационном периоде стоматологический статус характеризуется значительными сдвигами со стороны стоматологических индексов (кровоточивости, воспаления, резистентности сосудов и гигиены), коррелирующих с эндотелиальным функционированием. Результаты исследования расширяют теоретические знания о влиянии лазерного излучения в диапазоне 635 нм и 904 нм в виде монофакторов и при комбинированном воздействии у оперированных ортогнатических пациенток.

Впервые научно обосновано, что комбинирование лазерного излучения разной длины волны (635 нм и 904 нм) профилактирует воспалительные осложнения послеоперационного периода, нивелирует прогрессирование эндотелиальной дисфункции, связанной с послеоперационным стрессом, что подтверждается уменьшением коллатерального отека и послеоперационной боли по системе ВАШ в ране, повышением регенераторных резервов. Можно констатировать факт снижения боли в ране и более высокий регенеративный потенциал обеспечиваются на более эффективной коррекцией эндотелиальной дисфункции у оперированных ортогнатических пациентов, получивших в раннем послеоперационном периоде лазерный спектр электромагнитного излучения в виде комбинации разной длины волны (904 нм и 635 нм), что важно в практическом их применении у оперированных ортогнатических пациентов.

Методология и методы исследования

Методология исследования, представленная в диссертации, основывается на клиническом подходе к анализу оперированных ортогнатических пациентов и сформирована на основе последних достижений отечественных и зарубежных авторов, отражающих особенности эндотелиальной дисфункции и воспалительных послеоперационных

осложнений у данной категории пациентов. В работе учитываются современные диагностические и физиотерапевтические подходы у оперированных ортогнатических пациентов для профилактики воспалительных осложнений послеоперационного периода. Диссертационная работа является открытым рандомизированным контролируемым исследованием с оценкой непосредственных результатов курсового лечения и в отдаленном периоде наблюдения (6 месяц) в параллельных группах сравнения. Проведенное исследование направлено на достижение клинической эффективности у оперированных ортогнатических пациентов в раннем послеоперационном периоде.

В работе использовали комплекс необходимых методов согласно разработанному дизайну, включающий сбор анамнеза, жалоб, лабораторные, лучевые методы диагностики и контроля, расчет стоматологических индексов, оценку стоматологического статуса до/после операции, курсового лечения и через 6 месяцев наблюдения. Проведено статистический анализ данных, детально определивших достоверность клинической эффективности разработанной методики. Предварительно получали согласие пациента на участие в исследовании. Полученные результаты статистически обработаны с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР кафедры физиотерапии ФНМО МИ РУДН по теме: «Современные немедикаментозные технологии лечения и реабилитации взрослых со стоматологической патологией» согласно плану НИР РУДН (регистрационный номер № 1082425099).

Основные положения, выносимые на защиту

1. В раннем послеоперационном периоде у оперированных ортогнатических пациентов отмечен высокий уровень сдвигов со стороны

стоматологического статуса и стоматологических индексов, которые усугубляются формированием эндотелиальной дисфункции, проявляющейся низким уровнем васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A) и нарушением физиологического соотношения между его рецепторами (sVEGF-A/R1 и sVEGF-A/R2) в плазе крови.

2. Эндотелиальная дисфункция и воспалительные послеоперационные осложнения у оперированных ортогнатических пациентов взаимосвязаны патогенетическими звеньями формирования и избирательной чувствительностью к лазерному излучению разной длины волны (КрЛТ - λ=635 нм, НИЛИ - λ=904 нм), что подтверждается непосредственными результатами курсового лечения и отдаленным периодом наблюдения (6 месяц).

3. Освечивание зоны раны лазерным излучением красного (635 нм) или инфракрасного спектра (904 нм) в виде моновоздействий в раннем послеоперационном периоде не обеспечивает достоверного нивелирования эндотелиальной дисфункции и не снижает риски воспалительных послеоперационных осложнений, как отмечено после комбинированной методики лазерного излучения разной длины волны у оперированных ортогнатических пациентов.

Внедрение результатов исследования в практику

Диссертационная работа выполнена в соответствие с планом научно-исследовательских работ кафедры физиотерапии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы Минобрнауки РФ по теме: «Современные немедикаментозные технологии лечения и реабилитации детей и взрослых», согласно плану НИР РУДН (регистрационный номер № 1082425099).

Результаты научной работы внедрены в работу стоматологических отделений ЛПУ «Московской области»: стоматологический медицинский

центр «Видентис» (Москва), стоматологический центр «Виэстетик» (Москва), стомато-хирургическое отделение центра «Династия» (Москва), в учебный процесс кафедры физиотерапии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства образования и науки Российской Федерации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов достигнута за счет репрезентативного объема выборки исследованных и пролеченных пациентов, обеспечена представительностью выборки, количественным и качественным анализом достаточного первичного материала, использованием современных методов исследования и методичностью исследовательских процедур, применением современных методов математической и статистической обработки данных полученных материалов. Результаты исследования отвечают современным представлениям о данной проблеме и могут быть применены для лечебно-диагностических целей. Результаты диссертационной работы были представлены на Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение» (Москва, 2019, 2021, 2022); XXXI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2022); Международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии» (Симферополь, 2022); Международной научной Интернет-конференции «Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы» (Казань, 2022); Междисциплинарной научно-практической конференции «Курорты России» (Москва, 2022); Международном конгрессе «Медицинская образовательная неделя: наука и практика – 2023». Секция: «Современные аспекты физиотерапии и реабилитация больных» (*РУДН; «*Здравница, 2024» (Ярославль). Основные положения работы доложены и обсуждены на Всероссийской конференции «Образовательная неделя и наука» (2023) и на совместном заседании кафедры физиотерапии ФГАОУ ВО (РУДН)

Министерства образования и науки Российской Федерации, Протокол № 23 от 07 марта 2024 года.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, из них 3 статьи – в журналах, входящих в категорию К1, 4 статьи – в категорию К2, 2 статьи – в категорию К3 Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Оформлен Патент на изобретение №2777690 от 01.10.2021г.

Степень разработанности проблемы

Акцент на послеоперационную эндотелиальную дисфункцию обусловлен важностью устранения высоких рисков послеоперационных воспалительных осложнений, на которые ранее обращали внимание многие специалисты [Демина К. Ю., Гришилова Е. Н., Бражникова А. Н., 2014; Москвин С.В., 2020; Karabut M.M. et al., 2018, Гаража С.Н., 2018].

Гипотеза исследования

Выдвинута гипотеза о том, что низкоинтенсивное лазерное излучение в комбинированном исполнении с модуляцией разной длины волны (красный спектр длиной волны 635 нм и инфракрасный спектр 904 нм) суммационно воздействуют на патогенетические мишени воспалительных осложнений послеоперационного периода, протектирующихся эндотелиальной дисфункцией.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор лично провел анализ полученных результатов по проблеме настоящего исследования, разработал дизайн исследования, на всех этапах исследования работал как хирург-стоматолог, врач-физиотерапевт и научный сотрудник. Самостоятельно выполнил лазерную терапию у оперированных пациентов. Автор лично провел статистический анализ полученных результатов, сформулировал выводы и практические рекомендации, подготовил публикации и презентации. В работах, выполненных в соавторстве, доля личного участия автора составляет не менее 90%.

Соответствие паспорту научной специальности

Научные положения соответствуют п.4 паспорта специальности 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия в части разработки и внедрения здоровьесберегающих технологий с использованием средств немедикаментозной терапии.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 4-х глав с описанием результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Результаты представлены в виде 17 таблиц, 22 рисунков. Библиографический указатель включает 313 источников: из них 126 – отечественных, 187 - зарубежных.

Благодарности

Выражаю благодарность научному руководителю за оказанное содействие и помощь в проведении исследования заведующему кафедрой

физиотерапии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы Министерства образования и науки Российской Федерации доктору медицинских наук, профессору Куликовой Наталье Геннадьевне. Отдельно хочу выразить слова благодарности всему коллективу кафедры физиотерапии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы Министерства образования и науки Российской Федерации и коллективу медицинского центра «Видентис» (Москва) за оказание помощи в наборе материала, подготовке материалов для публикации, подготовке пациентов для проведения операции и лазерной терапии.

ГЛАВА I. НАУЧНАЯ КОНЦЕПЦИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ОРТОГНАТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ. НЕЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные представления об ортогнатической патологии

Одной из актуальных проблем восстановительной медицины является разработка перспективных методов ранней реабилитации, позволяющих активировать регенераторно-репаративные и сосудистые резервы, что крайне важно для оперированных стоматологических пациентов, у которых в 13,5% случаев развиваются воспалительные и иные осложнения послеоперационного периода [5, 20, 28, 73. 100, 178, 226]. С другой стороны, все оперативные вмешательства нарушают целостность организма, наносят травму, формируя постхирургический стресс-ответ организма, включающий нейроэндокринные, метаболические и геморегуляционные сдвиги [14, 20, 22. 36, 74, 78, 84, 268, 286].

Высокая распространенность ортогнатической патологии, сопровождающейся воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП) у всех групп населения, включая лиц трудоспособного возраста и, высокая интенсивность течения патологии, обуславливают поиск нелекарственных методов коррекции, положительно воздействующих на мембранные и клеточные механизмы воспаления [76, 78, 83, 105, 113]. Крайне высока и распространенность воспалительных заболеваний тканей периодонта и пародонта у ортогнатических пациентов, которые развиваются в раннем послеоперационном периоде, поскольку поддерживаются факторами агрессии токсинами известных пародонтопатогенов и их ассоциациями, в значительной степени связанных, с плохим гигиеническим состоянием полости рта [86, 104, 105]. С другой стороны, важно отметить, что пародонто-периодонтальные

заболевания у ортогнатических больных, обусловлены микроциркуляторными расстройствами и эндотелиальной дисфункцией, где у оперированных ортогнатических пациентов установлена опосредованная роль VEGF-A (пг /мл) и его рецепторов (sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2, нг/мл) [31, 48, 71, 86, 94, 114, 115, 130, 133, 137-138, 165, 170-171]. Вполне научно обосновано влияние важнейших маркеров воспалительных осложнений (цитокины - CD4, CD14, интерлейкины- 1-β), вызывающих разрушение альвеолярной кости и микрогеморегуляционные расстройства [15, 54, 64, 165, 173]. Однако до настоящего времени, несмотря на доказанность формирования сосудисто-эндотелиальных сдвигов и эндотелиальных изменений в тканях зубоальвеолярного аппарата после имплантационного лечения [18, 19, 72, 84-85, 134, 167-168], в научной литературе крайне мало исследований по данному вопросу, акцентирующих внимание на маркеры воспалительных осложнений и их раннюю коррекцию после нелекарственных технологий [48, 70, 77, 80, 86, 93, 137, 220].

Следует отметить, что актуальность данной проблемы повышается и в связи с ежегодным ростом операций по имплантации и протезированию дефектов зубных рядов, которые в 65% случаев сопровождаются различными осложнениями: резорбция альвеолярного отростка в области имплантов, увеличение глубины костных карманов, мукозиты, катаральный гингивит, абсцесс, флегмона, др. [18, 26, 145, 181, 290].

Суть ортогнатической операции заключается в работе с костями лицевого скелета с целью достижения максимально стабильного прикуса (окклюзии) естественной эстетики лица, что достигается за счет: перемещения верхней челюсти (остеотомия по типу Ле Фор I / LeFort I osteotomy); 2. перемещения нижней челюсти и (межкортикальная остеотомия нижней челюсти / Bilateral Sagittal Splitting Osteotomy, BSSO - перемещения подбородочного отдела (увеличение его проекции, уменьшение, смещение, коррекция формы), проведения краевых резекций нижней челюсти для создания симметрии контуров и перемещения скуловых костей (увеличение

проекции), включая имплантационные техники, ринопластику, др., что, несомненно, в зависимости от многих обстоятельств, не гарантирует от развития воспалительных послеоперационных осложнений, которые формируются на фоне микробиотических, иммунных и сосудисто-геморегуляционных расстройств и связанных с ними нарушений. Можно констатировать, что у ортогнатических пациентов непосредственно после операции повышаются риски развития эндотелиальной дисфункции, выступающей активатором воспалительных осложнений (ВО). Воспалительные процессы, которые формируются вблизи десневого края, распространяются на подлежащую костную ткань, интенсифицируя воспаление околодентальных структур, что приводит к формированию целевых послеоперационных установок, заключающихся в ликвидации боли в ране и ряда воспалительных осложнений.

В связи с этим развивающаяся эндотелиальная дисфункция требует адекватной коррекции, чтобы обеспечить контроль над вероятными осложнениями послеоперационного периода. В настоящее время, несмотря на большой перечень работ, посвященных лечению воспалительных послеоперационных осложнений, не выработаны единые клинические стандарты ранней реабилитации ортогнатических пациентов с акцентом на профилактические мишени, реагирующие на электромагнитное лазерное излучение разной длины волны, что и определяет актуальность исследования.

1.1.1. Сосудисто-эндотелиальная дисфункция у оперированных пациентов

Эндотелий гемоциркуляторного русла - это анатомо-морфологическая и фенотипическая структура, представленная гетерогенным монослоем эндотелиальных клеток с плотными межклеточными контактами, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, сердца и, являющаяся проницаемым барьером между кровью и

подлежащими тканями [24, 30, 103, 110-114, 129, 131-133, 182, 214, 291]. Сосудисто-эндотелиальная функция аналогична сложному паракринному органу, пронизывающему весь организм и, обладающему собственной метаболической активностью, необходимой для формирования ауторегуляторного потенциала зубоальвеолярного аппарата [129, 130-131, 145, 184, 217].

Сосудистая микрогеморегуляция дентально-пародонтальных тканей обеспечивает весь зубоальвеолярный аппарат в рененераторном, метаболическом, иммунном потенциале, важном для его развития, в том числе на уровне минеральных структур (гидроксиапатит >75% массы, карбонат-, хлор- и фторапатит и аморфный фосфат кальция) эмали [3, 17, 29, 32, 39, 43, 150-151, 242]. Кристаллические структуры эмали имеют гексагональную форму (длина 500-1000 нм, ширина 50−100 нм) [22, 229, 245], в которой кристаллы формируют более крупные образования (эмалевые призмы), похожие на изгибающийся стержень, идущий через всю толщу эмали от дентиноэмалевого соединения до поверхности эмали [32, 38, 108, 117]. Поперечный размер таких призм увеличивается по мере приближения к поверхности эмали, составляя, в среднем 5-7 мкм, что имеет принципиальное значение для проникновения электромагнитного лазерного излучения в микрососудистую систему дентально-пародонтальных тканей. В зонах контакта соседних призм уровень минерализации ниже, чем внутри призмы, что обеспечивает оптимальный показатель преломления лазерного излучения разной длины волны [44, 56, 62, 68, 74].

Сосудисто-нервное обеспечение зубоальвеолярного аппарата и строение артериальной сети пародонта способствуют тесной взаимосвязи состояния трофики тканей пародонта и пульпы зубов, расширяя показания к применению лазерной терапии у оперированных ортогнатических больных, когда высоки риски формирования дистрофических и воспалительных осложнений [3, 18, 28-29, 37, 40, 46, 84, 92, 108, 115, 136, 140, 146, 168, 226, 299].

Американские ученые (1980) доказали, что СЭФ отвечает за тканевой, геморегуляционный и метаболический гомеостаз [129-131; 292; 297]. Основные функции СЭФ представлены: 1. Способностью выделять вазоактивные агенты (оксид азота – NO – естественный дезагрегант); 2. Препятствовать коагуляции; 3. Участвовать в фибринолизе для противодействия агрегации тромбоцитов на поверхности эндотелия и формированию тромба [177, 182-184, 211]. 4. Участвовать в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета и секреции интерлейкина [240]. В связи с этим все функции сосудисто-эндотелиального фактора ориентированы на геморегуляцию и коррекцию микрокровотока, что крайне важно для ортогнатических пациентов [17, 29, 45, 74, 83]. Следует отметить, что эндотелий участвует в регуляции тонуса сосудов; обеспечивает оптимальные реологических свойств крови; ингибирует или активирует адгезию и агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов; поддерживает профибринолитические и антикоагулянтные свойства интимы сосудов; регулирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток стенки сосудов; проявляет провоспалительную и антиоксидантную активность [71, 120-123; 232-233]. СЭФ упорядочивает движение крови, лимфы, тканевых жидкостей, всасывание и выделение биохимических субстратов, метаболитов, физиологически активных веществ и радикальных групп [5, 23, 31, 50, 232]. Шунтовый аппарат СЭФ участвуют в процессах терморегуляции и нервной регуляции, посредством холинергической и адренергической иннервации, контролируемых терморегуляторным центром мозга [239]. При этом микрососуды (артериолы, прекапиллярные артериолы (метартериолы), капилляры, посткапилляры, венулы, лимфатические сосуды), нервные проводники, клетки органов и тканей, волокнистые образования и межуточный матрикс, обеспечивают поддержание метаболического и гемодинамического гомеостаза, а также гематолимфатического равновесия [237, 246].

В физиологических условиях в тканях зубоальвеолярного комплекса преобладают эффекты вазодилатации. Однако в условиях послеоперационного регулирования, вазодилатация сменяется вазоконстрикцией с формированием в тканях стазических и застойных явлений, связанных с нарушением микрокровотока [17, 27, 32, 50]. Вазоконстрикция сопровождается адгезией лейкоцитов, активацией тромбоцитов и митогенезом, что формирует нарастание оксидантного стресса, в том числе обусловленного, увеличением уровня диметиларгинина в тканях у оперированных больных [70-71, 120-123, 232-233].

Окислительный стресс раннего послеоперационного периода потенцирует и пролонгирует эндотелиальную дисфункцию, которая повреждает молекулы ДНК, липидные мембранные структуры клеток, клетки жизненно важных органов и систем [256, 258, 261]. Мощными факторами, инактивирующими NO, являются свободные радикалы, среди которых СОД - это основной супероксидный радикал (О2) [27, 38, 56, 258, 261]. При этом супероксидный радикал инактивируется супероксиддисмутазой (СОД), а NO быстро диффундирует в эритроциты, где в реакции с оксигемоглобином превращается в нитраты оксида азота. Нарушения со стороны окисленных форм фермента цитохрома-С приводит к обменно-ионным кальциевым сдвигам между цитоплазмой и межклеточной средой, что отражается на структурных показателях тканей зубоальвеолярного аппарата [15, 34, 42, 281]. Ионы кальция активируют каскад превращений арахидоновой кислоты с выбросом высокоактивных веществ (простагландины, простациклины, тромоксаны, другие), а избыток ионов кальция угнетает митохондриальное дыхание клеток, ингибируя ферменты гликолиза на ультраструктурном уровне, потенцируют гипоксические изменения в клетках и тканях. Последнее протекает с разрушением гликолекса, увеличением количества лизосом и проницаемости цитолеммы, снижением количества гранул гликогена, набуханием митохондрий и фрагментацией их кристалл, структурно изменяющих весь матрикс зубоальвеолярного аппарата [98, 101].

Окислительный стресс, таким образом, является патогенетическим звеном развития и прогрессирования воспалительных заболеваний с активным участием свободных радикалов, инактивирующих эффекты оксида азота (NO) [52-53; 56, 58, 103, 264, 293].

В условиях формирования воспалительных осложнений в тканях наблюдаются процессы адгезии активного эндотелия, ремоделирование сосудов и неконтролируемая адгезия лейкоцитов, повышающих проницаемость эндотелия и, усиливающих механизм гибели базальной мембраны [60-62, 72]. При ремоделировании сосудов важную роль играют все функции сосудисто-эндотелиального обеспечения с доминантой плазменного фактора VEGF-A и его рецепторов, которые, по мнению ряда ученых, протектируют осложнения раннего послеоперационного периода [51-54, 158-160, 286, 287]. При этом микроангиопатические сдвиги (спастико-атонические, застойно-спастические, турбулентные) в тканях зубоальвеолярного аппарата, сопровождаются негативной активацией свободно радикального окисления липидов и истощением антиоксидантной системы с системным поражением клеточных мембран эндотелиоцитов и клеток крови, потенцирующих эндотелиальную дисфункцию [70-71, 76, 78, 232-233, 285].

При патологических состояниях и нарушениях целостности сосудов и окружающих тканей наблюдается повышение уровня ЭТ-1, что сопровождается снижением активности ЭТВ-рецепторов и реализацией неблагоприятных реакций ЭТ-1 [13, 35, 71, 307], что важно для прогнозирования рисков осложнений у оперированных ортогнатических больных. Эндотелиальные клетки являются единственным видом клеток организма, которые непосредственно контактируют с кровью [84, 86, 110, 119-120, 127]. При этом сосудистый эндотелий - это не просто полупроницаемый барьер между кровью и тканями, а самый большой и активный эндокринный орган, диффузно рассеянный по всем тканям [128, 135].

Сбалансированное выделение эндотелием различных регуляторных веществ (дилататорных, констрикторных, агрегантных, дезагрегантных, тромботических, антикоагулянтных, ангиогенных) определяют целостность сосудистого функционирования и физиологичность геморегуляции. При воздействии различных повреждающих факторов (травматический химический, механический, обменный, др.) нарушаются основные функции эндотелия [54, 141, 142]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция - это неадекватное (увеличенное/сниженное) образования в эндотелии различных биологических активных веществ, определяющих стратегическое положение эндотелиальных клеток, как их активное вовлечение в патологической процесс, связанный в том числе с послеоперационным стрессом и гипоксическими расстройствами тканевого гомеостаза [157, 176-177, 182, 184, 211-214, 217]. Важно отметить, что эндотелий образуется не только в эндотелиальных клетках, но и в гладкомышечных тканях сосудистой стенки, нейронах, астроцитах головного и спинного мозга, других тканях, где стимулами для его образования выступают: стресс, гипоксия, ишемия клеток, травма тканей [50, 143, 233].

Установлено, что эндотелий на уровне микрососудистого русла выполняет не только вазомоторную, но и метаболическую функцию [78, 162, 169, 171]. Так выдвинуто предположение, что функциональная активность эндотелия находится в частотном диапазоне около 0,01 Гц и проявляется в регуляции обменных и антиоксидантных процессов не только в окружающих тканях, но и во взаимосвязанных метамерных структурах между органами и системами [31, 51, 177, 178]. Выявлено, что эндотелиальная дисфункция при стоматологической патологии не ограничивается только сосудами тканей пародонта, а носит системный характер [115, 119-121, 275], способствуя нарастанию адгезии и активации эндотелиоцитов, усиливающих дисфункцию, поскольку адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки задействованы в регуляции проницаемости эндотелиального барьера [259, 266, 276]. Последнее сопряжено с формированием межклеточных и клеточно-

матриксных взаимодействий между адгезивными молекулами эндотелия и эндотелином (ЭТ-1), что и определяет их роль в условиях физиологической нормы и при патологии [288, 290]. В связи с этим эндотелий относится к традиционным маркерам сосудисто-тканевых повреждений [294]. Доказано, что ЭТ-1 участвует в процессах вазоконстрикции, оказывая воздействие на сосуды через специфические рецепторы, локализованные через мембраны гладкомышечных клеток сосудов [45, 94]. Взаимодействие ЭТ-1 с эндотелиновыми рецепторами типа А (ЭТ-1) реализуется в виде вазоконстрикции, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, а рецепторы ЭТ-1 типа реализуются непосредственно на фоне эндотелиоцитов сосудов [112, 113]. Можно констатировать, что важнейшим из известных вазоконстрикторов считается эндотелин-1 (ЭТ-1), который представляет собой пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка, образующегося в результате протеолиза из «большого эндотелина» (молекула, включающая 38 аминокислотных остатков) [114, 134]. ЭТ-1 образуется не только в эндотелиальных, но и в гладкомышечных клетках сосудов, являясь мощным митогенным фактором для гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов и кардиомиоцитов. Стимулами для его образования и секреции являются гипоксия, ангиотензин II (АТ II), тромбин, гиперхолестеринемия, ЛПНП, гипергликемия, кортизол [104, 133], которые действуют на рецепторы гладких мышц сосудов, вызывая их сокращение. До 70-75% ЭТ-1 секретируется эндотелиальными клетками в направлении гладкомышечных клеток сосудов, взаимодействуя с эндотелиновыми рецепторами типа А (ЭТА) (находится на мембране гладкомышечных клеток сосудов) [284; 305]. При патологических состояниях, сопровождающихся повышением уровней ЭТ-1, наблюдается снижение активности ЭТВ-рецепторов и реализация неблагоприятных эффектов ЭТ-1 и микрогемососудистых расстройств [108, 117, 290]. При этом СЭФ участвует в обменных, метаболических процессах, балансе жидкости, на уровне межклеточного матрикса, на уровне ангиогенеза и секреции митогенов [15, 24, 57, 63, 90, 138, 151].

Особо следует отметить его участие в синтезе биологических активных веществ, регулирующих гемостаз, скорость кровотока (гистамин), нейрогормональную активность (вазопрессин, брадикин), вазоконстрикторные эффекты (ацетилхолин, катехоламины), тромбоцитарные реакции (тромбин, серотонин, аденоциндифосфат), сократительную способность стенок сосудов, антигипоксические механизмы [51, 85, 267, 269, 274]. Ранее было отмечено, что в условиях изменений целостности кровеносных сосудов и микрососудов, расстройства микрокровотока в тканях и ангиоспазм, протектируют у оперированных ортогнатических пациентов эндотелиальную дисфункцию в дентально-пародонтальных тканях уже в первые сутки после операции, что сопряжено с повышением рисков микротромбозов и гипоксической интоксикации тканей [38, 50, 58-59, 60-64, 241-242]. В связи с этим было выявлено, что в условиях послеоперационного стресса, регулирующая роль СЭФ повышается и нарушается целостность сосудов, изменяются скоростные показатели микрокровотока, увеличивается напряжение и давление на стенки сосудов, что сопровождается активацией тромбоцитарных медиаторов серотонина и внутрисосудистых нейрогормонов, расслабляющих гладкомышечные клетки сосудов и вызывающих послеоперационные кровотечения [8, 12, 16, 89, 134, 145-147, 161, 154-165, 172-173, 250, 271].

Таким образом, эндотелий, является источником вазоконстрикторных факторов, уравновешивает влияние вазодилататоров на сосудистый тонус и регулирует кальциевый обмен, повышая его уровень после воздействий любого стимула, включая поток крови, пульсовое давление, в которых физические факторы не являются исключением [1-2, 6-7, 9-10, 28, 59].

Практически у всех оперированных ортогнатических пациентов развиваются разноуровневые микрогемососудистые расстройства [4, 11; 21], которые усиливаются в условиях агрессии воспалительных процессов [19, 20, 23, 80, 170, 173, 175] на фоне цитокиновых реакций [16, 77, 137, 159, 166-167, 174, 296], провоцирующих эндотелиальную дисфункцию [118, 179-180, 182-

183, 185, 187, 192-193]. В периодонте развиваются микроциркуляторные нарушения, запускаются анаэробные процессы окисления субстрата и энергодефицит ионных насосов клеток [182, 191].

Все вышеуказанное обуславливает пристальное внимание разных специалистов (врачей-стоматологов, хирургов, врачей-реабилитологов) к эндотелиальному функционированию, что ориентировано на изыскание превентивных механизмов по их коррекции и с целью устранения воспалительных осложнений.

1.2. Методы физиотерапии в стоматологической практики

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям (протокол лечения) по ведению оперированных стоматологических больных (2014 г) при ортогнатической патологии (Код по МКБ-С: К 08.1) применяют диетические программы, анальгезирующие и геморегулирующие лекарственные препараты **(**Утверждены Постановлением № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года), в соответствие с которыми выделяют критерии и признаки, определяющие модель пациента и сроки достижения остеоинтеграции (3-4 месяца на нижней челюсти и 4-6 месяцев на верхней челюсти). В послеоперационном периоде утверждены лекарственные препараты: анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства, влияющие на свертываемость крови, в том числе гемодиализат депротеинизированный в виде адгезивной пасты для полости рта (3-5 раз в сутки на пораженные участки) (уровень убедительности доказательства С), витаминно-минеральные комплексы в виде аппликации на пораженные участки масляным раствором ретинола (витамин А) – 2-3 раза в день по 10-15 минут (уровень убедительности доказательства С), санация полости рта (полоскание и/или ванночки с отварами коры дуба, цветков ромашки, шалфея 3-4 раза в

день (уровень убедительности доказательства С); аппликации на пораженные участки маслом облепихи – 2-3 раза в день по 10-15 минут (уровень убедительности доказательства В) и различные методы физиотерапевтического лечения с учетом персонализированной оценки пациента, в котором лазерное излучение, по данным большинства специалистов, является приоритетным (уровень убедительности доказательства В) [25, 47, 49, 67, 68, 97, 105-106].

Разработаны и утверждены требования к режиму труда, лечения и послеоперационной реабилитации оперированных ортогнатических пациентов. Конкретных рекомендаций по ранней реабилитации оперированных ортогнатических пациентов в настоящее время нет, хотя, несомненно, ведущими ее принципами на всех этапах являются: этиологические, патогенетические и симптоматические, в которых физиотерапевтические нелекарственные технологии должны занимать приоритетные позиции.

Первые исследования по применению методов физиотерапии в стоматологической практике, в том числе у оперированных стоматологических больных начали проводиться с середины 20-го века [74, 83, 93, 100, 102, 105, 109, 270]. Доказана научная обоснованность применения физиотерапии и лазерного излучения у хирургических, ортогнатических и терапевтических стоматологических больных с воспалительными расстройствами и в послеоперационном периоде [153; 191; 245]. Однако наиболее широкое применение методов физиотерапии в реабилитационных программах у стоматологических больных отмечено с 2017 года, когда были проведены научные исследования, позволившие оценить доказательную компоненту электрофореза, депо-фореза, магнитофореза, лазерофореза, флюктуофореза, фотофореза, др. [54; 56; 137; 140; 219].

В этот период было установлено, что у оперированных стоматологических пациентов синдром повышенной кровоточивости, эффективно купируется методами электро- и ионофореза лекарственных

(трентал, пантовегин) препаратов, обеспечивающих высокие микроциркуляторные и противоотечные эффекты, при условии их применения на 4-5-й дни послеоперационного периода [7, 9, 33, 60, 105-107, 116, 142]. Отмечены высокие результаты от применения ультрафонофореза лекарственных противовоспалительных препаратов, демонстрирующих выраженный дефиброзирующий эффект [30, 52, 74, 300, 301].

В послеоперационном периоде применение красного спектра лазерной терапии и низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения, позволило доказать высокое анаболическое действие данных факторов, как в отношении цементобластов, одонтобластов, клеток периодонтальной связки, так и фибробластов десны человека [78, 98, 282]. Ряд ученых акцентируют внимание на доминирование обезболивающих и противовоспалительных эффектов лазерной терапии перед миллиметровой (КВЧ) терапией [12, 83, 90, 96, 99, 132].

Нельзя не отметить высокие эффекты в стоматологической практике низкочастного переменного электромагнитного поля [7; 11; 198; 39; 44; 50; 56; 170, 194, 272] в отношении отечного синдрома после операции, что основано на микрогеморегуляционных эффектах [34, 193; 191, 250, 268, 279], противовоспалительных результатах [13; 76; 121; 161; 225; 249]. Однако их применение в раннем послеоперационном периоде ограничено рядом причин: повышение рисков снижения артериального давления и усилением кровоточивости из раневого дефекта [125, 144, 153, 249; 260,].

В настоящее время вполне научно обоснованы максимально эффективные дозы лазерного воздействия и определены безопасные энергетические его показатели плотности потока мощности, в том числе при воздействии на полость рта [82, 83]. Так Н.Б. Корчажкина и ряд других авторов показали, что использование комбинированного лазерного и КВЧ воздействия высоко эффективно в качестве средства патогенетического воздействия на микроциркуляторные сдвиги в стоматологической практике [52, 53, 96].

При гнойных формах осложнений у оперированных стоматологических больных применение лазерной терапии создает оптимальные условия для раннего наложения швов на гнойную рану, сокращая сроки лечения, в среднем на 2,5 дня [2, 8, 16, 82, 99]. Доказано высокое противовоспалительное и антиокислительное воздействие лазерного излучения [117, 157, 160]. Установлено, что в результате лазерного излучения в клеточных мембранах активируются процессы Ca2+-АТФ-фазы, формируя каналы для ионов Ca2+ [82]. Низкие дозы ЛТ обеспечивают расширение кровеносных сосудов, улучшение кровообращения, увеличение капиллярной сети (неоваскулогенез - новообразование капилляров) [190, 191, 195].

Доказаны высокие противовоспалительные и антирадикальние эффекты лазерного излучения, первичные и вторичные фотоэффекты которого, начинаясь на мембранном уровне с момента поглощения квантов света преимущественно молекулами нуклеиновых кислот и кислорода, приводят к образованию свободных радикалов и высокой активации ферментов, запускающих физиологические реакции в клетках. Наблюдаемые при этом противовоспалительные эффекты лазерного излучения связаны с ускорением регенерации поврежденных тканей, улучшением в них кровоснабжения и микроциркуляции, обусловлены тремя индикативными корректорами лазерного излучения: 1. рост и активность фагоцитов; 2. усиление пролиферации клеток; 3. расслабление стенок кровеносных сосудов (вазодилатация), связанных фотодинамическими эффектами и фотопероксидацией. Как следствие в мембранах клеток формируются повреждения кальциевого насоса и активности ферментов Ca2+-АТФазы, что изменяет регуляцию ионов Ca2+. Так, вместо того чтобы выводить кальций из клетки, Ca2+-АТФаза начинает пропускать его в клетку (в сторону его меньшей концентрации), тем самым повышая концентрацию Ca2+ внутри клеток, что приводит к активации клеток и их пролиферации. Увеличение содержания внутриклеточного Ca2+ в лейкоцитах, которые защищают организм от микробов и участвуют в регулировании кровообращения,

вызывают стимуляцию активных форм кислорода (супероксида, перекиси водорода, NO), что усиливает процесс фагоцитоза. При низких дозах лазерного воздействия отмечаются эффекты стимуляции клеток, а при высоких дозах - угнетение их активности [27, 32, 82]. Таким образом ранее было установлено, что низкие дозы ЛТ обеспечивают расширение кровеносных сосудов, улучшение кровообращения, увеличение капиллярной сети (неоваскулогенез - новообразование капилляров), а их превышение (0,1 – 100 мВт/см2 на протяжении 10-15 процедур) провоцируют обратные эффекты, связанные с угнетением неоваскулогенеза [190, 191, 195].

Предложенные в настоящее время методы лазерной терапии основаны на высокой доказательной платформе применения лазерного излучения лишь одной длины волны, в том числе после операций [83; 98, 204]. Новые методы комбинированной лазерной терапии, основанные на применении лазерного излучения разной длины волны у оперированных ортогнатических пациентов, позволяющих повысить клиническую эффективность лечения, обеспечить профилактирование воспалительных послеоперационных осложнений, отвечающих требованиям безопасности, доказательной научности и высокой эффективности, на настоящий момент времени отсутствуют.

Ранее было определено, что комплексное лечение острого травматического и острого частичного пульпитов с препарированием кариозной полости с последующим воздействием на вестибулярную и оральную поверхности десневых тканей возле коронки зуба и пришеечную его часть низкоинтенсивным лазерным излучением длительностью 30-45-60-90 секунд, является высоко эффективным методом [1, 67, 72, 239]. При этом недостатком данных методов является одноканальное и односпектральное лазерное воздействие, которое не устраняет воспалительный процесс при препарировании нескольких зубов.

Наиболее близким к техническому решению, принятому за разработанный комбинированный метод лазерного излучения с использованием электромагнитного излучения разной длины волны,

представленный в проведенном исследовании, является технический вариант терапии острого травматического и острого частичного пульпитов, когда низкоинтенсивное лазерное освечивание осуществляли на проекционные зоны корня пораженного зуба через кожу щеки контактно и дополнительно непосредственного на тканевые структуры пульпы зуба [32, 108, 117]. Недостатком прототипа является то, что лазерное излучение односпектральное и не может способствовать увеличению площади, нужной для операции.

Лабораторные исследования А. Бенедиченти с соавторами показали, что использование лазерного излучения (l=810 нм) в сочетании с хелатирующими ирригантами (лимонная кислота, ЭДТА), способствуют снижению бактериальной обсемененности эндодонтической системы E. facealis на 99,9%, существенно улучшая микрогеморегуляцию тканей [204]. Недостатками данного прототипа является повышение температуры в дентине и пародонте более, чем на 3,5С, что вызывает характерные морфологические изменения в дентинной стенке: пузырьки рекристаллизации и трещины, неполное удаление смазанного бактериального слоя, закрытие расплавленными неорганическими дентинными структурами дентинных канальцев, что делает неприемлемым использование лазерного излучения данной длины в послеоперационном периоде.

N. Хмуд с соавторами исследовали возможность использования лазеров ближнего инфракрасного диапазона (940 и 980 нм) в импульсным режиме (100-200 с, 4-5 Вт и 10 Гц и 100 с, 2,5 Вт и 25 Гц) в течение 60-90 сек (1-1,5 минуты) [157]. Учитывая отсутствие сродства этих волн к воде, постоянно присутствующей в ротовой полости, не были получены высокотепловые процессы, способствующие увеличению температуры в дентине и пародонте, однако доказаны микрососудистые эффекты. В более позднем исследовании авторы подтвердили безопасность использования лазеров этой длины волны в послеоперационной и терапевтической стоматологии. В этих же исследованиях отмечено, что зона воздействия, обработанная инфракрасным

лазером в течение 20, 40, 60 секунд, демонстрирует обеззараживание дентинных канальцев (1 балл по Хюльсман) и отсутствие нежелательных тепловых явлений в дентинных стенках. Освечивание дентина и пародонта лазерами инфракрасного диапазона (2,5-5,0 Вт, 15 Гц, 100 мс, 1-2 минуты) позволяет существенно улучшить характеристики дентина и устранить риски воспалительных осложнений. С. Мориц предложил эти параметры в качестве международного стандарта лазерной терапии в эндодонтии, как эффективного средства обеззараживания корневого канала и кровеостанавливающего фактора [226]. Для этого использовали мощность 2,0 Вт, режим (CW – непрерывный), время: 5-10 секунд, контактно.

Недостатком прототипа является то, что лазерное излучение (940 и 980 нм) не обеспечивает полной деконтаминации всех зон оперативного поля, корневых каналов оперированных тканей зубоальвеолярного аппарата, поскольку инфракрасный спектр не способен удалить бактериальную биопленку в зоне операции ротовой полости, как красный спектр лазерного излучения с доказанными бактерицидными свойствами, что требует дальнейшего изучения. Представленный материал позволяет считать комбинированный вариант красного и инфракрасного лазерного облучения дентина, и пародонта в раннем послеоперационном периоде, более значимым и многообещающим.

Таким образом, в настоящее время доказано, что НИЛИ является эксквизитным лечебным фактором, обладающим одновременно двумя основными свойствами: противовоспалительным и стимулирующим тканевую регенерацию, что обусловлено не только нормализацией микроциркуляции и стимуляцией тканевого метаболизма, но и выраженными противовоспалительными и эндотелий корригирующими эффектами [194, 204].

Можно предположить, что разработанные в исследовании методы комбинированной лазерной терапии, основанные на лазерном излучении разной длины волны, позволят усилить все полезные регуляторы, связанные с

первичными и вторичными фотоэффектами, обеспечив высокое профилактирование воспалительных послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде, что будет способствовать повышению регенеративных эффектов в позднем периоде восстановления.

1.2.1. Красный спектр лазерного излучения в стоматологической практике

Для лазерного излучения красного диапазона, поглощение на порядок меньше, чем для лазерного излучения инфракрасного диапазона, что и определяет терапевтические эффекты, связанные с избирательным воздействием на поверхностные клеточно-мембранные и рецептивные структуры [81-82, 194; 207, 226]. Широкополосное красное излучение с длиной волны 600-700 нм, имеет максимальную энергию фотона около 2 эВ. Эта энергия близка к энергии связи атомов углерода и азота (C=N). При поглощении тканями света этого диапазона возможна диссоциация отдельных молекул поверхностного слоя, не вызывающих деструктивных явлений в тканях [167-168, 209]. Красный свет, являясь мощным психотерапевтическим фактором, активирует ряд бактерицидных процессов, что крайне важно использовать у пациентов, пролеченных оперативными технологиями [81-82, 216].

Степень поглощения красного лазерного излучения (ЛИ) биотканями определяет конечный результат лазерного воздействия. Так наружное воздействие ЛИ красного спектра обеспечивается следующими методиками: контактная, контактно-зеркальная и дистантная, в том числе в виде стабильного метода подачи лазерной энергии, применяемой, как правило, при освечиваниии одной локальной зоны (рана, травма, зона ожога, язвенный дефект) с использованием одной излучающей головки. При этом акцент делается на противовоспалительные эффекты в поверхностных слоях кожи или на слизистых [55, 67-68, 258, 261].

В современной стоматологии достаточно широко распространен красный спектр лазерного излучения не только для лечения, но и для последующей диагностики зон поражений зубов и десен [217, 218]. Красный лазер обладает уникальным качеством устранения дефектной эмали и дентина без боли и анестезии, что особенно привлекательно в детской стоматологии. Показано, что под действием непрерывного лазерного излучения красного спектра (λ = 0,63 мкм) в полости рта резко возрастает содержание секреторного IgA при одновременной активации лизоцима слюны, свидетельствуя об иммунных реакциях [83, 219, 247].

В лазерной стоматологии давно акцентировали внимание на неоднозначные эффекты взаимодействия лазерного излучения с твердой тканью дентина и пародонта [32, 74, 83]. Так было установлено, что гетерогенная структура эмали и дентина изменяются в оптическом отношении при лазерном освечивании в условиях лазерного излучения разной длины волны [16, 82]. Максимальное поглощение лазерного излучения всеми тканями зуба при контактном воздействии CO2-лазеров, работающих на длине волны 9,6 мкм, осуществляется на уровне минеральных структур и поверхностных пародонтальных тканей, что особенно выражено при воздействии УФ лазером (Nd: YAG лазеры при длине волны 355 нм). Последнее обусловлено максимальным поглощением ЛИ не только белками и липидами дентина, но и оболочками белков, липидов вокруг всех кристаллов карбонизированного гидроксиапатита, составляющего основу зубной эмали [32, 216]. Молекулярные колебания, отождествленные с FTIR спектрами поглощения, основаны на сильном пике поглощения на λ = 2.94 мкм (μa=13300 см-1), благодаря фундаментальной колебательной продольной моде воды, входящей в состав дентина и пародонтальных тканей [216]. Выявлен при этом второй сильный пик (λ=6.1 мкм, μa = 2740 см-1) такой активности, благодаря колебательной моде воды, содержащейся в большом количестве в слизистых тканях ротовой полости [218]. Доказано, что поглощение пептидов быстро падает с увеличением длины волны лазерного излучения, оставаясь

существенным вплоть до λ=240 нм [82]. Пурин и пуриновые основания, ответственные за пик поглощения ДНК λ=260 нм, который в 10-20 раз выше поглощения протеина на λ =240-290 нм, существенно связаны с выбором длины волны лазерного излучения [8-9, 16, 262]. Наиболее часто при длине волны 0,63–0,67 мкм применяют импульсную мощность не выше 5 Вт. [62, 83], в том числе при лечении абсцессов челюстно-лицевой области [6, 42, 76]. В диапазоне λ = 0,63 мкм лазерного излучения отмечен наиболее выраженный обезболивающий, противовоспалительный, метаболический эффект, что лучше достигалось в виде сочетанной методики ЛИ (лазерная головка ЛО1 от АЛТ «Матрикс») при контактно-стабильном расположении (или через 2–3 слоя марли) излучателя, импульсная мощность - 5 Вт, до 5 минут экспозиция. Курс лечения – 5-10 ежедневных процедур.

При лечении флегмон доказано эффективное воздействие красного спектра лазерного излучения на синокаротидную зону головкой КЛО3 (АЛТ «Матрикс»), при длине волны 0,63 мкм, импульсная мощность 5 Вт, мощность 5-7 мВт, длительность до 5 мин, при контактно-стабильном расположении излучателя (или через 2–3 слоя марли). Курс лечения – 5-10 ежедневных процедур [81-82].

Методики НИЛИ красного спектра в импульсном режиме, описанные в работах С. В. Москвина в виде контактного воздействия в области десны, в зоне фронтального участка и боковых отделов альвеолярного отростка верхней/ нижней челюстей, с использованием излучающей головки ЛОК2 и стоматологических насадок (С-1-2 и С-1-3 в зависимости от локализации), как нельзя лучше отражают важность аргументированного подхода при выборе не только длины волны ЛИ, но и аксессуаров аппарата [81-82].

Выявленные поглощающие различия лазерного излучения со стороны дентально-пародонтальных структур, требуют тщательной оценки не только частотных параметров лазерного излучения, длины волны лазерного излучения, плотности мощности при их использовании у стоматологических

пациентов, но и организационных решений алгоритма принятия решений при проведении послеоперационной реабилитации у оперированных пациентов.

Таким образом, проведенные ранее исследования, позволяют с уверенностью говорить о высокой эффективности красного лазерного излучения и перспективности его применения в комбинированной модели у оперированных ортогнатических пациентов для превентивного воздействия в отношении воспалительных осложнений [62, 330].

1.2.2. Инфракрасное лазерное излучение в стоматологической практике

Эффективность и безопасность инфракрасной лазерной терапии (НИЛИ) у пациентов с зубочелюстными аномалиями доказана многочисленными клиническими исследованиями [81-83, 156, 163, 170, 178, 204, 216, 226, 234]. В биологическом (терапевтическом) действии НИЛИ выделяют: 1) первичные эффекты (изменение состояния электронных уровней молекул живого вещества, стереохимическая перестройка молекул, локальные термодинамические сдвиги и возникновение волн повышенной концентрации ионов кальция в цитозоле); 2) эффекты последействия (образование продуктов тканевого обмена, отклик систем иммунного, нейрогуморального, эндокринного регулирования и т.д.); 3) вторичные эффекты (распространение волн повышенной концентрации Ca2+ в клетке, между клеток, стимуляция, что определяет широкий спектр адаптивных и саногенетических реакций организма [16, 62, 81-82, 262]. Локальное воздействие лазерным излучением вызывает высвобождение ионов кальция из внутриклеточного депо, распространение волны повышенной концентрации Ca2+ в цитозоле клетки, запускающей кальций зависимые процессы, в том числе в тканях зубоальвеолярного аппарата. В результате поглощения квантов света возникают электронно-возбужденные состояния атомов и молекул веществ с последующей миграцией электронного возбуждения, что приводит к запуску вторичных фотохимических реакций, в которых кальций является одним из

важнейших участников. Кальций участвует в осуществлении клеточных процессов, в функционировании мембран, органелл клеток, процессах окислительного фосфорилирования и регуляции пролиферации клеток, в антиоксидантной защите [81, 251].

Ранее было отмечено, что снижение уровня ионизированного кальция и коэффициента Ca/P в тканях зубоальвеолярного комплекса у оперированных ортогнатических пациентов приводит к электролитному дисбалансу и потенцирует формирование негативного регенераторно-репаративного ответа, увеличивая риски послеоперационных осложнений на мембранном уровне [81-83, 253]. Установлено, что НИЛИ поглощается преимущественно молекулами нуклеиновых кислот и кислорода, не вызывая выраженных фотохимических реакций, сопровождаемых слаботепловыми эффектами, приводящими к образованию свободных радикалов, активации ферментов и запуску физиологических реакций на тканевом уровне [81-82].

Микроциркуляторные эффекты инфракрасного лазерного излучения обеспечиваются нормализацией соотношений притока и оттока в артериолярном и венулярном звеньях, что положительно влияет на тонусные параметры во всех сосудах и реологические показатели [108, 117, 223].

Ранее было установлено, что применение НИЛИ различной по своим спектральным характеристикам и режимам, обеспечивает у стоматологических пациентов нормализацию тканевого кровотока в микроциркуляторном русле зубоальвеолярного аппарата, в том числе в виде антитромбирующих эффектов [6, 11, 16, 216]. Так импульсный режим НИЛИ повышает уровни тканевого микрокровотока на 11-18%, с активацией вазомоторной активности микрососудов в 1,8–2,0 раза, способствуя нормализации уровней перфузии крови в тканях [41, 49, 62, 109, 220, 227]. При этом противовоспалительные эффекты НИЛИ в значительной степени обусловлены снижением синтеза провоспалительных цитокинов, активизацией гормональных систем, контролирующих провоспалительные реакции, что более выражено при минимальных параметрах лазерного

излучения: 1-3 Дж/см2 для непрерывного НИЛИ, мощность не более 10 мВт/см^2 [33, 62, 82, 227, 257, 263, 280-283].

Из всех сосудов микроциркуляторного модуля поверхностных тканей и слизистых только артериолы содержат гладкомышечные клетки, на которые, как известно, целенаправленно воздействует НИЛИ [81-82, 330]. При этом посткапиллярные венулы, как и капилляры, состоящие из одного слоя эндотелиальных клеток, участвуют в обменных и репаративно-регенераторных процессах, что принципиально важно для повышения ранней реабилитации [55-56, 82-83].

В связи с этим лазерную терапию применяют как для лечения долго незаживающих ран, трофических язв, афтозного стоматита, гингивита, так и в раннем послеоперационном периоде, поскольку она обеспечивает анальгезирующие, иммуномодулирующие и адаптационные эффекты, активацию процессов метаболизма, повышение функциональной активности клеток, стимуляцию репаративных реакций и трофическое обеспечение [47, 62, 97, 139, 147, 170].

Под действием НИЛИ в клетках и тканях снижается концентрация СОД, что формирует антиоксидантные эффекты [55-56, 83, 226]. Важно отметить, что специалисты, работающие с НИЛИ, отметили положительное его влияние на структуры плазматических мембран лимфоцитов, что позволяет снизить концентрацию продуктов ПОЛ в крови, активизировать антиоксидантную систему и клеточные элементы мононуклеарных фагоцитов (макрофагов), нарушенных при операционном стрессе [82]. НИЛИ хорошо зарекомендовало себя и как активатор метаболических, микрогеморегуляторных и трофических эффектов в тканях зубоальвеолярного аппарата, что в значительной степени обусловлено его сосудисто-лимфодренажными, противоотечными и иммунными эффектами [62, 82, 227, 257, 263, 280-283]. Нарушения регенерации периодонтальной мембраны на фоне патологических процессов и после оперативных вмешательств приводят к существенным сдвигам со стороны опорной функции периодонта зуба и жевательного аппарата, что

особенно важно при повреждении костных структур и периодонтальной мембраны, обеспечивающих нормальную опорную функцию зуба при жевании [62, 83].

НИЛИ поглощается преимущественно молекулами нуклеиновых кислот и кислорода, не вызывая повреждающих фотохимических реакций, высокотепловые эффектов, что обеспечивает высокую эффективность и безопасного применения лазерного излучения в раннем после операционном периоде (Рисунок 1).

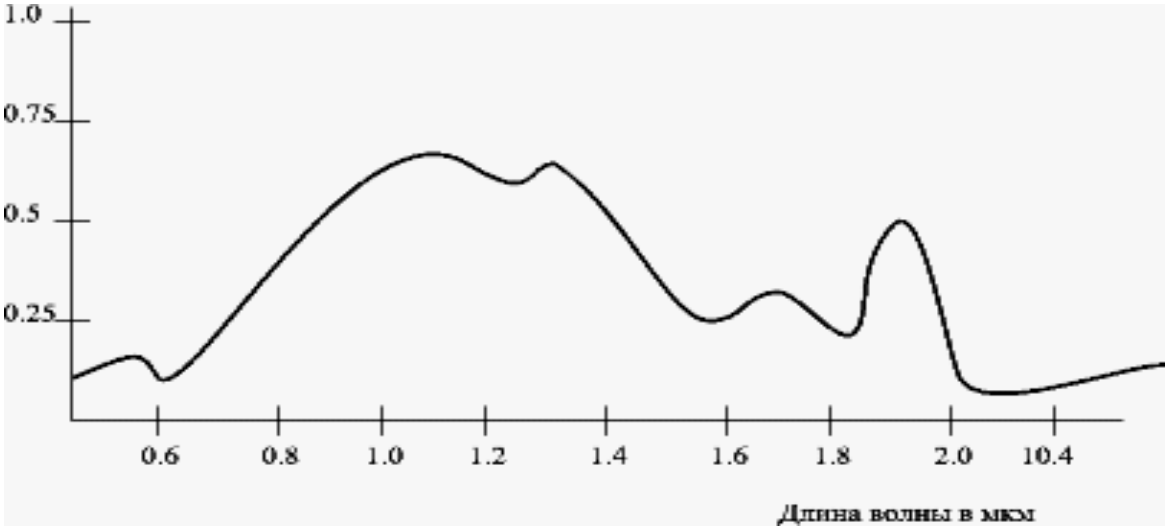


Рисунок 1 - Проникновение НИЛИ разной длины волны через кожу и слизистые ткани

Вклад фотохимической декомпозиции материала в дентальных тканях резко снижается при переходе к более длинным лазерным волнам. Установлено, что НИЛИ (мощность не выше 50 мВт/см2) не вызывает фотохимических активных реакций, но запускает каскад последовательных процессов, ориентированных на: 1. поглощение фотона эндогенным фотосенсибилизатором с последующей пероксидацией липидов; 2. вхождение кальция в клетку; 3. прайминг (активация) внутриклеточных процессов; 4. угнетение активности при более высоких дозах [83].

Микроциркуляторные эффекты инфракрасного лазерного излучения обеспечиваются нормализацией соотношения притока и оттока в артериолярном и венулярном звеньях, что положительно влияет на тонус всех сосудов и реологические показатели [38, 55, 65, 223]. Также было установлено, что применение НИЛИ различной по своим спектральным характеристикам и режимам, обеспечивает у стоматологических пациентов нормализацию тканевого кровотока в микроциркуляторном русле и антитромбирующие эффекты [2, 81-82, 178, 226].

Применение импульсного НИЛИ повышает уровни тканевого кровотока на 11-18%, а его интенсивность возрастает на 43-80%, вазомоторная активность микрососудов увеличивается в 1,8–2,0 раза, что нормализует уровни перфузии тканей кровью, повышая эффективность микроциркуляции на 44–89% [220, 226]. В связи с этим лазерную терапию применяют для стимуляции репаративных процессов и трофического обеспечения, иммуномодулирующих и адаптационных эффектов [62, 98].

Ранее были представлены единичные исследование по применению НИЛИ для профилактики послеоперационных осложнений, купирования послеоперационного воспаления и болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде [62, 82, 198, 273]. При этом было показано, что ангиоархитектоника сосудистого микрокровотока кожных и слизистых тканей, включая ротовую полость, может существенно меняться в зависимости от длины волны лазерного излучения [247, 252]. Упорядочение ламинарного микрокровотока, снижение агрегации тромбоцитов, улучшение микрокровотока и оксигенации тканей, прежде всего, отмечается при НИЛИ воздействии [216, 38]. Последнее основано на том, что более значимые микрогеморегуляции отмечены в сосудах диаметром до 1,5 мм при лазерном воздействии длиной волны от 960 до 1060 нм, в импульсном режиме и при средней мощности (до 40 Вт) [81-82]. При таких параметрах импульсное НИЛИ стимулирует кровообращение в пульпе и быстро, эффективно нормализует кровоснабжение во всех дентально-пародонтальных тканях [62].

Для пациентов с послепломбировочном периоде лечения предложена методика однократного (2 минуты) двухканального воздействия НИЛИ на региональные кровеносные сосуды на шее в области синокаротидной зоны (a. Carotis communis extra) и в проекции на кожу Гассерова узла (n. trigeminus) на стороне больного зуба [204].

Ранее было рекомендовано использование в первом канале непрерывного лазерного излучения красного спектра (волна 0,63 мкм, мощность 20 мВт) и НИЛИ (волна 0,89 мкм, импульсная мощность 4-5 Вт, частота 1500 Гц), а во втором канале - только инфракрасного НИЛИ излучения, что позволяет не только сохранить жизнеспособность пульпы, но и активировать микроциркуляционные резервы, обменные процессы и трофику тканей, что положительно влияет на репаративную регенерацию тканей [16, 62, 72, 134, 168].

Ранее было установлено, что лазерная терапия вызывает улучшение состояния твердых тканей зубов, уменьшение очагов деминерализации и стабильности, в том числе при условиях наложения пломб и в послеоперационном периоде, что значительно улучшает кальциево-фосфорный обмен и структуру зубной эмали [41-42, 55-56, 72, 226, 261].

Можно резюмировать, что в стоматологической практике довольно широко применяются методы НИЛИ, в том числе в послеоперационном периоде, у больных с одонтогенными свищами верхнечелюстной пазухи, флегмоной, другой одонтогенной инфекцией.

Акцент делается на импульсное лазерное ИК-излучение длиной волны 0,89 мкм, при частоте следования импульсов 80 Гц (импульсная мощность 5–7 Вт, экспозиция 6 мин) на область свища, флегмоны, вплоть до появления грануляций и краевой эпителизации (ИК-лазер с частотой 1500 Гц, 3–5 сеансов, по 6 минут на зону) [55].

1.2.3. Комбинированный спектр лазерного излучения в стоматологической практике

Ранее было отмечено, что комбинированное лазерное излучение разной длины волны (0,63 мкм - красный спектр и 0,89 мкм - ИК-спектр) является не только научно обоснованным фактором при лечении кариеса зубов у стоматологических пациентов, но и фактором физической коррекции показателей эндотелиального обеспечения, поскольку ориентирован на снижение интенсивности кариозного процесса, повышение резистентности твердых тканей к действию эндогенных/экзогенных факторов, устранение микрогеморегуляционных рисков и воспалительных осложнений [62, 82]. Авторами было обосновано, что с целью профилактики воспалительных осложнений у стоматологических пациентов с травматическими повреждениями верхне-челюстных пазух, лучше и эффективнее применять комбинированный метод лазерной терапии, поскольку он в высокой степени, ориентирован на противовоспалительные, гипосенсибилизирующие и общеукрепляющие эффекты [62, 82].

Разработанную выше методику комбинированной лазерной терапии предлагали использовать на 5-7-й дни после операции, что включало: НИЛИ (плотность потока мощности 150–200 мВт/см2 и 50–100 мВт/см2, экспозиция на одно поле 1–1,5 мин, 5–6 полей, длительность воздействия - 5–9 минут, курс -8-10 процедур [62, 82].

Можно констатировать, что данное исследование является единичным, где предлагается комбинированная лазерная терапия (с 5-го дня) послеоперационного периода. Авторы акцентируют внимание на высокие лимфодренажные, обезболивающие и противовоспалительные эффекты комбинированной модели лазерного воздействия [62, 82]. В высокой степени представлены доказательные концепции комбинированной модели лазерного излучения, как основные используемые параметры методики, которая отличается ранее предложенных в виде моновоздействий лазерным

излучением одной длины волны. При этом важно отметить, что ранее никто не проводил оценку влияния комбинированной лазерной терапии разной длины волны на эндотелиальную дисфункцию у оперированных ортогнатических пациентов в раннем послеоперационном периоде.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

В соответствие с целью работы и для решения поставленных задач были обследованы и пролечены пациенты с верифицированной ортогнатической патологией (59 мужчин - 48,7% и 62 женщины- 51,3%), общей численностью 121 пациент. Все предъявляли стоматологические жалобы на боли в ротовой полости и челюстях, выпадение зубов, нарушение прикуса и другие, верифицированные по МКБ 10-го созыва в виде нозологических форм патологий, требующих проведения имплантационного или иного оперативного ортогнатического лечения.

Оперативное имплантационное ортогнатическое лечение проведено в условиях клинического стоматологического центра «Видентис» (Москва) с последующим наблюдением за пациентами в палате дневного стационара и в амбулаторных условиях, когда проводилась курсовая лазерная терапия.

Все пациенты, вошедшие в исследование с ортогнатической патологией, были от 20 до 50 лет. Медианный возраст 36,9 [36; 39,7] лет.

Перед оперативным вмешательством всем пациентам рекомендовали полоскание полости рта 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата в течение одной минуты. После операции медикаментозную терапию проводили в соответствие со стандартом оказания медицинской помощи оперированных ортогнатических пациентов (приказ Минздравсоцразвития России от 30.05.2006г. № 433 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с ортогнатической хирургической патологией»).

Критерии включения: пациенты 20-50 лет, оперированные в связи с выявленной ортогнатической патологией и, подписавшие информированное согласие. *Критерии невключения*: младше 20 лет, старше 50 лет, выявление тяжелых сопутствующих заболеваний (гемофилия, анемия, онкологические,

острые заболевания любой этиологии), непереносимость оптического лазерного излучения. *Критерии исключения*: пациенты, не соблюдающие протокол лечения, беременные. Дизайн исследования с оценкой состояния пациентов в раннем послеоперационном периоде и в отдаленном периоде наблюдения (6 месяц) представлен на рисунке (Рисунок 2).

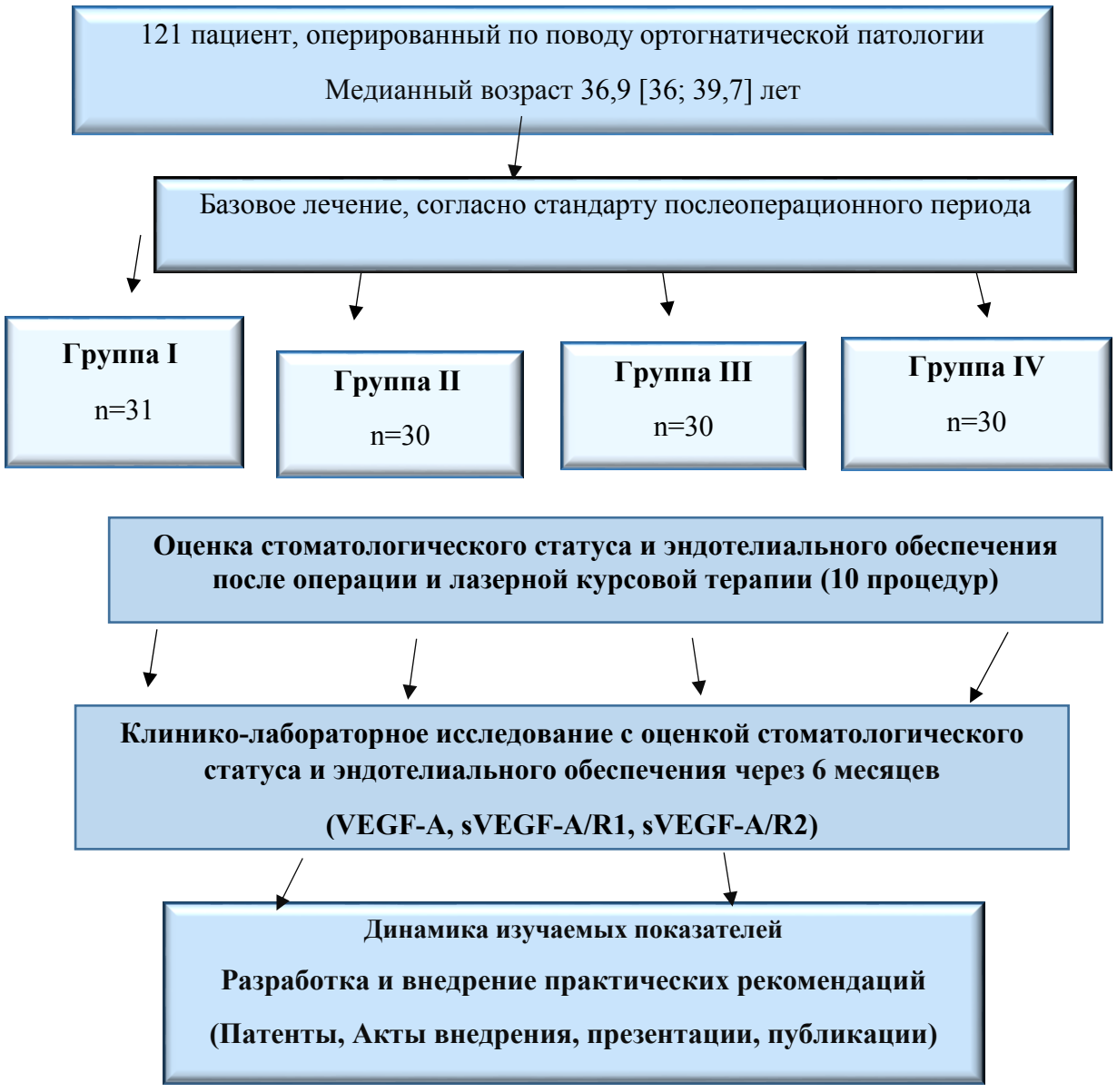


Рисунок 2 – Дизайн изучения влияния лазерной терапии разной длины волны на эндотелиальное функционирование и стоматологический статус оперированных ортогнатических пациентов

В соответствие с МКБ - 10-го созыва у обследуемых пациентов верифицированы следующие нозологии, при которых проводятся ортогенетические операции:

в I группе (n=31) - удаление и имплантация в связи с хроническим апикальным периодонтитом (K04.5), рецессия десны (K06.0).

Во II группе (n=30) – имплантация в связи с адентией (K00.0).

В III группе (n=30) - имплантация в связи с хроническим пародонтитом (K05.3).

В IV группе (n=30) - удаление и имплантация в связи с хроническим апикальным периодонтитом (K04.5) и хроническим пародонтитом (K05.3).

Пациенты, в зависимости от разработанных методов нелекарственного лечения и проведенного оперативного пособия были разделены на четыре группы. Распределение пациентов по группам с учетом объема и характера операции отражено в табличном материале (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов в группы с учетом характера операции (абс.ч., % к числу в группе)

Группа	Класс ортогнатической патологии по МКБ				
	К 04.5	К 06.0	К 00.0	К 05.3	К 04.5
	Абс.ч./ %	Абс.ч./ %	Абс.ч./ %	Абс.ч./ %	Абс.ч./ %
I-я (31)	6/19,4	6/19,4	6/19,4	7/22,4	6/19,4
II-я (30)	6/20,0	6/20,0	5/16,7	6/20,0	7/23,3
III-я (30)	6/20,0	6/20,0	5/16,7	6/20,0	7/23,3
IV-я (30)	6/20,0	6/20,0	5/16,7	7/23,3	6/20,0

Табличный материал демонстрирует, что распределение пациентов по объему и характеру операции в группах сравнения было сопоставимо.

Перед проведением операции все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и на применение у них оперативного лечения, лазерной терапии, а в четвертой группе - базовой терапии и медикаментозной реабилитации без лазерной терапии.

Графический материал демонстрирует, что метод рандомизации позволил выделить однородные группы пациентов по возрасту и полу, что оптимизировало в дальнейшем методику сравнения основных изучаемых показателей (Рисунок 3, 4).

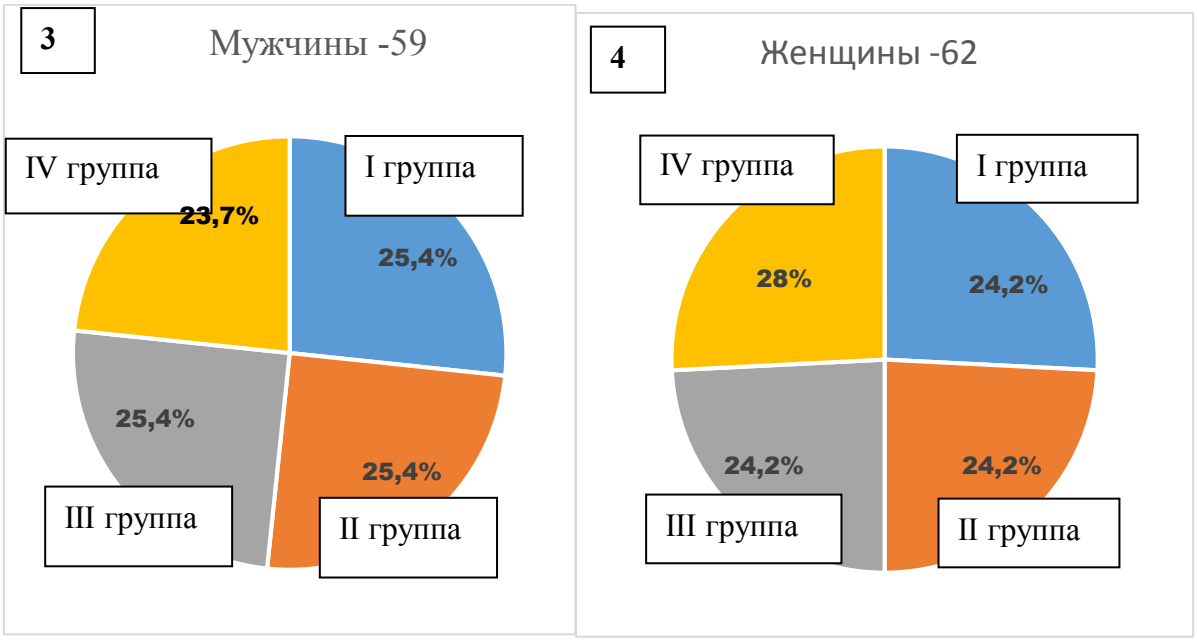


Рисунок 3 и 4 – Распределение мужчин и женщин в группах при проведении исследования

Графический материал демонстрирует, что распределение пациентов по полу в группах сравнения было сопоставимо.

Оценка обследуемых пациентов по возрасту, полу и характеру воспалительных осложнений в группах сравнения представлено в таблице (Таблица 2).

Таблица 2 – Возрастно-половая характеристика ортогнатических пациентов для проведения лазерной терапии в раннем послеоперационном периоде

Параметры контроля		Исследуемые ортогнатические пациенты (n=121)			
		Группа I (n=31)	Группа II (n=30)	Группа III (n=30)	Группа IV (n=30)
Возраст, лет		36,9 [36,0; 39,7]	36,7 [36,0; 37,7]	36,8 [36,0; 37,8]	36,6 [36,0; 37,6]
Пол	Мужчины	15 (12,3%)	15 (12,3%)	15 (12,3%)	14 (11,5%)
	Женщины	16 (13,2%)	15 (12,3%)	15 (12,3%)	16 (13,2 %)
Воспалительные осложнения после лечения и ЛТ (абс.ч. и %)	флегмона	0	0	0	1 (0,8)
	абсцесс	0	0	0	1 (0,8)
	острый травматический или частичный пульпит	0	0	0	1 (0,8)

Примечание: возраст пациентов и распределение по полу представлены в виде Me [Q_1; Q3], абс.ч. и %.

Медианный возраст больных составил 36,9 [36; 39,7] лет ($p < 0,05$).

Таким образом, пациенты всех групп были сопоставимы, как по полу ($p > 0,05$), возрасту ($p > 0,05$), объему проведенного оперативного лечения ($p > 0,05$).

После операции и на фоне стандартного фармакологического лечения у 16,5% стоматологических пациентов регистрировали воспалительные осложнения (флегмона – 4,1%, абсцесс – 49%, острый травматический или частичный пульпит – 7,4%), уровень которых в группе, где применяли комбинированный спектр лазерной терапии разной длины волны, был существенно ниже, чем в группах сравнения.

2.2. Методы исследования

В качестве методов исследования использовали клинико-стоматологическую и индексную оценку стоматологического статуса, лабораторно-функциональную оценку эндотелиальных показателей, лучевые методы контроля, оценку визуальных показателей раны, фотодокументирование и оценку боли по системе ВАШ.

2.2.1. Клинико-стоматологический статус

При оценке оперированных ортогнатических пациентов анализировали: анамнез жизни, жалобы, стоматологические индексы кровоточивости, воспаления, гигиены и субъективные жалобы, в том числе боль в ране по системе ВАШ до/после операции (Таблица 3).

Таблица 3 – Субъективные жалобы пациентов в раннем послеоперационном периоде (абс.ч., %)

Жалобы	Группы ортогнатических пациентов (n=121)							
	Группа I (n=31)		Группа II (n=30)		Группа III (n=30)		Группа IV (n=30)	
	Абс	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Боли в ране	26	21,5	23	19,0	24	19,8	24	19,8
Коллатеральный отек	24	19,8	23	19,0	24	19,8	25	10,6
Гематома	17	14,0	17	14,0	17	14,0	16	13,2
Расхождение краев операци-онной раны	14	11,5	13	10,7	14	11,5	14	11,5
Нарушение чувствительности	25	20,6	23	19,0	24	19,8	24	19,8
Кровоточивость в зоне операции	18	14,8	17	14,0	17	14,0	17	14,0
Гиперемия в области раны	14	11,5	13	10,7	14	11,5	14	11,5
Синюшный цвет тканей в области раны	20	16,5	20	16,5	19	15,7	17	14,0

Клинико-функциональная оценка оперированных ортогнатических пациентов детализирована на основании анализа карт-фишек, анкет-опросников, индивидуальных карт стоматологических пациентов, позволяющих идентифицировать динамику стоматологических индексов и воспалительных реакций в зоне раны, в том числе по данным лучевого контроля до/после проведения курсовой лазерной терапии.

Клиническая оценка состояния пародонта после операции включала: визуальное обследование, пальпацию десны, выявление зон повышенной кровоточивости и боли в ране, оценку субъективных жалоб, что отражено в табличном материале

Следует отметить, что до проведения операции у всех ортогнатических пациентов выявлено неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта, характеризуемое индексом гигиены (ИГ) - 2,7 [2,6; 2,8] баллов ($p < 0,05$), который превышал значения физиологической нормы на 88,9%, демонстрируя потенциальные и реальные риски формирования воспалительных осложнений, в том числе в виде пролонгации кровоточивости в послеоперационном периоде [19, 33, 141].

Идентификация динамики проведена по данным стоматологических индексов с их оценкой до/после лечения: индекс резистентности и реактивности сосудов Пурсело (PARMA), индекс кровоточивости по Мюхлеман (PBI), индекс гигиены (ИГ) до/после лазерного воздействия одной длиной волны и в комбинации лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм) [35].

Индекс воспаления, резистентности и реактивности сосудов Пурсело (resistance/resistive index), демонстрирующий степень активности микроциркуляции в дентально-пародонтальных тканях, тонус и эластичность микрососудов характеризуется разницей между фазами сердечного цикла (систолой и диастолой - PARMA) с оценкой в баллах и % [274].

Для балльной оценки использовали стандартные критерии: 0 – нет воспаления, 1 балл – частичное воспаление в области зоны операции; 2 балла

– вокруг оперированного зуба с воспалением и вовлечением циркулярной связки; 3 балла – резорбция вершин межзубных перегородок по данным рентгенологического контроля; 4 балла – формирование пародонтального кармана; 5 баллов - нарушение функции жевания; 8 баллов – деструкция тканей пародонта [19, 26]. Для оценки в % все полученные баллы включали в формулу:

PARMA = Баллы: n (%), где n – число исследуемых зубов.

Показатель физиологической нормы индекса PARMA – 15-16%. Индекс кровоточивости десневой борозды по Мюхлеман (PBI) [241] определяли по формуле: сумма баллов по Мюхлеман: число зубов.

Показатель физиологической нормы PBI – 0,2-0,3 балла. Индекс гигиены (ИГ) определяли по методике Ю. А. Федорова и В. В. Володкиной.

Общая формула расчета ИГ:

ИГ= Ки/n, где ИГ – общий индекс гигиены; Ки – сумма индексов всех исследуемых зубов; n – количество зубов, участвующих в исследовании.

Оценка полученного результата: 1,1 – 1,5 балла – хороший ИГ; 1,6 – 2,0 балла – удовлетворительный ИГ; 2,1 – 2,5 балла – неудовлетворительный ИГ; 2,6 – 3,4 балла – плохой ИГ; 3,5 – 5, 0 балла – очень плохой ИГ.

По данным функциональной оценки проводили анализ данных фотодокументирования и лучевого контроля (рентгенологическое исследование, КТ-анализ, ортопантомография) в соответствие с протоколом исследования.

Компьютерная томография (КТ) - рентгеновский неинвазивный метод обследования, позволяющий получить более точную информацию о поврежденных дентально-пародонтальных тканях после оперативного лечения и в отдаленном периоде наблюдения о структурных изменениях в дентальных и пародонтальных тканях. КТ проведены на аппарате «Sirona orthophos XG» (Германия), что позволило также оценить очаги деструкции костной ткани в отдаленном периоде наблюдения.

Ортопантомографию выполняли до/после оперативного лечения и лазерной терапии в положении пациента сидя с максимальным выпрямлением шеи, чтобы условная крыло-козелковая линия была расположена на 5 градусов выше к горизонтальной плоскости, а сагиттальная плоскость - строго перпендикулярна полу кабинета [36, 90, 151]. Пациент был информирован о том, чтобы он, при осмотре после операции не смыкал губы, держал язык прижатым к верхним зубам и твердому небу, что позволяет полноценно определять степень репаративного резерва и риски воспалительных осложнений.

Оценку послеоперационной боли в ране осуществляли по данным субъективных болевых ощущений пациента с учетом оценочной вербальной рейтинговой шкалы боли по системе ВАШ (Verbal Rating Scale, VRS) [243].

Интенсивность боли по шкале ВАШ оценивали после операции на 1-е, 2-е, 3-и, 5-е и 10-е сутки по 5 -балльной системе в течение всего периода проведения лазерной терапии на фоне стандартной лекарственной терапии:
0 – боль отсутствует; 1 - слабо выраженная боль; 2 - боль средней интенсивности; 3- выраженная боль, 4 - сильно выраженная боль, 5 – нестерпимая боль [243].

При очень выраженной боли пациентам рекомендовали приём нестероидных противовоспалительных препаратов однократно (кеторолак 10 мг по 1 таблетке), согласно клинических рекомендаций (амоксиклав 0,625 мг 2 раза в сутки; кларитин по 10 мг/сутки на ночь; кеторолак 10 мг по 1 таблетке при боли, при коллатеральном отеке - местное наложение холода на 15-20 минут через каждые 1,5 -2 часа).

При визуальной оценке раневого дефекта в дентально-пародонтальных тканях отмечали наличие/отсутствие признаков воспаления, гиперемии, изменения цвета раны и окружающих тканей, степень активности фибринозного налета на ране, сроки появления грануляций, состоятельность швов, начало эпителизации и рубцевания с ежедневным контролем на протяжении курсовой лазерной терапии [105, 106].

Выраженность коллатерального отёка проводили по 5-балльной шкале оценки отека, который соответствовал визуальным показателям на 1-е, 2-е, 3-и, 5-е и 10-е сутки после оперативного вмешательства.

Течение раневого процесса и регенерацию травмированных тканей контролировали визуально на основании балльной оценки активности регенерации до/после курсового лечения. Оценку регенерации в пародонтальных и костных тканях челюстно-лицевой области, представляющих собой соединительнотканные матричные структуры и эпителиальную выстилку, проводили визуально с 1-го по 10-е сутки ежедневно, сопоставляя их с клиническими жалобами пациентов.

По данным визуализации (оценка раны, цвет раны, кровоточивость раны, боль в ране) и фотодокументирование, у обследуемых пациентов проводили балльную оценку характера коллатерального отека, цвета раны и других критериев, согласно протоколу исследования.

При оценке гематомы в зоне раневого дефекта в дентально-пародонтальных тканях проводили визуализацию по 3-х балльной шкале на 1-е, 2-е, 3-е, 5-е и 10-и сутки после оперативного вмешательства и курсовой лазерной терапии [46].

При оценке гиперемии в зоне раневого дефекта в дентально-пародонтальных тканях проводили визуализацию по 3-балльной шкале на 1-е, 2-е, 3-е, 5-е и 10-и сутки после оперативного вмешательства и курсовой лазерной терапии: 0 – гиперемия отсутствует; 1 - слабо выраженная; 3 - сильно выраженная гиперемия [72].

При оценке синюшного цвета тканей в зоне раневого дефекта в дентально-пародонтальных тканях проводили визуализацию по 3-балльной шкале на 1-е, 2-е, 3-е, 5-е и 10-и сутки после оперативного вмешательства и курсовой лазерной терапии: 0 – синюшности тканей нет; 1 - слабо выраженная; 3 - сильно выраженная синюшность [88].

При оценке кровоточивости в зоне раневого дефекта в дентально-пародонтальных тканях проводили визуализацию по 3-балльной шкале на 1-е,

2-е, 3-е, 5-е и 10-и сутки после оперативного вмешательства и курсовой лазерной терапии: 0 – отсутствие; 1 – несущественная в первые два дня; 3 - сильно выраженная кровоточивость на протяжении первой недели [75, 88].

2.2.2. Лабораторно-функциональные показатели

Оценку лабораторных показателей проводили на 1-й, 10-й дни после операции и курсовой лазерной терапии и спустя 6 месяцев отдаленного периода. Для этого у всех пациентов проводили забор крови из кубитальной вены для исследования уровней плазменного фактора (VEGF-A) и его рецепторов (sVEGF-A/R1; sVEGF-A/R2) иммуноферментным твердофазным (ИФА) методом с использованием стандартных наборов реактивов (фирма «BiomedicaGruppe», Австрия; Elisakit, MAA945Hu22, Сертификат - ISO13485:2016 / ISO9001:2015).

Лабораторная оценка оперированных ортогнатических пациентов основана на заборе крови из локтевой вены утром натощак. Забор крови производили: до операции, на 10-й день после лазерной терапии и, спустя 6 месяцев отдаленного периода, согласно протоколу исследования.

Оценка эндотелиального обеспечения проведена по уровням васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF-A) и его рецепторов (sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2) на основе инкубации, не связавшегося биотинового конъюгата, который удаляли промывкой ячеек с последующим добавлением конъюгат стрептавидин-пероксидазы, связывающих биотин в VEGF-A и sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2.

После повторной инкубации и промывки удаляли не связавшийся стрептавидиновый конъюгат, который связывал биотинилированный конъюгат и в ячейки добавляли субстрат тетраметилбензидин в жидкой фазе, который вступал во взаимодействие с ферментным комплексом до образования окрашенного раствора, интенсивность которого - прямо пропорциональна концентрации VEGF-A, sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2.

На анализаторе измеряли их абсорбцию и концентрацию при длине волны 450 нм против длины волны 620 нм, что позволило после калибровки, используя стандартный исходный раствор, с концентрацией 2000 пг/мл при диапазоне разведений от 15,6 до 1000 пг/мл, получить минимальные уровни исследуемых величин - 7,9 пг/мл.

2.3. Методы лечения

2.3.1. Комбинированная методика лазерного излучения

Лазерную терапию проводили на аппарате «Матрикс» (Россия), генерирующего низкоинтенсивного красное (l=635 нм) и инфракрасное (l=904 нм) лазерное излучение (класс 1-М лазерной опасности, ГОСТ Р МЭК 60825-1-2009), согласно разработанному протоколу с использованием излучателей: для полостного воздействия - С1 (коэффициент пропускания - 0,6 нм) и для наружно-накожного проведения лазерной терапии (С3 - коэффициент пропускания - 0,45 нм.). Курс лечения - 10 процедур, ежедневно или ч/з день.

Для пациентов группы I (n=31) разработана комбинированная методика восстановительного лечения, включающая красный спектр лазерного излучения длиной 635 нм непосредственно на вестибулярно-оральную поверхности десневых тканей и в зоне операции, лабильно в сканирующей методике, по 1,5 минуте на каждую зону верхней и нижней челюстей (мощность 5 Вт) (3 минуты) [83] в комбинации с лазерным излучением (904 нм) в виде инфракрасного импульсного спектра лазерного излучения (ИКЛТ) накожно в проекционных зонах (четыре контрольные точки верхней и нижней челюстей) операции через кожу щеки контактно зонам воздействия, по стабильной методике (6 минут) (длительность светового импульса 100 с, мощность 15 Вт, 1500 Гц) с временным диапазоном между подачей НИЛИ.

Общее время воздействия лазерным излучением – 10 минут: КрЛТ – не более 3-4 и ИКЛТ – 6 минут.

Базовая терапия, согласно клиническим рекомендациям послеоперационного периода, определяла назначение препаратов, разрешенных после операции [28].

В период проведения лазерного воздействия (НИЛИ) оценивали длительность приема обезболивающих препаратов и сроки их отмены.

На 10 сутки оценивали эффекты лазерного излучения в комбинации из разных длин волн при воздействии на изучаемые точки контроля в динамике временного наблюдения за пациентами. Все эффекты лазерного воздействия анализировались к концу 6-го месяца отдаленного периода наблюдения.

2.3.2. Методика инфракрасного лазерного излучения (904 нм)

Лазерную терапию проводили на аппарате «Матрикс» (Россия), генерирующего инфракрасное (l=904 нм) лазерное излучение (класс 1-М лазерной опасности, ГОСТ Р МЭК 60825-1-2009), согласно разработанному протоколу с использованием излучателя для наружно-накожного проведения лазерной терапии (С3 - коэффициент пропускания - 0,45 нм). Курс лечения - 10 процедур, ежедневно или ч/з день.

Для пациентов группы II (n=30) разработана методика восстановительного лечения, включающая импульсную лазерную терапию (ИКЛТ) длиной волны 904 нм (длительность светового импульса 100 с, мощность 15 Вт, 1500 Гц) накожно в проекционных зонах (четыре контрольные точки верхней и нижней челюстей) операции через кожу щеки контактно зонам воздействия, по стабильной методике (5 - 6 минут) на фоне базовой терапии.

Курс терапии составил 10 процедур ежедневно, по 6 минут за процедуру.

2.3.3. Методика лазерного излучения красного спектра (635 нм)

Лазерную терапию проводили на аппарате «Матрикс» (Россия), генерирующего низкоинтенсивного красное (l=635 нм) лазерное излучение

(класс 1-М лазерной опасности, ГОСТ Р МЭК 60825-1-2009), согласно разработанному протоколу с использованием полостного излучателя (С1 - коэффициент пропускания - 0,6 нм). Курс лечения - 10 процедур, ежедневно или ч/з день (Таблица 4).

Таблица 4 - Распределение пациентов по методике лазерной терапии

Группы пациентов	Метод лечения, параметры
Группа I (n=31)	лабильно, в сканирующей методике, 1,5 минуты (мощность 5 Вт), затем выполняли импульсную лазерную терапию (ИКЛТ) длиной волны 904 нм (длительность светового импульса 100 с, мощность 15 Вт, 1500 Гц) накожно в проекционных зонах операции через кожу щеки контактно зонам воздействия, в стабильной методике (1,5 минуты) с временным диапазоном между подачей НИЛИ красной и инфракрасной длины волны не выше 100 с (1,5 минут)
Группа II (n=30)	Лазерное излучение одной длины волны 904 нм выполняли в импульсном режиме (длительность светового импульса 100 с, мощность 15 Вт, 1500 Гц) накожно в проекционных зонах операции через кожу щеки контактно зонам воздействия, в стабильной методике (1,5 минуты)
Группа III (n=30)	Лазерное излучение одной длины волны 635 нм проводили непосредственно на вестибулярную и оральную поверхности десневых тканей и в зоне операции, лабильно, в сканирующей методике, 1,5 минуты (мощность 5 Вт)
Группа IV (n=30)	Базовая терапия без лазерной терапии

Курс лазерной терапии проводился, как и в других группах, на фоне базовой терапии. Общее время воздействия КрЛТ – 3 минуты.

Методика проведения лазерного излучения красного спектра 635 нм проведена у пациентов, вошедших в III группу (n=30), непосредственно на дентально-пародонтальные ткани с вестибулярной стороны полости рта, лабильно в сканирующей методике, по 1,5 минуте на каждый сегмент (длительность светового импульса 100 мс, мощность 5 Вт) по проекционным

зонам раны (верхний и нижний квадранты челюстей), что представлено в табличном материале

Пациенты IV группы (n=30), получили базовую терапию без лазерного излучения. У пациентов IV-й группы применили стандартную медикаментозную методику ведения послеоперационных стоматологических пациентов без физиотерапии, в соответствие с клиническими рекомендациями. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям (протокол лечения) по ведению оперированных стоматологических больных (2014) при ортогнатической патологии (Код по МКБ-С: К 08.1) применяют диетические программы, анальгезирующие и геморегулирующие лекарственные препараты **(**Утверждены Постановлением № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года), в соответствие с которыми выделяют критерии и признаки, определяющие модель пациента и сроки достижения остеоинтеграции (3-4 месяца на нижней челюсти и 4-6 месяцев на верхней челюсти). В послеоперационном периоде утверждены лекарственные препараты: анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства, влияющие на свертываемость крови, в том числе гемодиализат депротеинизированный в виде адгезивной пасты для полости рта (3-5 раз в сутки на пораженные участки) (уровень убедительности доказательства С), витаминно-минеральные комплексы в виде аппликации на пораженные участки масляным раствором ретинола (витамин А) – 2-3 раза в день по 10-15 минут (уровень убедительности доказательства С), санацию полости рта (полоскание и/или ванночки с отварами коры дуба, цветков ромашки, шалфея 3-4 раза в день (уровень убедительности доказательства С); аппликации на пораженные участки маслом облепихи – 2-3 раза в день по 10-15 минут (уровень убедительности доказательства В) и воспалительных осложнениях (амоксиклав 0,625 мг 2 раза в сутки; кларитин по 10 мг/сутки на ночь; кеторолак 10 мг по 1 таблетке при болях), для предотвращения развития коллатерального отека (местное наложение холода на 15-20 минут через

каждые 1,5 -2 часа после операции) (уровень убедительности доказательства В) [25, 47, 49, 67-68, 97, 208]. Конкретных рекомендаций по ранней реабилитации оперированных ортогнатических пациентов в настоящее время нет, хотя, несомненно, ведущими принципами лечения таких больных на всех этапах являются: этиологические, патогенетические и симптоматические принципы, в которых физиотерапевтическое лечение должно занимать одно из приоритетных мест [81, 93, 100, 102, 105,109, 226].

Спустя 6 месяцев после проведения операции и лазерной терапии, состояние пациентов оценивали повторно с применением анкетирования и лабораторно-инструментальных методов исследования, согласно разработанному протоколу.

Таким образом в первый день после операции у всех оперированных ортогнатических пациентов из первых трех групп проведена лазерная терапия с использованием, либо комбинированной методики лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм), либо лазерного излучения одной длины волны (904 нм или 635 нм).

Курс лазерной терапии у оперированных ортогнатических пациентов составил 10 дней, который проводился на фоне базовой терапии, с оценкой состояния в отдаленном периоде (6 месяц).

Пациенты IV группы (n=30), получили базовую терапию без лазерного излучения.

2.4. Статистическая обработка результатов

Оценка статистического материала проведена с использованием программ SPSS (версия 10, PASW Statistics, 2018). Для получения достоверной информации об эффективности лечения было проведено рандомизированное проспективное контролируемое сравнительное исследование со слепым включением пациентов в группы сравнения. В соответствии с процедурой рандомизации все обследуемые были разделены на четыре группы, что

исключило влияние фактора субъективности и систематической ошибки. Статистическая обработка: определение ошибки медианы и квартилей (Me [Q_1, Q_3]). Анализ взаимосвязей между количественными признаками отдаленного (6 месяцев) периода наблюдения для двух связанных групп (до/после лечения) проведен по критерию Уилкоксона, между количественными параметрами двух несвязанных групп по критерию U-Манна, нескольких групп по критерию Краскела-Уоллису, между зависимыми значениями двух групп по Уилкоксону при ненормальном распределении, между качественными значениями двух несвязанных групп - критерию χ^2, между связанными группами по Стьюдента [66]. Статистическая оценка взаимосвязи между признаков количественных показателей оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена и X2. Данные оценивали, как достоверные при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Результаты лечения пациентов методами лазерной терапии по данным клинического статуса

У всех пациентов, получивших, согласно протоколу, комбинированную лазерную терапию разной длины волны (904 нм и 635 нм), отмечали достоверно более значимый регресс клинических жалоб и положительную динамику со стороны индексных стоматологических показателей, чем у пациентов после лазерных воздействий одной длины волны (904 нм или 635 нм), что отражено в табличном материале (Таблица 5).

Таблица 5 – Эффективность лазерной терапии в отношении индекса гигиены (ИГ) у оперированных ортогнатических пациентов (баллы)

ИГ	Группы ортогнатических пациентов (n=121)			
	Группа I (n=31)	Группа II (n=30)	Группа III (n=30)	Группа IV (n=30)
до ЛТ	2,51[1,87; 3,33]	2,49[1,89;3,09] °°°	2,6[2,0;3,2]°°°	2,45[1,94;2,96]°°°
1-й день после ЛТ	1,7[1,5;1,9] °°	2,03[1,9;3,16] °°°	2,03[1,94;3,03] °°°	2,3[1,87;2,78] °°°
10-й день после ЛТ	0,36[0,27;0,46] ***###•••	1,3[1,1;1,56] **##•°°	1,89[1,8;2,18] *#°°	1,99[1,88;2,14] #°°
Норма	0,30-1,0			

Примечание: показатели представлены Me [Q1; Q3]. Достоверность попарная по дням по отношению к данным ЛТ по критерию Уилкоксона: *- p <0,05; ** - p <0,01; *** - p <0,001); # -достоверность до/после ЛТ к 10 дню после ЛТ; • достоверность межгрупповая после ЛТ по отношению к 4-й группе по критерию Краскела-Уоллиса; ° достоверность межгрупповая после ЛТ по отношению к норме.

Применение комбинированной лазерной терапии с использованием разной длины волны у пациентов I-й группы способствовало наиболее высокой коррекции индекса ИГ (нормы 0,3-1,0 баллов): с 2,51 [1,87; 3,33] до 0,36 [0,27; 0,46] баллов, чем у пациентов II –й группы после лазерного излучения длиной волны 904 нм: с 2,49 [1,89; 3,098] до 1,3 [1,1; 1,56] баллов и в 3,4 раза выше и, чем у пациентов III-й группы, после лазерного излучения длиной волны 635 нм: с 2,6 [2,0; 3,2] до 1,93 [1,8; 2,18] баллов (соответственно, $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$

Аналогичные ассоциации выявлены в отношении коррекции параметров стоматологического статуса и индекса кровоточивости (PBI) по Мюхлеман, уровни которого высоко значимо корригировались, после комбинированной лазерной терапии разной длины волны, что представлено в табличном материале (Таблица 6).

Таблица 6 – Эффективность лазерной терапии в отношении индекса кровоточивости (PBI) по Мюхлеман у оперированных ортогнатических пациентов (баллы)

PBI	Группы ортогнатических пациентов (n=121)			
	Группа I (n=31)	Группа II (n=30)	Группа III (n=30)	Группа IV (n=30)
до ЛТ	2,59 [2,4;2,79]° °°	2,61[2,4;2,86] °°°	2,59[2,34;2,86] °°°	2,59[2,34;2,86] °°°
1-й день после ЛТ	2,05[1,94;3,16]*#•°°	2,6[2,4;2,8] °°°•	2,19[2,0;2,29] *#•°°°	2,49[2,26;2,74] °°°
10-й день после ЛТ	0,34[0,3;0,38] ***##•••	1,6[1,84;1,68] **#•°	2,05[1,99;2,16] **##•°°	2,31[2,1;2,5] *#°°
Норма	0,25-0,3			

Примечание: показатели представлены Me [Q1; Q3]. Достоверность попарная по дням по отношению к данным до ЛТ по критерию Уилкоксона: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$); # -достоверность до/после ЛТ к 10 дню после ЛТ; • достоверность межгрупповая после ЛТ по отношению к 4-й группе по критерию Краскела-Уоллиса; ° достоверность межгрупповая после ЛТ по отношению к норме.

В первый день послеоперационного периода после комбинированной лазерной терапии наблюдали достоверное снижение индекса кровоточивости (PBI) по Мюхлеман, который превышал физиологическую норму в 8,3 раза: с 2,59 [2,4; 2,79] до 0,34 [0,3; 0,38] баллов (p <0,001). Полученная достоверная коррекция высокого индекса PBI по Мюхлеман после использования комбинированной лазерной терапии, позволила снизить данный индекс до референтных значений физиологической нормы, что было наиболее эффективно, чем после ЛТ одной длины волны. Так у пациентов II –й группы (904 нм) отмечали менее значимые коррекции: с 2,61 [2,4; 2,86] до 1,6 [1,54; 1,68] баллов (p <0,01), как и у пациентов III-й группы (635 нм): с 2,59 [2,34; 2,86] до 2,05 [1,99; 2,16] баллов) (p <0,05), что представлено в табличном материале (Таблица 7).

Таблица 7 – Эффективность лазерной терапии в отношении индекса (RI-PARMA) Пурсело у оперированных ортогнатических пациентов в (баллы)

PBI	Группы ортогнатических пациентов (n=121)			
	Группа I (n=31)	Группа II (n=30)	Группа III (n=30)	Группа IV (n=30)
до ЛТ	0,92[0,88;0,96] °°°	0,93[0,9;0,96] °°°	0,94[0,91;0,97] °°°	0,92[0,89;0,95] °°°
1-й день после ЛТ	0,78[0,76;0,81]	0,88[0,81;0,95] °°°•	0,89[0,83;0,95]	0,92[0,89;0,91] °°°
10-й день после ЛТ	0,73[0,712; 0,76] ***##•••	0,8[0,79;0,87] **#•°	0,86[0,8;0,92] **##•°°	0,9[0,87;0,93] *#°°
Норма	0,730-0,732			

Примечание: показатели представлены Me [Q1; Q3]. Достоверность попарная по дням по отношению к данным до ЛТ по критерию Уилкоксона: *- p <0,05; ** - p <0,01; *** - p <0,001); # -достоверность до/после ЛТ к 10 дню после ЛТ; • достоверность межгрупповая после ЛТ по отношению к 4-й группе по критерию Краскела-Уоллиса; ° достоверность межгрупповая после ЛТ по отношению к норме.

Важно отметить, что одним из информативных показателей в оценке стоматологического статуса и геморегуляционных уровней рисков, является индекс резистентности и воспаления (RI) - Пурсело, который у 85%

оперированных ортогнатических пациентов регистрировался в виде отклонений от физиологической нормы на 15,3%

Табличный материал демонстрирует, что у пациентов, получивших комбинированный спектр лазерной терапии, отмечали достоверную коррекцию индекса Пурсело (RI) на 10-й день ЛТ: с 0,92 [0,88; 0,96] баллов до 0,73 [0,712; 0,76] баллов (p <0,01), что приближает его к значениям физиологической нормы [143]. После применения воздействий лазерным излучением длиной волны 904 нм наблюдали менее значимую коррекцию индекса Пурсело (RI): с 0,93 [0,9; 0,96] баллов до 0,8 [0,79; 0,87] баллов (p <0,05), но, что было выше, чем после воздействий лазерным излучением длиной волны 635 нм: с 0,94 [0,91; 0,97] баллов до 0,86 [0,8; 0,92] баллов (p <0,05).

Полученные данные в IV-й группе были недостоверными: с 0,92 [0,89; 0,95] баллов до 0,9 [0,87; 0,93] баллов (p >0,05). У пациентов IV группы, не получивших лазерную терапию не выявили значимой коррекции индекса ИГ и кровоточивости (PBI) по Мюхлеман, даже к концу 10-го дня курсового воздействия: с 2,45 [1,94; 2,96] до с 1,99 [1,88; 2,14] баллов (p >0,05).

Следует отметить, что полученные в ходе исследования данные о корреляции между PBI по Мюхлеман и индексом Пурсело (RI-PARMA), позволяют резюмировать о высокой вероятности провокационного влияния боли в ране, как регулятора воспалительных расстройств послеоперационного периода: (r= - 0,574; p <0,01), что согласуется с литературными данными [133, 141, 193, 194]. Совокупность высоких стоматологических индексов резистентности, кровоточивости и рисков воспаления, выявленных в дентально-пародонтальных тканях, отражают начальные этапы формирования эндотелиальной дисфункции. Улучшение сосудисто-эндотелиального функционирования и снижение рисков воспалительных осложнений послеоперационного периода после лазерной терапии, прежде всего, после комбинированного воздействия лазерным излучением разной длины волны (904 нм и 635 нм), позволяет считать разработанный метод важным, с

патогенетической и научной точки зрения, поскольку его применение эффективно предупреждает и нивелирует воспалительные послеоперационные осложнения.

После комбинированной лазерной терапии отмечали регресс боли в ране, уже к концу 2-го дня после операции: с 3,4 [3,0; 3,8] баллов до 2,3[2,1; 2,5] баллов ($p < 0,05$) и к концу курсового 10-и дневного лечения до 0,19 [0,093; 0,28] баллов ($p < 0,001$), что представлено в табличном материале (Таблица 7).

Течение и характер раневого процесса, регенерацию травмированных тканей контролировали на основании балльной оценки боли по системе ВАШ до/после курсового лечения (Таблица 8).

Таблица 8 – Клиническая эффективность лазерной терапии по регрессу боли в ране у оперированных ортогнатических пациентов на 10-й день лазерной терапии (баллы)

Группы (n=121)	Дни лазерной терапии и контроля за пациентами		
	1-й день после ЛТ	3-й день после ЛТ	10-й день после ЛТ
	Балльная оценка боли в ране по системе ВАШ		
Группа I (n=31)	3,4[3,0; 3,8]	2,3[2,1; 2,5]**	0,19[0,093;0,28] ••##
Группа II (n=30)	3,4[3,3; 3,5]	3,2[3,19; 3,21]	2,0[1,7;2,3] • #
Группа III (n=30)	3,4[3,2; 3,6]	3,3[3,1; 3,4]	2,6[2,4;2,8]
Группа IV (n=30)	3,5[3,2; 3,8]	3,4[3,3; 3,5]	2,9[2,8;3,2]

Примечание: показатели боли в ране до/после лечения выражены в Me [Q_1; Q_3]. * - достоверность в каждой группе до/после ЛТ в 1-й день проведена по критерию по критерию Уилкоксона; • - межгрупповая достоверность после ЛТ на 10-й день критерию Краскела-Уоллису; # - межгрупповая достоверность после ЛТ по отношению к IVгруппе: $p < 0,05$; $p < 0,01$

Интенсивность боли по системе ВАШ оценивали в динамике общего регресса клинических жалоб после проведения курсовой лазерной терапии. Отмечено, что уровни боли были сопоставимы с субъективными жалобами, что отражено в таблице (Таблица 9).

Таблица 9 – Клиническая эффективность лазерной терапии по регрессу субъективных жалоб и боли в ране у оперированных ортогнатических пациентов на 10-й день лечения (баллы)

Жалобы до/после ЛТ	Группы ортогнатических пациентов (n=121)			
	Группа I (n=31)	Группа II (n=30)	Группа III (n=30)	Группа IV (n=30)
Боль после операции	3,4[3,0;3,8]	3,4[3,2; 3,5]	3,4[3,2; 3,6]	3,5[3,2; 3,8]
Боль после ЛТ	0,19[0,093; 0,28] ***###	2,0[1,7;2,3]**	2,6[2,4;2,8] ***#	2,9[2,8;3,2]*
Гематома после операции	2,0[1,7;2,4]	2,2[1,7;2,7]	2,1[1,6;2,6]	2,2[1,8;2,6]
Гематома после ЛТ	0***###	0,3[0,2;0,46]* *#	0,46[0,36;0,56] **##	0,9[0,7;1,24] *
Кровоточивость после операции	0,1[0,05;0,15]	0,24[0,2;0,28]	0,26[0,21;0,34]	0,34[0,23;0,46]
Кровоточивость после ЛТ	0***##	0,09**##	0,1[0,05;0,15]** #	0,22*[0,08;0,36]
Гиперемия после операции	1,2[1,0;1,4]	1,9[1,7;2,1]	2,0[1,6;2,4]	2,2[1,8;2,6]
Гиперемия после ЛТ	0***###	0,3[0,2;0,48] *##	0,4 [0,3;0,57] *##	1,1[0,9;1,37] *
Синюшность раны после операции	0,1[0,05;0,15]	0,2[0,1;0,31]	0,2[0,12;0,28]	0,13[0,09;0,17]
Синюшность раны после ЛТ	0**###	0**###	0,07[0,06;0,08] **###	0,09*[0,07;0,11]
Отек после операции	0,4[0,2;0,6]	1,6[1,4;1,8]	1,6[1,5;1,7]	2,2[1,8;2,4]
Отек после ЛТ	0***###	0,1[0,08;0,12] **##	0,3*[0,1;0,3] #	0,8[0,7;0,94] *

Примечание: показатели болевого синдрома до/после лечения выражены в Me [Q_1; Q_3]. * - достоверность в каждой группе до/после ЛТ в 1-й день проведена по критерию по критерию Уилкоксона; • - межгрупповая достоверность после ЛТ на 10-й день критерию Краскела-Уоллису; # - межгрупповая достоверность после ЛТ по отношению к IVгруппе.

Так у пациентов I-й группы боли в ране эффективно корригировались, уже в первый день после лазерного воздействия, что свидетельствовало о более высокой обезболивающей потенции лазерного излучения в комбинации разной длины (904 нм и 635 нм). При этом наибольший вклад при купировании боли в зоне операционной раны, сыграли вторые сутки, когда отмечали регресс боли по системе ВАШ в виде следующих показателей: с 3,4 [3,0; 3,8] баллов до 2,3 [2,1; 2,4] баллов ($p < 0,05$).

К концу 10-го дня после курсового лечения у исследуемых пациентов проведена повторная оценка боли по системе ВАШ.

Проведенные ранее исследования свидетельствуют о том, что факторами риска ранних послеоперационных воспалительных осложнений являются: кровоточивость, проблемы с формированием низкого лейкоцитарного вала, уменьшение зон раннего формирования грануляций и активного рубцевания [14, 33, 60, 183, 195]. В связи с этим на выше указанные критерии развития воспалительных реакций обращено наиболее пристальное внимание в первые сутки после операции и после применения лазерной терапии (ЛТ). Так у 96,7% пациентов из I-й группы констатировали не только нивелирование боли в ране по системе ВАШ, но и визуальное освобождение оперированных тканей от коллатерального отека, нормализацию цвета тканей и снижение индекса кровоточивости. Лишь у 3,3% пациентов в конце 8-10-го дня после операции диагностировали формирование флегмоны (0,8%), абсцесса (0,8%), острого травматического и нетравматического пульпита (1,6%).

На 10-й день после ЛТ у пациентов, не получивших комбинированный спектр лазерной терапии, отмечали более позднее формирование послеоперационного фиброзного рубца и на фоне фармакологического лечения на 3-4-й день отмечали следующие воспалительные осложнения: у 14,8% пациентов в конце 8-10-го дня после операции диагностировали формирование флегмоны (4,0%), абсцесса (4,0%), острого травматического и нетравматического пульпита (5,7%). При этом, визуальная характеристика

зоны операционной раны у этих пациентов не совпадала с аналогичными показателями пациентов, получивших комбинированное лазерное излучение разной длины волны (904 нм и 635 нм), что проявилось в виде: синюшной окраски в зоне раны, красноты вокруг раны, длительном наличии коллатерального отека, кровоточивости, сохранение боли по ВАШ.

Отмечено, что на вторые-третьи сутки у пациентов, получивших комбинированный спектр лазерного воздействия, наиболее эффективно корригировался индекс кровоточивости: с 0,1 [0,05; 0,15] баллов до 0 (p = 0,001) баллов.

По всей видимости, эффективное купирование синдрома кровоточивости в ранние послеоперационные сроки, обеспечивается протекцией лазерного излучения разного спектра и активацией регенераторно-тканевого потенциала, что позволяет эффективно нивелировать кровоточивость в ране, что отражено графически (Рисунок 5).

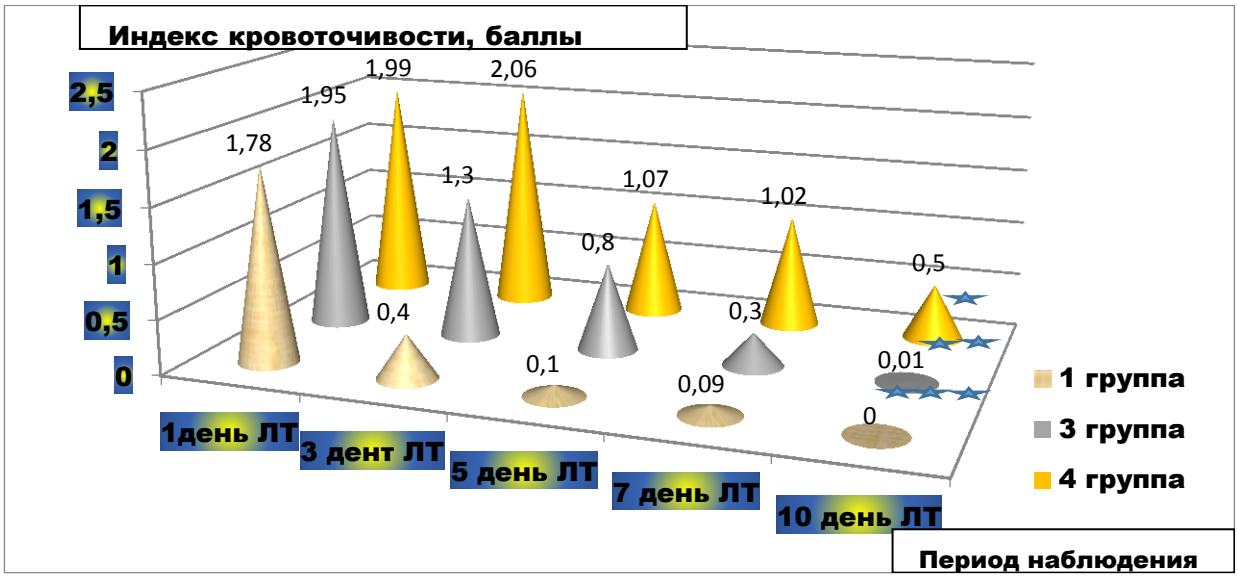


Рисунок 1 - Динамика регресса индекса кровоточивости у оперированных ортогнатических пациентов после курсовой лазерной терапии с использованием лазерного излучения одной длины волны (904 нм или 635 нм) и в комбинированном методе (904 нм и 635 нм)

После применения ЛТ разной длины волны (904 нм и 635 нм) отмечены наиболее высокие клинические эффекты и в отношении состояния раны: нормализация цвета, устранение синюшности и явлений гематомы к концу 10-го дня после курсового воздействия. Отмечено, что на 10-е сутки у 98,5% больных, пролеченных комбинированной методикой, указанные коррекции можно представить в виде балльной динамики: с 2,0 [1,7; 2,4] баллов до 0 баллов (p = 0,001), против аналогичных значений после ИКЛТ: с 2,2 [1,7;2,7] баллов до 0,3 [0,2; 0,46] баллов (p <0,05) и после КрЛТ: с 2,1 [1,6; 2,6] баллов до 0,46 [0,36; 0,56] баллов (p <0,05).

Под влиянием лазерной терапии с использованием излучения разной длины волны были выявлены наиболее высокие клинические эффекты в отношении устранения гематомы в проекции послеоперационной раны: с 2,0 [1,7; 2,4] баллов до 0 баллов (p = 0,001), против ИКЛТ - с 2,4 [2,1;2,8] баллов до 1,3 [1,2; 1,4] баллов (p <0,05) и после КрЛТ на 10-е сутки: с 2,0 [1,6; 2,6] баллов до 0,96 [0,86; 1,12] баллов (p <0,05).

Медианный период заживления послеоперационной раны и формирование грануляционной ткани у пациентов, не получивших лазерную терапию, составил 8,9 [8,8; 9,0] суток.

У пациентов, получивших комбинированную лазерную терапию медианные значения заживления раны составили – 6,1 [5,9; 6,3] суток (p <0,01), после лазерного излучения красного спектра (635 нм) – 7,8 [7,5; 8,4] суток (p <0,05), после лазерного излучения инфракрасного спектра (904 нм) – 7,3 [7,0; 7,7] суток (p <0,05).

После комбинированной лазерной терапии у большей доли пациентов (86,7%) отмечали отсутствие признаков воспаления в окружающих тканях, раннее образование низкого лейкоцитарного вала, уменьшение зоны фибринозного налета на ране, раннее формирование грануляций и активное рубцевание на фоне регресса коллатерального отёка в первые два дня после операции, несмотря на то, что в раннем послеоперационном периоде (1-2 дни), лишь у 3,3% пациентов отмечали синюшную окраску слизистой оболочки

десны, наличие коллатерального отека, что в последующем способствовало развитию воспалительных осложнений.

У 14,0% пациентов в группах сравнения слизистая десны имела значительный коллатеральный отек, который оценивали на 1-е, 2-е, 3-е, 5-е и 10-е сутки в балльной вариации по системе ВАШ, что представлено в табличном материале (Таблица 10)

Таблица 10 - Клиническая эффективность лазерной терапии по данным коллатерального отека раны на 10-й день лечения (баллы)

Дни формирования коллатерального отека раны	Группы ортогнатических пациентов			
	Группа I (n=31)	Группа II (n=30)	Группа III (n=30)	Группа IV (n=30)
1-е сутки п/е операции	2,0 [1,7;2,4]	2,1[1,6;2,6]	2,2[1,7;2,6]	2,2[1,8;2,4]
1-е сутки после ЛТ	0,9[0,72;1,02] **$^{\#\#}$•	1,9[1,6;2,2]*	1,99[1,85;2,07]•	2,0[1,7;2,3]
2-е сутки п/е ЛТ	0,8[0,72;0,88] **$^{\#\#\#}$••	1,48[1,42;1,54] **•	1,55[1,25;1,85] **$^{\#}$••	2,06[2,0;2,12]
3-е сутки п/е ЛТ	0,55[0,48;0,62] **$^{\#\#\#}$••	0,9[0,86;0,94] **$^{\#}$•	1,28[1,16;1,4] **$^{\#\#}$	1,97[1,8;2,14]
5-е сутки п/е ЛТ	0,45[0,37;0,58] ***$^{\#\#\#}$•••	0,64[0,63;0,65] ***$^{\#\#}$••	1,2[1,1;1,3] ***$^{\#\#}$•••	1,82[1,7;1,84]
10-е сутки п/е ЛТ	0,2[0,12;0,28] ***$^{\#\#\#}$•••	0,61[0,55;0,67] $^{\#\#}$ ***••	0,78[0,59;0,78] **$^{\#\#}$••	1,38[1,17;1,59] *

Примечание: показатели представлены в виде Me [Q1; Q3]; * - достоверность различия показателя до/после лазерной терапии в каждой группе по критерию Уилкоксона: - * - p <0,05; ** - p <0,01; *** - p<0,001; $^{\#}$ – межгрупповая достоверность различия показателя после лазерной терапии по отношению к 10-дню по Краскела-Уоллису, * – межгрупповая достоверность различия показателя после лазерной терапии на 10-й день по отношению к IV группе по Краскела-Уоллису (• - p <0,05; •• - p <0,01; ••• - p <0,001)

Представленный выше табличный материал убеждает, что наиболее значимые коррекции коллатерального отека регистрировали у пациентов 1-й группы, как в первые дни после ЛТ, так и по завершению курсовой лазерной терапии через 10 дней: с 2,0 [1,7; 2,4] баллов до 0,2 [0,12; 0,28] баллов (p

<0,001). На 10-й день курсового лечения отмечены наиболее высокие коррекции коллатерального отека раны у всех пациентов из 1-й группы, получивших комбинированный метод лазерной терапии.

У пациентов 2-й группы отмечали менее значимые коррекции: с 2,1[1,6; 2,6] баллов до 0,61 [0,55;0,67] баллов (p <0,05).

У пациентов 3-й группы достоверные коррекции в отношении коллатерального отека отмечали лишь по завершению курсовой ЛТ, через 10 дней. У пациентов 4-й группы и по завершению 10-го дня наблюдения отмечали сохранение незначительного коллатерального отека.

Мы полагаем, что снижение выраженности коллатерального отека основано на сосудисто-лимфодренажных эффектах лазерного излучения посредством инактивации процессов хемотаксиса, протекающих параллельно с геморегуляцией и на фоне инактивации потенциальных рисков тромбообразования, что сопровождается визуальной картиной восстановления нормального цвета кожных тканей в ране [60, 83, 193].

В зоне раны у пациентов, которые не получили лазерную терапию, отмечали более длительное сохранение коллатерального отека и синюшную окраску окружающих тканей, что, по всей видимости, обусловлено избыточной продукцией лизосомальных энзимов, простагландинов, гранулоцитов, вазоактивных аминов, участвующих в механизмах тромбообразования [12, 14, 15, 19, 229, 233, 291]. Последнее основано на данных о том, что в условиях послеоперационного стресса в оперированных тканях развиваются процессы адгезии активного эндотелия и лейкоцитов, повышающих проницаемость эндотелия, что сопровождается выделением тучных клеток вазоактивных медиаторов, тромбоцитарных и плазменных компонентов, моделирующих коллатеральный отек и боли в ране [14, 15, 149, 234, 262]. Можно предположить, что регенераторно-тканевое функционирование под влиянием лазерного излучения красного спектра (635 нм) повышается посредством корпускулярных фотоэффектов, направленных на геморегуляционные и регенераторные резервы, а под влиянием

низкоинтенсивного импульсного инфракрасного лазерного излучения длиной волны 904 нм - посредством активации и нормализации эндотелиальных структур микрососудов [83, 267, 279]. Устранение боли и коллатерального отека в ране, способствовали восстановлению жевательных, глотательных функций, восстановлению чувствительности, улучшению общего состояния пациентов и коррекции сдвигов со стороны стоматологических индексов.

3.2. Результаты лечения пациентов методами лазерной терапии по лабораторных данным

Доказано, что регенерация поврежденных в ходе операции тканей проходит при тесном взаимодействии с сосудисто-эндотелиальным структурным функционированием и при их белковом участии, как необходимых компонентов для восстановления травмированных тканей [14, 15, 143, 201, 248, 259, 304]. В условиях травматизации тканей, связанных с оперативным вмешательством, адгезия активного эндотелия запускает процесс ремоделирования сосудов, в котором важную роль играют сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF-A) и его рецепторы - протекторы воспалительных осложнений [33, 49, 60, 87, 129, 308]. Выраженность геморегуляционных сдвигов после операции, как правило, сопровождается формированием сосудисто-эндотелиальных дисфункций с активным вовлечением плазменного фактора VEGF-A и его рецепторов (sVEGF-A /R1, sVEGF-A/R2) [14, 15, 86, 312]. Важно отметить, что эндотелиальная дисфункция, всегда сопровождается сдвигами в функционировании всех уровней сосудистых клеток, в том числе остеобластов, остеокластов (если речь идет о зубоальвеолярном аппарате) [219, 244]. Использование лазерного излучения разной длины волны (904 и 635 нм) в раннем послеоперационном периоде, свидетельствует о высоких потенциях его влияния на структурные

эндотелиальные показатели, что представлено в табличном материале (Таблица 11).

Таблица 11 - Эффективность лазерной терапии по показателям VEGF-A (нг/мл) и рецепторов (sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2) у оперированных ортогнатических пациентов

Группа	Дни ЛТ	VEGF-A нг /мл	sVEGF-A/ R1 нг /мл	sVEGF-A / R2 нг /мл	VEGF-A/ sVEGF-A/ R1(усл.ед.)	VEGF-A/ sVEGF-A/ R2 (усл. ед.)
Группа I (n=31)	до	8,95[7,9;11,2]	0,26[0,25;0,27]	22,6[21,9; 23,3]	0,57[0,5; 0,64]	0,005[0,0048;0,0052]
	после	14,97[13,8; 16,14]***	0,40[0,38;0,42]*	28,9[27,5; 30,3]**	1,5[1,45; 1,55]***	0,019[0,017;0,021]**
p		p <0,001	p <0,01	p <0,01	p <0,001	p <0,01
Группа II (n=30)	до	9,42[9,15;9,7]	0,27[0,25;0,29]	23,9[22,9; 24,9]	0,59[0,5; 0,68]	0,005[0,0047;0,0053]
	после	9,7[9,4;10,6]*#	0,31[0,25; 0,356] ##	25,9[25; 26,8] #	1,0[0,95; 1,05]* ##	0,01[0,096; 0,015]*##
p		p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05
Группа III (n=30)	до	9,4[8,95;9,9]	0,29[0,27;0,31]	24,6[23,9; 25,3]	0,68[0,59; 0,77]	0,005[0,0047;0,0053]
	после	10,0[9,8;11,9] ##	0,32[0,29;0,34] ##	25,2[24,9; 25,5] #	0,69[0,59; 0,78]*###	0,0059[0,0049;0,0062]##
p		p >0,05	p >0,05	p >0,05	p >0,05	p >0,05
Группа IV (n=30)	до	8,94[8,8; 9,8]	0,29[0,25;0, 33]	24,9[24; 25,8]	0,69[0,57;0,81]	0,0049[0,0044; 0,0054]
	после	9,0[8,9;9,15]###	0,3[0,29; 0,32] ##	25,0[24,8; 25,2] #	0,7[0,65; 0,75] ###	0,005[0,0049; 0,0054]##
p		p >0,05	p >0,05	p >0,05	p >0,05	p >0,05
Норма		29,0-60,0	0,43	30,23	1,56	0,019-0,020

Примечание: данные представлены в (Me [Q1; Q3]); Достоверность до и после лазерной терапии по критерию Уилкоксона: -p <0,05; p <0,01; p <0,001. Достоверность между показателями нормы и после ЛТ в каждой группе по критерию по Краскела-Уоллиса: # - p <0,05; ##-p <0,01; ###-p <0,001

Таблица 12 - Оценка показателей VEGF-A и его рецепторов (sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2,) до и после лазерной терапии у оперированных ортогнатических пациентов женского пола (n=62)

Показатели	Группа III до ЛТ	Группа III после ЛТ	Группа II до ЛТ	Группа II после ЛТ	Группа I до ЛТ	Группа I после ЛТ
VEGF-A	9,82[9,7; 9,94]	10,1[9,9;10,6]##	9,6[9,0; 10,3]	10,5[9,9; 11,1] ##	9,75[9,5; 10,7]	24,5[23,5; 25,7]
p	p > 0,05		p < 0,05		p <0,001	
Норма 29,0 – 60,0 пг/мл						
VEGF-/R1	0,29[0,27; 0,31]	0,298[0,2; 0,382] ###	0,27[0,25; 0,34]	0,3[0,29; 0,31] ###	0,27[0,23; 0,31]	0,39[0,31; 0,47]
p	p > 0,05		p > 0,05		p <0,05	
Норма 0,30 – 0,43 нг/мл						
VEGF-/R2	24,2[23,8; 24,6]	24,7[24,1; 25,3] ##	24,4[23,9; 24,9]	26,0[25,1; 27,3] #	24,4[23,7; 25,1]	28,5[28,1; 29,0]
p	p > 0,05		p < 0,05		p <0,001	
Норма 29,5 - 30,3 нг/мл						
VEGFA/VEGF/R1 ус.ед.	0,66[0,59; 0,73]	0,67[0,59; 0,76] ###	0,59[0,49; 0,69]	1,0[0,08; 1,92] ##	0,59[0,51; 0,67]	1,5[1,3; 1,7]
p	p > 0,05		p < 0,05		p <0,001	
Норма 0,6-1,56 усл. ед.						
VEGFA/VEGF/R2 ус.ед.	0,005[0,0047; 0,0052]	0,006[0,0057; 0,0063] ###	0,005[0,0047;0,0051]	0,009[0,0087; 0,0095] ##	0,005[0,0048; 0,0052]	0,019[0,01; 0,029]
p	p > 0,05		p < 0,05		p <0,001	
Норма 0,019-0,020 усл. ед.						

Примечание: данные представлены в (Me [Q1; Q3]); Достоверность до и после лазерной терапии по критерию Уилкоксона: -p <0,05; p <0,01; p <0,001. Достоверность между показателями нормы и значениями после лазерного излучения в каждой группе: # - p <0,05; ##-p <0,01; ###-p <0,001; межгрупповая достоверность по критерию Краскела-Уоллиса по отношению к норме: * -p <0,05; **p <0,01; ***p <0,001.

При этом уровни секретирующих форм VEGF-A и его рецепторов sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2 у ортогнатических пациентов в раннем

послеоперационном периоде, были не только ниже физиологической нормы, но имели различия по гендерному признаку, что не противоречит данным литературы [121]. Так у пациентов мужского пола, значения эндотелиального функционирования были ниже, чем у женщин с ортогнатической патологией, что представлено в табличном материале (Таблица 13).

Таблица 13 - Оценка показателей VEGF-A и его рецепторов (sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2,) до и после лазерной терапии у оперированных ортогнатических пациентов мужского пола (n=59)

Пока затели	Группа III до ЛТ	Группа III после ЛТ	Группа II до ЛТ	Группа II после ЛТ	Группа I до ЛТ	Группа I после ЛТ
VEGF-A	9,1[8,9;9,4]	9,28[9,0;9,56] ###	9,2[9,0; 9,5]	10,5[10,1; 11,3] ##	8,5[8,0; 9,4]	26,9[25,8; 28,2]
p	p > 0,05		p < 0,05		p <0,001	
Норма 29,0 – 60,0 пг/мл						
VEGF-R1	0,29[0,25; 0,31]	0,161[0,159; 0,163] ###	0,27[0,2; 0,34]	0,33[0,3; 0,36] ###	0,19[0,18; 0,21]	0,38[0,3; 0,46]
p	p > 0,05		p < 0,05		p <0,01	
Норма 0,4 – 0,43 нг/мл						
VEGF-R2	24,6[23,9; 25,3]	24,9[24,1; 25,4] ###	23,9[22,9; 24,9]	26,2[25,1; 27,3] ##	22,6[21,9; 23,3]	29,0[28,5; 29,5]
p	p < 0,05		p < 0,05		p <0,01	
Норма 29,5 - 30,3 нг/мл						
VEGFA/VEGFR1	0,59[0,52; 0,63]	0,6[0,55; 0,65] ###	0,59[0,49; 0,63]	0,89[0,79; 0,99] ##	0,57[0,5; 0,64]	1,49[1,4; 1,58]
p	p > 0,05		p < 0,05		p <0,01	
Норма 0,6-1,56 усл. ед.усл. ед.						
VEGFA/VEGFR2	0,005[0,047;0,0053]	0,0054[0,047; 0,0061] ###	0,005[0,004;0,0053	0,01[0,005; 0,011] ##	0,005[0,48; 0,0052]	0,018[0,016; 0,02]
p	p > 0,05		p < 0,05		p <0,01	
Норма 0,019-0,020 усл. ед.						

Примечание: данные представлены в (Me [Q1; Q3]); Достоверность до и после лазерной терапии по критерию Уилкоксона: -p <0,05; p <0,01; p <0,001. Достоверность между показателями нормы и значениями после лазерного излучения в каждой группе по критерию Краскела-Уоллиса: # - p <0,05; ##-p <0,01; ###-p <0,001; межгрупповая достоверность по критерию U- Манна по отношению к контрольной группе после ЛТ: * -p <0,05; **p <0,01; ***p <0,001.

Табличный материал, представленный выше (Таблица 12 и 13) демонстрируют, что после комбинированной лазерной терапии с использованием разной длины волны (904 нм и 635 нм) наиболее высоки коррекции в отношении показателей эндотелиального функционирования, прежде всего, у оперированных ортогнатических пациентов женского пола, что проявилось, как в отношении повышения сосудистого плазменного фактора VEGF-A и его рецепторов (sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2): VEGF-A: с 8,5 [8,0; 9,4] пг/мл до 26,9 [25,8; 28,2] пг/мл (норма 29,0-60,0 пг/мл) ($p < 0,001$); sA-VEGF/ R1: с 0,19 [0,18; 0,21] нг/мл до 0,38 [0,3; 0,48] нг/мл (норма – 0,43 нг/мл) ($p < 0,01$); sA-VEGF/ R2: с 22,6 [21,9; 23,3] нг/мл до 29,0[28,5; 29,5] нг/мл (норма – 30,23 нг/мл) ($p < 0,01$).

Эндотелиальная дисфункция у ортогнатических пациентов женского пола характеризовалась более высоким уровнем физиологических сдвигов между сосудистым плазменным фактором VEGF-A и его рецепторами, демонстрируя о выраженной активации структурных изменений со стороны сосудисто-эндотелиального функционирования на фоне травматизации тканей [98, 186] (Таблица 13), что важно учитывать при формировании персонализированных программ реабилитации и, в целом, для изыскания новых путей снижения уровней ранних послеоперационных осложнений.

С другой стороны, можно отметить, что у ортогнатических пациентов женского пола, отмечали более высокие регенераторные потенции и, более выраженную активацию резервов, направленных на устранение эндотелиальной дисфункции, наиболее выраженных после применения лазерного излучения разной длины волны (904 и 635 нм). Как отмечено в представленном выше статистическом материале у ортогнатических пациентов женского пола более быстро повышались уровни эндотелиального плазменного фактора (VEGF-A) и его рецепторов, чем у ортогнатических пациентов мужского пола. У ортогнатических пациентов женского пола отмечали достоверный подъем исходного низкого уровня VEGF-A до физиологической нормы, только после комбинированного лазерного

излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм): с 8,5 [8,0; 9,48] пг/мл до 26,9 [25,8; 28,2] пг/мл (p <0,001), что отражено в динамике курсового использования ЛТ (Таблица 14).

Таблица 14 – Эффективность лазерной терапии по уровням рецепторов sVEGF-A/R1 и sVEGF-A/R2 у оперированных ортогнатических пациентов по дням

Группы	После операции	До ЛТ	1-й день после ЛТ	10-й день после ЛТ
sVEGF-A/R1 (нг/мл)				
Группа I	0,194[0,19;0,197] ##•••	0,16[0,15;0,2] ##•••	0,29[0,28;0,31] * ## •••	0,40[0,38;0,42]
Группа II	0,193[0,19;0,197] ••	0,17[0,16;0,18] ••	0,195[0,194;0,193] •	0,31[0,25;0,35]* ##
ГруппаIII	0,193,5[0,192;0,195] ••	0,18[0,17;0,19] ••	0,19[0,27;0,31] ••	0,32[0,28;0,36] ##
ГруппаIV	0,193,5[0,192;0,195]	0,18[0,169;0,3]	0,199[0,197;0,201]	0,3[0,27;0,33] ###
Норма 0,3-0,43 нг/мл				
sVEGF-A/R2 (нг/мл)				
Группа I	24,4[22,9;25,9] ••	21,3[21,1;21,9] ••	22,6[21,9;23,3] •*	28,9[27,5;30,3]** ##
Группа II	24,3[22,8;25,9]•	22,2[21,6;22,8] •	23,9[22,5;24,9]	25,9[24,9;26,9]*#
ГруппаIII	24,1[23,1;25,1]•	23,0[22,9;23,2] •	24,6[23,9;25,3]	25,2[24,9;25,5]#
ГруппаIV	24,4[22,9;25,9]	23,5[23,1;23,9]	24,9[24,2;25,8]	25,0[24,8;25,2]#
Норма 29,5 - 30,23 нг/мл				
VEGF-A/R1, усл. ед.				
Группа I	0,65[0,59;0,71] •••	0,59[0,54;0,65] •••	1,1[1,0;1,2]** •	1,5[1,45;1,55]***
Группа II	0,62[0,58;0,66] ••	0,57[0,5;0,64] ••	0,95[0,88;1,02] * •	1,0[0,95;1,05]** ##
ГруппаIII	0,62[0,58;0,66] ••	0,6[0,55;0,65] ••	0,68[0,59;0,77] * •	0,68[0,6;0,7] * •** ##

Продолжение Таблицы 14

				###
Норма 0,6-1,56усл.ед.				
VEGFA/R2,усл.ед.				
Группа I	0,005[0,0049; 0,0053] •••	0,005[0,0049; 0,0052] •••	0,016[0,015; 0,018] ••**	0,019[0,015; 0,023]***
Группа II	0,005[0,0049; 0,0054] •	0,0048[0,0046; 0,0051] ••	0,005[0,004; 0,0053] ••	0,01[0,096; 0,015] *##
ГруппаIII	0,005[0,0049; 0,0053]	0,0047[0,0046; 0,0048]	0,005[0,0047; 0,0053]	0,0059[0,0049; 0,0062] ##
ГруппаIV	0,0049[0,0048; 0,0051]	0,0048[0,0047; 0,0049]	0,0049[0,0044; 0,0054]	0,005[0,004; 0,0055] ###
Норма 0,019-0,020 усл. ед.				

Примечание: данные представлены в Me [Q1; Q3]). Достоверность до и после лечения по Уилкоксону - * - p <0,05; ** -p <0,01; *** -p <0,001; достоверность между показателями нормы и значениями после ЛТ в каждой группе по критерию U-Манна: # - p <0,05; ## -p <0,01; ### -p <0,001; межгрупповая достоверность показателей по дням по отношению к 10-у дню ЛТ по критерию Краскела-Уоллиса: • - p <0,05; •• -p <0,01; ••• -p <0,001.

Важно отметить, что у ортогнатических пациентов мужского пола исходные уровни VEGF-A были не только значительно ниже физиологических референтных величин, но и ниже аналогичных показателей у ортогнатических пациентов женского пола, подтверждая гендерный характер взаимозависимости эндотелиального функционирования с гормональным фоном [121, 312].

Как видно из табличного материала уровни VEGF-A и его рецепторов (sVEGF-A/R1 и sVEGF-A/R2) у ортогнатических пациентов мужского пола были значительно ниже референтных значений физиологической нормы, что позволяет вносить соответствующие коррекции в протокол проведения лазерной терапии. Табличный материал демонстрирует, что коррекцию уровней рецепторов плазменного сосудистого фактора (VEGF-A и его рецепторов (sVEGF-A/R1 и sVEGF-A/R2) и нормализацию физиологического соотношения между ними, более выражено к концу курсового лечения у

пациентов I группы, получивших комбинацию лазерного излучения разной длины волны, что не было отмечено у пациентов II-й и III-й групп, как и у пациентов IV группы.

В целом после применения лазерного излучения разной длины волны (904 и 635 нм) и у мужчин, и у женщин получены высокие клинические эффекты, свидетельствующие о нормализации уровней сосудистого плазменного фактора VEGF-A и его рецепторов (sVEGF-A/R1 и sVEGF-A/R2), что сопровождалось восстановлением физиологического соотношения между последними, отражая степень устранения эндотелиальной дисфункции.

Однако в рамках коррекции протокола проведения лазерной терапии у мужчин и женщин следует отметить, что у женщин лазерное излучение в более короткие периоды (6 дней) обеспечивает корригирующие эффекты, чем это отмечено у лиц мужского пола (7-8 дней) с ортогнатической патологией, и что не противоречит литературным данным [121, 312].

Можно констатировать, что эндотелиальное функционирование VEGF-A опосредуется взаимодействием специфических клеточных рецепторов (sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2), активно взаимодействующих с электромагнитным спектром лазерного излучения разной длины волны [16; 19, 114, 296, 313]. По нашему предположению, сосудисто-эндотелиальный фактор VEGF-A и его рецепторы, как участники передачи информации внутри/снаружи клеток, являются также участниками моделирования ангиогенеза и функций эндотелиальных клеток, опосредованно связанных с гормонально-иммунным фоном, что и демонстрирует разницу между физиологическими реакциями у пациентов (мужчин и женщин) после лазерного излучения в раннем послеоперационном периоде.

Ранее было установлено, что VEGF-A и его рецепторы (sVEGF-A/ R1, sVEGF-A/ R2), способны участвовать в процессах фосфорилирования и внутриклеточных реакциях, влияя на первичные фотоэффекты лазерного излучения и, повышая результативность лечения [14, 15, 83, 99, 291, 303]. Можно предположить, что в ответ на воздействие комбинированным спектром

лазерного излучения в оперированных дентально-пародонтальных тканях усиливаются восстановительные процессы, в том числе на уровне эндотелиального функционирования, что обеспечивает гармонизацию взаимных отношений между рецепторами васкулоэндотелиального показателя плазмы крови VEGF-A/R1 и VEGF-A/R2.

После применения комбинированной (904 и 635 нм) лазерной терапии отмечали улучшение как уровней васкулоэндотелиального фактора, так и его рецепторов - VEGF-A/R1: с 0,57 [0,5; 0,64] усл.ед. до 1,5 [1,45; 1,55] усл.ед. ($p < 0,01$) и VEGF-A/R2: с 0,005 [0,0048; 0,0052] усл.ед. до 0,019 [0,0015; 0,023] усл.ед. ($p < 0,01$), что демонстрировало достоверное устранение эндотелиальной дисфункции. По всей видимости, синергизм красного и инфракрасного лазерного излучения создает в травмированных тканях более высокие потенции для активации рецепторного восприятия и процессов фосфорилирования, что в последующем отражается на активации регенераторных процессов в ране [83, 193, 291-292].

У пациентов II группы после использования инфракрасного спектра лазерного излучения (904 нм) наблюдали менее значимые коррекции в отношении плазменного фактора VEGF-A и его рецепторов, чем после применения комбинированной лазерной терапии разной длины волны, что может быть представлено в виде VEGF-A/R1: с 0,59 [0,5;0,68] усл.ед. до 1,0 [0,95;1,05] усл.ед. ($p < 0,05$) и VEGF-A/R2: с 0,005 [0,0047; 0,0053] усл.ед. до 0,01 [0,0096; 0,015] усл. ед. ($p < 0,05$).

У пациентов III группы, получивших красный спектр лазерного излучения (635 нм), наблюдали недостоверные коррекции, как в отношении плазменного фактора VEGF-A, так и его рецепторов - VEGF-A/R1: с 0,68 [0,59; 0,77] усл.ед. до 0,68 [0,6; 0,78] усл. ед. ($p > 0,05$) и VEGF-A/R2: с 0,005 [0,0047; 0,0053] усл.ед. до 0,0059 [0,0049; 0,0062] усл.ед. ($p > 0,05$).

Как было отмечено ранее, наиболее достоверные коррекции сосудисто-эндотелиального функционирования у оперированных ортогнатических пациентов отмечали к концу 10-го дня курсового лечения, что, прежде всего,

отмечено у пациентов I-й группы, которые получили комбинированную лазерную терапию (904 нм и 635 нм), что отражено графически (Рисунок 6).

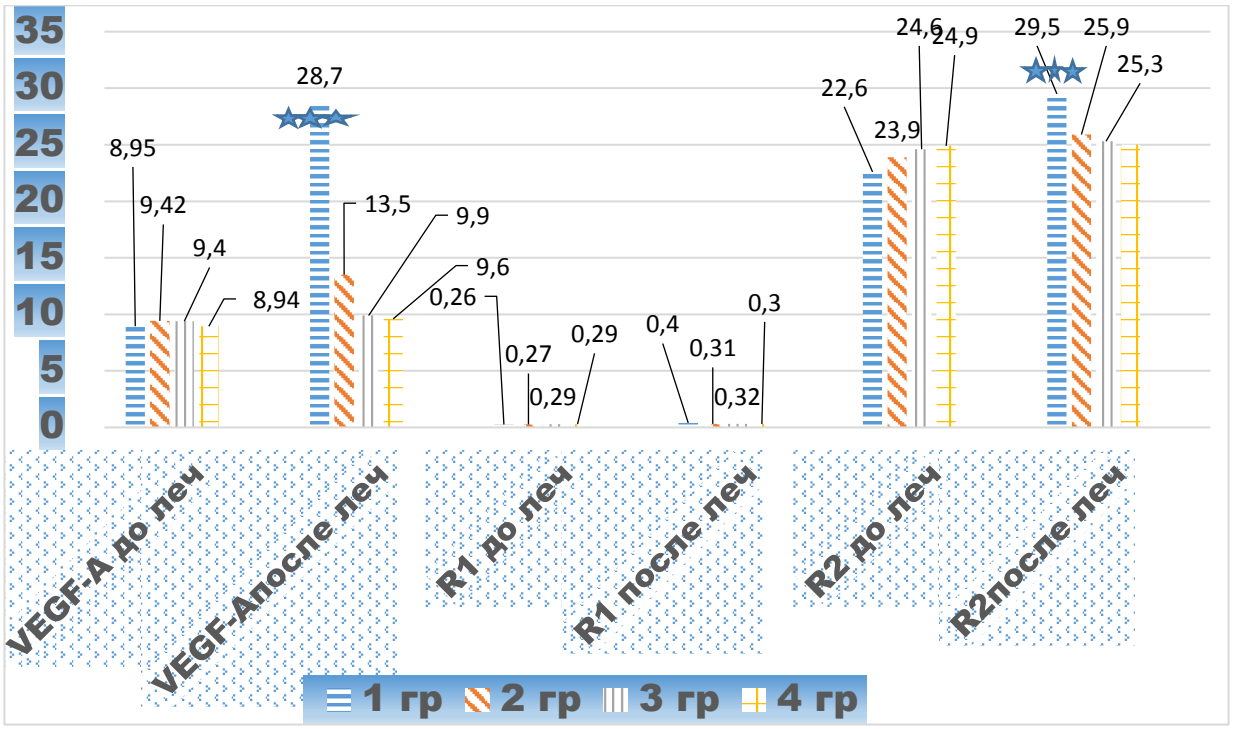


Рисунок 6 - Изменение уровней VEGF-A, рецепторов sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2 после лазерной терапии у оперированных ортогнатических пациентов

Графический материал демонстрирует, что у оперированных ортогнатических пациентов выявлено доминирование корригирующих эффектов, прежде всего, после применения комбинированной лазерной терапии разной длины волны (I-я группа), как в отношении сосудисто-эндотелиальных функций плазменного фактора VEGF-A, так и его рецепторов (sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2). Как подтверждение высокой коррекции эндотелиальной дисфункции после применения комбинированной лазерной терапии разной длины волны, было установлено нивелирование ранее установленных после операции отрицательных корреляций между болью в зоне раны по ВАШ и плазменным сосудистым фактором VEGF-A: $r = - 0,574$ ($p < 0,05$).

Ранее мы отмечали высокий эффект купирования боли в ране, уже к концу второго дня использования комбинированной лазерной терапии. Как подтверждение последнего было отмечено устранение ранее выявленной отрицательной корреляции между болью в зоне раны по ВАШ и плазменным сосудистым фактором VEGF-A, которая нивелировалась после комбинированной ЛТ следующим образом: с r = - 0,574 до r = - 0,228 ($p < 0,05$).

С другой стороны, улучшение уровневых показателей эндотелиальных рецепторов после использования комбинированной лазерной терапии разной длины волны (904 нм и 635 нм), способствовало эффективному восстановлению их физиологического соотношения, что можно представить в виде: sVEGF-A/R1 - с 0,57 [0,5; 0,64] усл.ед. до 1,5 [1,45; 1,55] усл.ед. ($p < 0,001$) и sVEGF-A/R2: с 0,005 [0,0048; 0,0052] усл.ед. до 0,019 [0,015; 0,023] усл.ед. ($p < 0,01$).

Таким образом, можно констатировать, что снижение уровня боли в ране и восстановление высоких регенераций в травмированных тканях после использования в раннем послеоперационном периоде комбинированной лазерной терапии разной длины волны (904 нм и 635 нм), обеспечивается эффективным нивелированием эндотелиальной дисфункции у оперированных ортогнатических пациентов.

Таким образом, формирование эндотелиальной дисфункции в раннем послеоперационном периоде характеризуется нарушением физиологического соотношения между рецепторами плазменного сосудистого фактора VEGF-A (sVEGF-A-R1 /s VEGF-A-R2), крайне низкими параметрами сосудистого фактора VEGF-A и его рецепторов в плазме крови, выступающих в качестве протекторов метаболических и воспалительных процессов в раннем послеоперационном периоде.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ НАБЛЮДЕНИЯ (6 МЕСЯЦ)

4.1. Эффективность лазерной терапии по данным клинического статуса и лучевого контроля

Для констатации эффективности лазерной терапии оценивали уровни стоматологических индексов и их корригирующие эффекты в отдалённом периоде наблюдения после проведения лазерной терапии.

По данным 6-го месяца после ЛТ наиболее высокие сохраняющиеся коррекции отмечены в отношении индекса (PI) Пурсело, линейно связанного с показателями эндотелиального функционирования, что отражено в табличном материале (Таблица 15).

Таблица 15 – Эффективность сохранения коррекции индекса Пурсело (PI) у оперированных ортогнатических пациентов к 6-му месяцу после лазерной терапии (баллы)

Группы	До ЛТ	10-й день после ЛТ	6-й месяц после ЛТ
Группа I (n=31)	0,92[0,88;0,96]	0,78[0,76;0,8]	0,733[0,712;0,756]* ** ##
Группа II (n=30)	0,93[0,9;0,96]	0,88[0,81;0,95]	0,88[0,81;0,95]* #°
Группа III (n=30)	0,94[0,91;0,97]	0,89[0,83;0,95]	0,89[0,82;0,96]*°°
Группа IV (n=30)	0,92[0,89;0,95]	0,9[0,89;0,91]	0,9[0,87;0,93]* °°
Норма	0,730-0,732		

Примечание: достоверность представлена в Me и квартилях. Достоверность в каждой группе между показателями 10-го дня и 6-го месяца после ЛТ по критерию Уилкоксону; достоверность между группами по отношению к 6-му месяцу после ЛТ по критерию Краселу-Уоллису: # p <0,05; ## p <0,01, ### p <0,001; Достоверность между группами на 6-й месяц после ЛТ по отношению к IV группе: • p <0,05; •• p <0,01, ••• p <0,001

Следует отметить, что все положительные коррекции ранее выявленных сдвигов со стороны стоматологических индексов у оперированных ортогнатических пациентов, отмечены у пациентов, получивших комбинированный спектр лазерного излучения (904 и 635 нм), что к 6-му месяцу отдаленного периода было наиболее характерным.

Табличный материал демонстрирует, что на 6-й месяц наблюдения после комбинированного спектра лазерного излучения у пациентов отмечали достоверное сохранение высоких коррекций в отношении индекса Пурсело (PI), который отвечает за воспалительные реакции и активные процессы резистенции в тканях, что было отмечено после курсовой лазерной терапии в виде его нормализации до значений физиологической нормы: с 0,92 [0,88; 0,96] баллов до 0,733 [0,712; 0,756] баллов ($p < 0,01$).

После применения лазерного излучения одной длины волны (904 нм) на 6-й месяц ЛТ наблюдения отмечали менее достоверное сохранение ранее достигнутого после курсовой лазерной терапии результата в виде коррекции индекса Пурсело (RI): с 0,93[0,9;0,96] баллов до 0,83[0,82;0,84] баллов ($p < 0,05$), что было по эффективности ниже, чем после комбинированного лазерного воздействия, но выше, чем у пациентов после лазерного излучения одной длины волны красного спектра (635 нм), когда выявили невысокое сохранение коррекций со стороны индекса Пурсело (RI) в виде: с 0,94[0,91;0,97] баллов до 0,88[0,87;0,89] баллов ($p < 0,05$), как и у пациентов IV группы без ЛТ: с 0,92[0,89;0,95] баллов до 0,89[0,8;0,9] баллов ($p > 0,05$).

Наиболее высокие позитивные эффекты сохранения высокой коррекции в отношении индекса кровоточивости (PBI) по Мюхлеман, были отмечены именно в отдаленном (на 6-й месяц) периоде после ЛТ, причем у всех ортогнатических оперированных пациентов, получивших как комбинированный спектр ЛТ (904 нм и 635 нм), так и лазерное излучение красного (635 нм) и инфракрасного (904 нм) спектра, демонстрируя отсутствие кровоточивости, коллатерального отека, сосудистых нарушений и грубых рубцовых тканей. Однако, индексные значения (PBI) по Мюхлеман на 6-й

месяц ЛТ доказывают более высокие сохраняющиеся коррекции, прежде всего, у пациентов I группы, что отражено в табличном материале (Таблица 16).

Таблица 16 – Эффективность сохранения коррекции в отношении индекса кровоточивости (PBI) по Мюхлеман у оперированных ортогнатических пациентов на 6-й месяц после лазерной терапии (баллы)

Группы	До ЛТ	1-й день после ЛТ	10-й день после ЛТ	6 месяц после ЛТ
Группа I (n=31)	2,59[2,4;2,79]	2,05[1,94;2,16]*	0,51[0,4;0,62] ***	0,36[0,34;0,4] ***###
Группа II (n=30)	2,61[2,4;2,86]	2,60[2,4;2,8]	1,96[1,84;2,08] *	0,96[0,84;1,08] ***##°
Группа III (n=30)	2,59[2,34;2,86]°°°	2,19[2,0;2,39]*	2,05[1,94;2,16]*	1,2[1,1;1,36] *** # °°
Группа IV (n=30)	2,59[2,34;2,86]°°°	2,49[2,26;2,74]* °°°	2,31[2,1;2,52]* °°	2,0[1,8;2,2] *°°°
Норма	025-0,37 баллов			

Примечание: достоверность представлена в Me и квартилях. Достоверность в каждой группе между показателями от 10-го дня до 6-го месяца после ЛТ по критерию Уилкоксона; Достоверность между группами по отношению к 6-му месяцу после ЛТ по Красела-Уоллису: # p <0,05; ## p <0,01, ### p <0,001; Достоверность между группами по отношению к IV группе после ЛТ по критерию Красела -Уоллису: • p <0,05; •• p <0,01, ••• p <0,001

Табличный материал демонстрирует, что применение комбинированной ЛТ, обеспечивает достоверное сохранение высоких корригирующих эффектов в отношении индексов кровоточивости (PBI) по Мюхлеман к 6-му месяцу наблюдения, что имело место, лишь у пациентов, получивших комбинированный спектр лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм), что может быть представлено в виде: с 2,59 [2,4; 2,79] баллов до 0,36 [0,34; 0,4] баллов (p <0,001).

После применения лазерной терапии одной длины волны (904 нм) получены менее значимые эффекты в отношении сохранения индекса PBI по Мюхлеман: с 2,61 [2,4; 2,86] баллов до 0,96[0,84;1,08] баллов (p <0,01).

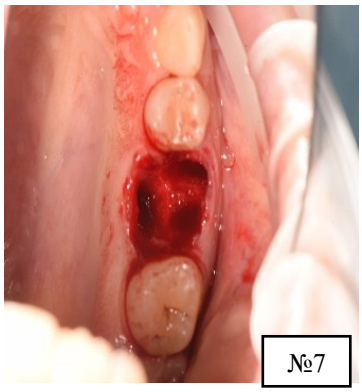
У пациентов, получивших лазерное излучение одной длины волны (635 нм), как и в IV группе, на 6-й месяц отдаленного периода отмечали наименее значимое сохранение достигнутых коррекций, соответственно: с 2,59 [2,34; 2,86] баллов до 1,2 [1,1; 1,36] баллов и в IV группе: 2,59 [2,34; 2,86] баллов до 2,0 [1,8; 2,2] баллов (для обоих показателей, p <0,05).

Мы полагаем, что нормализация индекса PBI по Мюхлемана до физиологической нормы после комбинированной лазерной терапии, свидетельствует о выраженном снижении рисков не только воспалительных осложнений и повышенной кровоточивости из травмированных тканей, но и потенциальное улучшением эндотелиального функционирования, что более всего представлено у пациентов 1-й группы, получивших комбинированный спектр лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм).

Оценку регенераторно-восстановительных процессов в травмированных тканях проводили в отдаленном периоде наблюдения (6 месяц) по данным субъективных жалоб пациентов, лучевых методов контроля, визуальной оценке полости рта и слизистой в зоне проведения операции.

Отдаленные результаты лазерной эффективности (6-й месяц) у оперированных ортогнатических пациентов по данным визуальной оценки в зоне проведения операции акцентуировали со сроками формирования рубца и его качества.

Так у пациентов, получивших комбинированную лазерную терапию разной длины волны (904 нм и 635 нм), к 6-му месяцу наблюдения отмечали нежный рубец на слизистой, который состоял из более тонкой и эластичной ткани, поскольку он практически не отличался от здоровых окружающих тканей (Рисунок 7, 8, 9).


№7


№8


№9

Рисунок – 7, 8, 9 - Пациент С, 37 лет. Состояние полости рта после операции (7), состояние полости рта во время проведения операции и при лазерном (635 нм) освечиванием (8), состояние полости рта через 6 месяцев после лазерной (635 нм) терапии (9)

На рисунках 10, 11, 12, 13 представлены фотоматериалы слизистой полости рта в проекции операции, выполненной 6 месяцев назад у пациентов, получивших комбинированный метод лазерного излучения (904 нм и 635 нм) (Рисунок 10, 11, 12, 13).

№10


№11

Рисунок 10, 11 - Пациент Б., 47 лет. Состояние полости рта во время операции (10), после проведения операции и лазерного (635нм) освечивания (11)

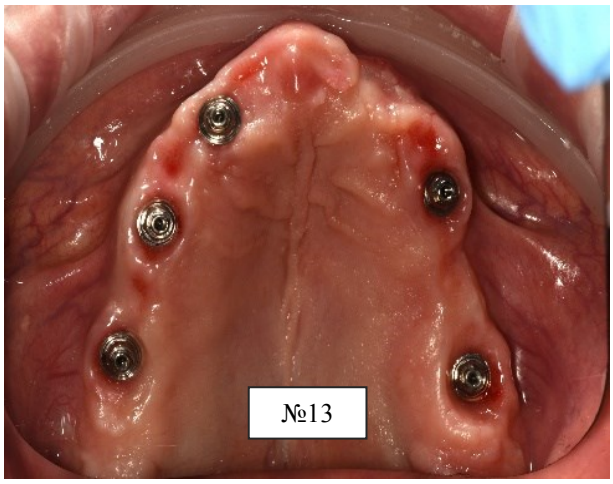


Рисунок 12, 13 - Пациент Б., 47 лет. Процедура накожного лазерного воздействия (12) и состояние полости рта после операции через 6 месяцев после лечения комбинированной методикой лазерной терапии (13)

Фотодокументирование слизистой полости рта к 6-му месяцу лечения у пациента из к IV группы, где применяли только фармакологическое лечение без лазерной терапии, отражено на рисунке (рисунок 14 и 15).

№14

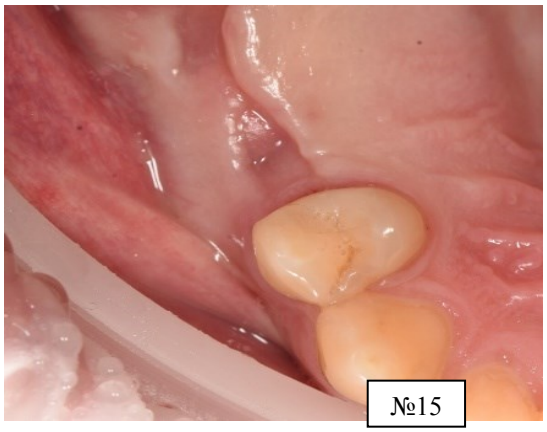


Рисунок 14, 15 – Пациент Д., 38 лет, без ЛТ. Состояние полости рта после операции без ЛТ (14). Состояние полости рта через 6 месяцев без лазерной терапии (15) (элементы белесых тяжей – рубцовые изменения).

Фотодокументирование убеждает в том, что пациенты из группы IV, где не выполняли лазерную терапию, имели более низкие регенераторные показатели эффективности в зоне раны, чем у пациентов из других групп сравнения, получивших лазерную терапию. Можно констатировать, что

наиболее высокие положительные эффекты на 6-й месяц отдаленного периода наблюдения, отражены на рисунках после использования комбинированной ЛТ разной длины волны (904 нм и 635 нм), демонстрируя влияние разработанной инновационной методики на все структурные слои альвеолярного аппарата [33, 83, 126, 198]. С другой стороны, моделирование лазерным излучением разной длины волн, обеспечивает снижение плотностных и теплопроводных величин в зоне его применения, что обеспечивает нивелирование эндотелиальных расстройств и снижает потенциальные риски послеоперационных воспалительных осложнений. Последнее подтверждается данными литературы, которые указывают на то, что ритмы сосудисто-эндотелиального и микроциркуляционного режима, напрямую связаны с функциональной чувствительностью клеток и обменно-метаболическими процессами в подлежащих тканях, подверженных травматическому воздействию [33]. Как подтверждение последнего, отмечено, что в отдаленном периоде наблюдения, у всех пациентов, получивших лазерное излучение, отмечены наиболее высокие положительные эффекты в отношении показателей лучевого контроля, что более выражено после комбинированной методики лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм) и, что подтверждено данными ортопантомограммы (рисунок 16, 17).

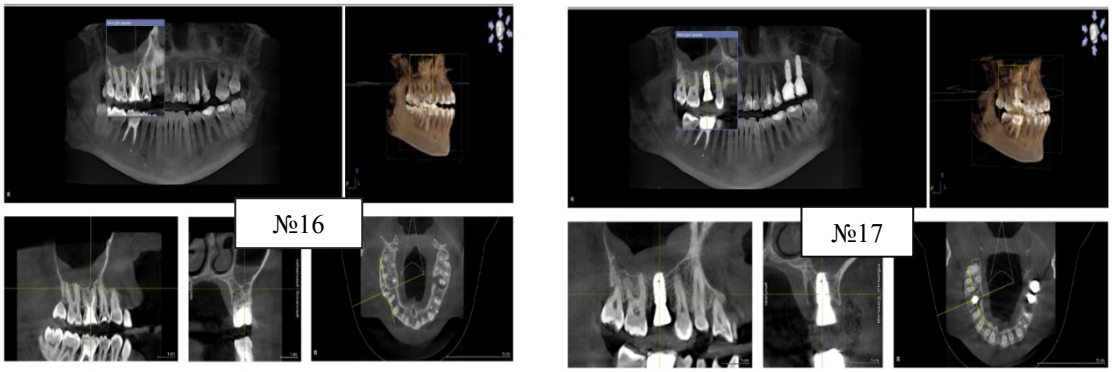


Рисунок 16, 17 - Ортопантомограмма пациента Ж., 50 лет [I группа]
Ортопантомограмма до лечения (16), и через 6 месяцев после лечения (17).

На ортопантомограмме у пациентов, получивших комбинированный спектр лазерного излучения (904 ни и 635 нм) на 6 месяц наблюдения,

отмечали наиболее значимые эффекты в виде восстановления костных тканей в зоне операционной раны, увеличение плотностных показателей костных зон репарации, что было более значимо, чем у пациентов после лазерного излучения одной длины полны (904 нм или 635 нм) и, что существенно отличало полученные данные лучевого контроля от пациентов из IV группы, без лазерной терапии.

Макроструктура оперированных дентальных тканей, согласно данных МРТ, полностью восстановилась к 6-му месяцу отдаленного периода у всех пациентов, получивших комбинированный спектр ЛТ (904 нм и 635 нм) (1 группа). Репарация костно-детальных структур и регенерация мягких тканей у всех пациентов, получивших лазерное излучение, протекала более быстро, чем у пациентов, не получивших лазерное излучение.

При этом репарационно-регенеративные процессы на 6-й месяц отдаленного периода наблюдения у пациентов, получивших комбинированный спектр лазерного излучения (904 нм и 635 нм), характеризовался, как более ранними сроками, так и качеством регенерации в зоне операции. Так у пациентов I группы, получивших комбинированный спектр лазерного излучения (904 нм и 635 нм), сроки формирования регенераторных тканей и восстановление структуры костного матрикса, соответствовали физиологическим параметрам плотности и отличались от пациентов II группы, получивших лазерное излучение одной длины волны (904 нм) на 1,4 [1,37; 1,43] дня ($p < 0,01$).

Так, в отдаленном периоде наблюдения у пациентов, которые получили лазерное излучение одной длины волны (635 нм) были выявлены еще менее значимые результаты по данным лучевого контроля (рисунок 18, 19).

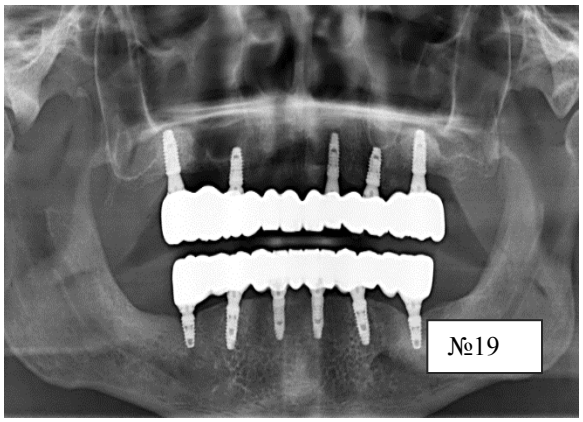


Рисунок 18, 19 – Ортопантомограммы пациентки Н., 30 лет. {III группа}. Срез до лечения (18) и через 6 месяцев (19) после лечения.

Таким образом на 6-й месяц отдаленного периода наблюдения, по данным лучевых методов контроля, у пациентов III-й группы, получивших лазерное излучение одной длины волны (635 нм), были выявлены единичные проблемы со стороны микроплотностных структур и макроструктуры дентальных тканей.

У пациентов IV-й группы, у которых реабилитационный период протекал без лазерной терапии, по данным лучевых методов на 6 месяц отдаленного периода наблюдения, отмечали более выраженные макроструктурные изменения плотных дентальных тканей, свидетельствующих о неполном их восстановлении, поскольку визуально они значимо отличались от здоровых окружающих тканей.

Следует отметить, что у пациентов IV-й группы без лазерной терапии в отдаленном периоде 6-го месяца наблюдения на слизистых тканях был выявлен: грубый рубец - у 5,6% пациентов, удлинение сроков тканевой регенерации - у 55,5% пациентов, воспалительные осложнения - у 2,5% (флегмона, абсцесс, др.).

У пациентов I и II группы воспалительных послеоперационных осложнений (флегмона, абсцесс, др.), микроплотностных и макроструктурных

нарушений в дентальных тканях в отдаленном (к 6-му месяцу) послеоперационном периоде не выявлено.

У пациентов III группы, число воспалительных осложнений было значительно меньше, чем у пациентов IV-й группы, не получивших лазерную терапию: грубый рубец - у 1,4% пациентов, удлинение сроков формирования тканевой регенерации - у 23,5% пациентов, у 0,8% - воспалительные осложнения - у 0,8% пациентов.

Таким образом, наиболее высокие репаративно-регенераторные эффекты по данным лучевых методов контроля, отмечены лишь у пациентов I-й группы, получивших комбинированный спектр лазерного излучения (904 нм и 635 нм), что подтверждено нарастанием в микроплотностных и макроструктурных структурах, эффектов высокой репарации в травмированных дентально-пародонтальных тканях с сохранением их к 6-му месяцу отдаленного периода.

4.2. Эффективность лазерной терапии по данным лабораторного статуса

Выявление и идентификация ключевых сигнальных молекул, вовлечённых в процессы воспалительных и сосудисто-эндотелиальных дисфункций у оперированных ортогнатических пациентов, в том числе с учетом гендерно-возрастных особенностей, позволило представить их объективную картину, в том числе по данным отдаленного периода наблюдения (на 6-й месяц) после использования лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм) и в виде лазерного излучения красного (635 нм) и инфракрасного (904 нм) спектра (таблица 17).

Таблица 17 - Эффективность сохранения корригирующих эффектов лазерной терапии по показателям VEGF-A (пг /мл) и уровней рецепторов (sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2, нг/мл) на 6-й месяц после ЛТ

Группы	Дни ЛТ	VEGF-A пг /мл	sVEGF /R1 нг /мл	sVEGF /R2 нг /мл	VEGF-A: VEGF/ R1 (усл.ед.)	VEGF-A: VEGF/R2 (усл. ед.)
Группа I (n=31)	1-й день	8,95[7,9;11,2]	0,26[0,25; 0,27]	22,6[21,9; 23,3]	0,57[0,5; 0,64]	0,005[0,0048;0,0052]
	6-й мес ЛТ	28,7[27,8;29,6] •••***	0,43[0,41; 0,45]***	29[28,5; 29,5]**	1,56[1,52; 1,6]***	0,019[0,017; 0,021]**
p		p <0,001	p <0,01	p <0,01	p <0,001	p <0,01
Группа II (n=30)	1-й день	9,42[9,15;9,7]	0,27[0,25; 0,34]	23,9[22,9; 24,9]	0,59[0,5; 0,68]	0,005[0,0047;0,0053]
	6-й мес ЛТ	13,5[13,4;13,6]* ##•	0,33[0,3; 0,36] ##	26,2[26; 26,5]* #	1,1[0,99; 1,21]** ##	0,012[0,01;0,014]*##
p		p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05
Группа III (n=30)	1-й день	9,4[8,95;9,3]	0,29[0,27; 0,31]	24,6[23,9; 25,3]	0,59[0,5; 0,63]	0,005[0,0047;0,0053]
	6-й мес ЛТ	9,9[9,4;11,8] ###	0,32[0,29; 0,34] ##	25,5[25; 26,0] #	0,66[0,59; 0,73] *###	0,0051[0,0049;0,0055] ##
p		p >0,05	p >0,05	p >0,05	p <0,05	p <0,05
Группа IV (n=30)	1-й день	8,94[8,8;9,8]	0,29[0,25; 0,33]	24,9[24; 25,8]	0,69[0,57;0,81]	0,0049[0,0044;0,0054]
	6-й мес ЛТ	9,6[9,3;10,4]###	0,3[0,29; 0,32] ##	25,0[24,9; 25,3] #	0,74[0,7; 0,78] ###	0,005[0,0049; 0,0057] ##
p		p >0,05	p >0,05	p >0,05	p >0,05	p >0,05
Норма		298,10	0,43	30,23	1,56	0,019-0,020

Примечание: данные представлены в (Me [Q1; Q3]); Достоверность между началом и 6-м месяцем ЛТ в каждой группе по критерию Уилкоксона: • -p <0,05; •• p <0,01; ••• p <0,001. Достоверность межгрупповая между показателями 6-го месяца ЛТ и данными в 4 группе по критерию Краскела-Уоллиса; *-p <0,05; **p <0,01; ***p <0,001. Достоверность между показателями нормы и значениями после ЛТ в каждой группе по U-Манну: # - p <0,05; ##-p <0,01; ###-p <0,001.

Полученные материалы позволяют резюмировать, что белковые компоненты плазменного фактора роста VEGF-A и его рецепторов, по-разному реагируют на электромагнитный импульс лазерного излучения

разной длины волны (904 нм и 635 нм), лазерное излучение красного (635 нм) и инфракрасного (904 нм) спектров, что отражается не только на субъективной оценке клинических жалоб, оперированных ортогнатических пациентов, но и на их стоматологическом статусе и эндотелиальном обеспечении. На 6-й месяц отдаленного периода наблюдения после операции и лазерной терапии отмечено, что низкий уровень секретирующих форм васкулоэндотелиального фактора (VEGF-A) не только корригировался, но и полностью восстановился, что, прежде всего, было установлено у пациентов I группы, получивших комбинированный спектр лазерного излучения (904 нм и 635 нм).

У пациентов I группы на 6-й месяц отдаленного периода наблюдения отмечали полное восстановление уровней васкулоэндотелиального фактора VEGF-A до физиологических референтных значений, что можно представить в виде: с 8,95 [7,9; 11,2] пг/мл до 28,7 [27,8; 29,6] пг/мл ($p < 0,01$)

Представленный выше табличный материал свидетельствует о высоком сохранении положительных коррегирующих эффектов лазерного излучения в отношении уровней sVEGF-A/R1 в плазме крови у оперированных ортогнатических пациентов, получивших комбинированный (904 и 635 нм) спектр лазерного излучения, что можно представить в виде динамики: с 0,27 [0,25; 0,27] нг/мл до 0,43 [0,41; 0,45] нг/мл ($p < 0,001$).

Под действием лазерного излучения, прежде всего, комбинированного спектра лазерного излучения разной длины волны, на 6-й месяц отдаленного периода, наблюдали высокое восстановление, как значений плазменного фактора VEGF-A, так и его рецепторов (sVEGF-A/R1 и sVEGF-A/R2), соответственно, VEGF-A: с 8,95 [7,9; 11,2] пг/мл до 28,7 [27,8; 29,6] пг/мл ($p < 0,001$); уровней sVEGF-A/R1: с 0,26 [0,25; 0,27] нг/мл до 0,43 [0,41; 0,45] нг/мл ($p < 0,01$) и уровней sVEGF-A/R2: с 22,6 [21,9; 23,3] нг/мл до 29,2 [28,5; 29,5] нг/мл ($p < 0,01$).

У пациентов из II-й группы, получивших инфракрасный спектр лазерного излучения (904 нм), на 6-й месяц отдаленного периода, наблюдали сохранение ранее корригированного значения плазменного фактора VEGF-A:

с 9,42 [9,15; 15,9] пг/мл до 13,5 [13,4; 13,6] пг/мл (р <0,05), что не способствовало полному сохранению высокой коррекции со стороны рецепторов, соответственно, уровни sVEGF-A/R1: с 0,27 [0,25; 0,34] нг/мл. до 0,33 [0,3; 0,36] нг/мл (р >0,05) и уровни sVEGF-A/R2: с 23,9 [22,9; 24,9] нг/мл до 26,2 [26,0; 26,5] нг/мл (р >0,05).

Таким образом, у пациентов II группы, получивших инфракрасный (904 нм) спектр лазерного излучения, отмечали недостоверные сохранения в отношении рецепторов (sVEGF-A/R1 и sVEGF-A/R2), но их регуляцию до значений физиологического уровня на 6-й месяц отдаленного периода наблюдения в отношении васкулоэндотелиального фактора VEGF-A, что, тем не менее, может расцениваться, как неполное восстановление травмированных тканей зубоальвеолярного аппарата.

Из таблицы следует, что на 6-й месяц после лазерной терапии у пациентов из III-й и IV–й группы отмечали недостоверное сосудисто-эндотелиальное восстановление, как уровней VEGF-A, так и его рецепторов, что может быть представлено в виде данных: уровни плазменного фактора VEGF-A в III –й группе: с 9,4 [8,95; 9,3] пг/мл до 9,9 [9,4; 11,8] пг/мл (р >0,05) и в IV–й группе: с 8,94 [8,8; 9,8] пг/мл до 9,6 [9,3; 10,4] пг/мл (р >0,05). Аналогичное отсутствие полного восстановления отмечено и в отношении рецепторов (sVEGF-A/R1 и sVEGF-A/R2) васкулоэндотелиального фактора VEGF-A у пациентов из III –й группы, получивших красный спектр лазерного излучения (635 нм), соответственно уровни sVEGF-A/R1: с 0,29 [0,27; 0,31] нг/мл до 0,32 [0,29; 0,34] нг/мл (р >0,05) и уровни sVEGF-A/R2: с 24,6 [23,9; 25,3] нг/мл до 25,5 [25,1; 26,0] нг/мл (р >0,05), как и у пациентов из IV–й группы, не получивших лазерной терапии в раннем послеоперационном периоде, соответственно: уровни sVEGF-A/R1 с 0,29 [0,25; 0,33] нг/мл до 0,3 [0,29; 0,32] нг/мл (р >0,05) и уровни sVEGF-A/R2: с 24,9 [24; 25,8] нг/мл до 25,0 [24,9; 25,3] нг/мл (р >0,05). Можно констатировать, что сохранение высоких корригирующих эффектов в отдаленном периоде (6–й месяц) наблюдения у пациентов, получивших в раннем послеоперационном периоде

комбинированный спектр лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм), основано на раннем восстановлении до физиологической нормы уровней васкулоэндотелиального фактора VEGF-A и его рецепторов (sVEGF-A/R1; sVEGF-A/R2), что обеспечило нормализацию физиологического соотношения как между рецепторами VEGF-A, так и между васкулоэндотелиальным фактором и его рецепторами плазмы крови, что способствовало устранению дальнейшего прогрессирования эндотелиальной дисфункции и связанных с ней воспалительных осложнений. Подтверждение высокой коррекции уровней плазменного фактора VECF-A и его рецепторов отражено ниже представленным графическим материалом (рисунок 20, 21, 22).

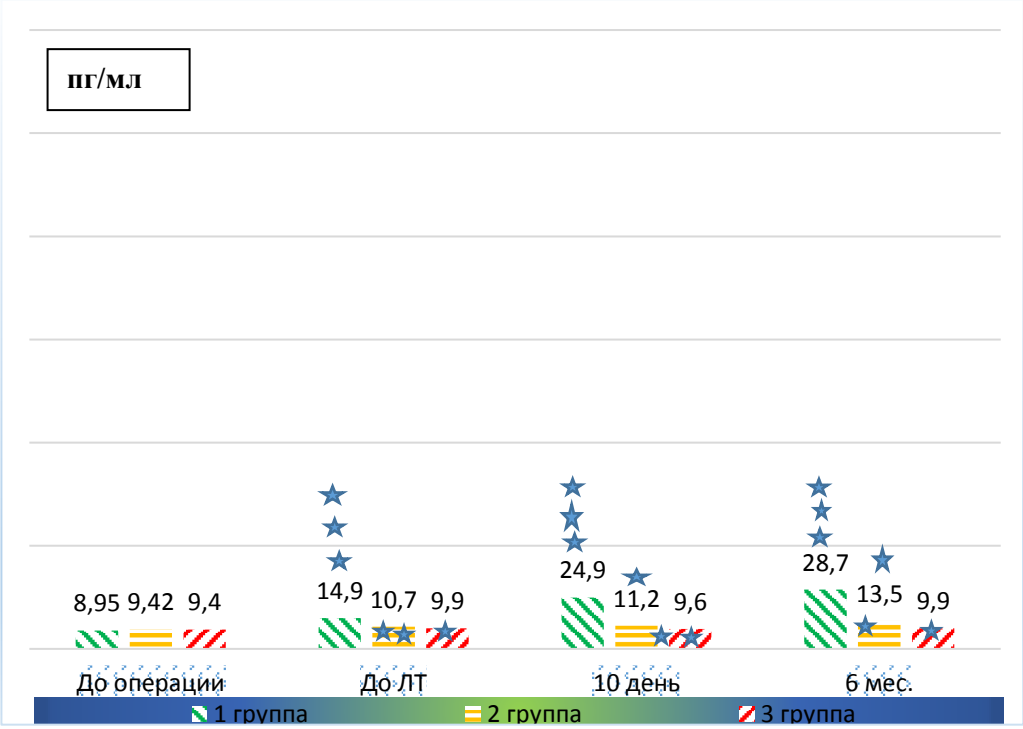


Рисунок 20 – Уровни VECF-A (пг/мл) на 6-й месяц наблюдения в группах

Сохранение корригирующих эффектов в отношении уровней плазменного фактора VECF-A (пг/мл) у пациентов, прошедших лечение и обследование, согласно протоколу проведенной работы, на 6-й месяц отдаленного наблюдения, представлено графически Изменение уровней

рецепторов sVEGF-A/R1 (нг/мл) у пациентов из разных групп сравнения, спустя 6 месяцев отдаленного периода, отражено на рисунке (рисунок 21).

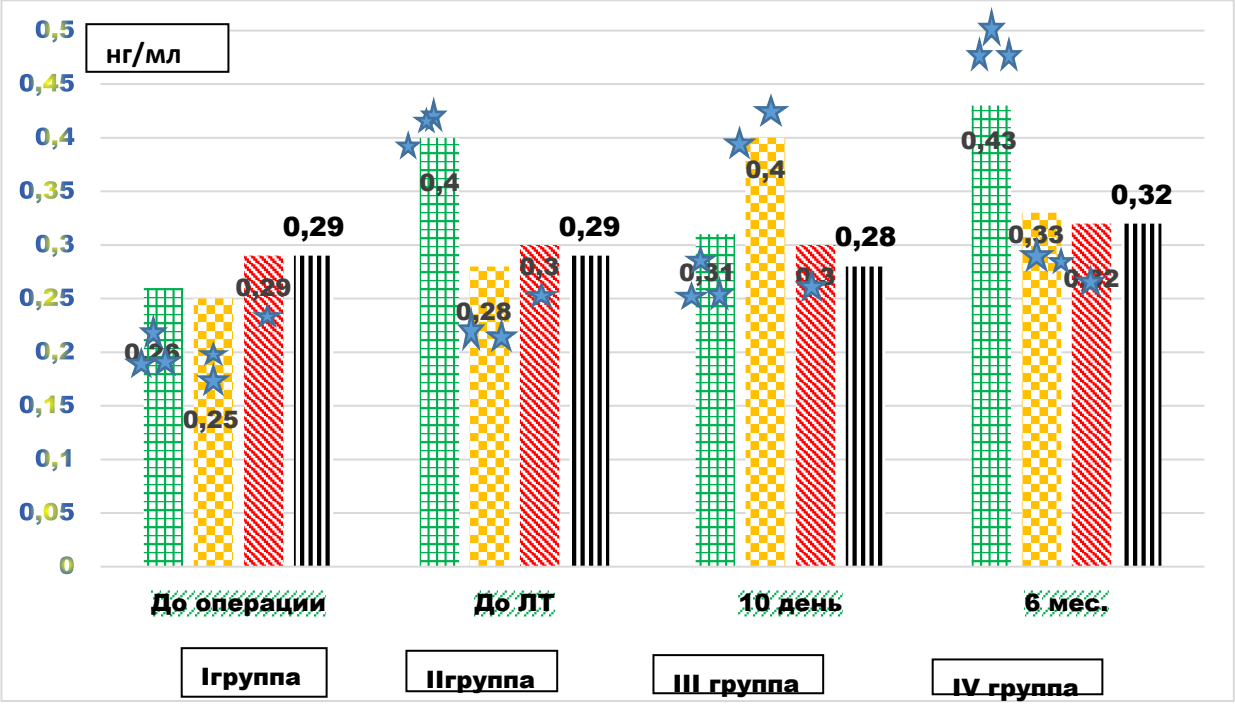


Рисунок 21 – Уровни рецепторов sVEGF-A/R1 (нг/мл)
на 6-й месяц наблюдения в группах

Изменение уровней рецепторов sVEGF-A/R2 (нг/мл) у пациентов из групп сравнения, спустя 6 месяцев отдаленного периода отражено на рисунке (рисунок 22).

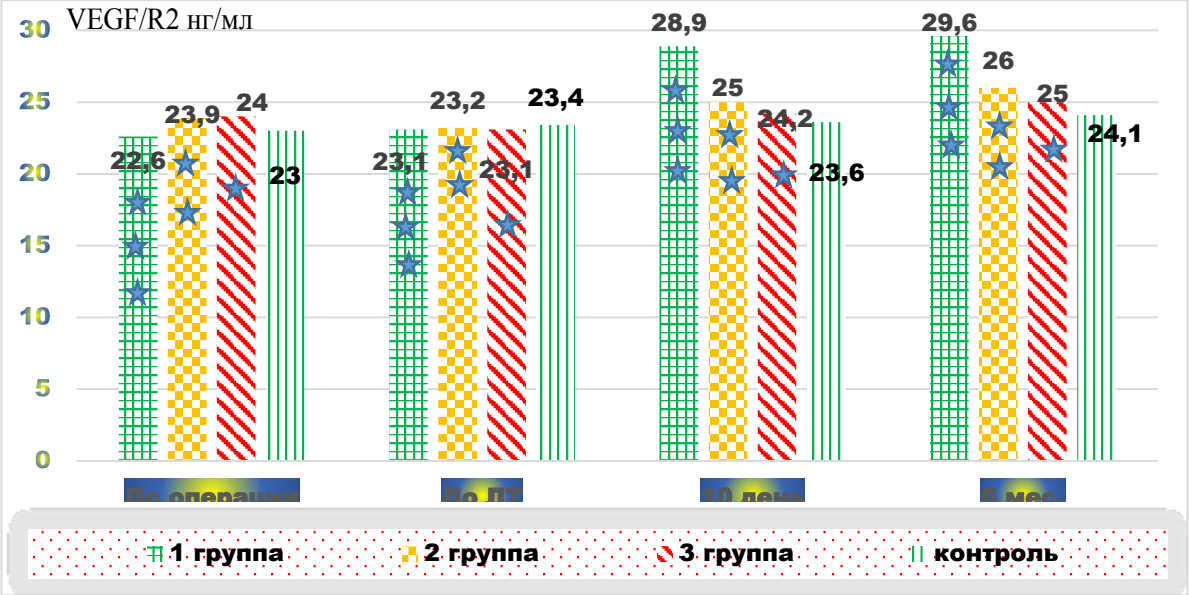


Рисунок 22 – Уровни рецепторов sVEGF-A/R2 (нг/мл) на
на 6-й месяц наблюдения в группах

Таким образом, развивающийся послеоперационный стресс и гипоксия травмированных клеток, усугубляются эндотелиальной дисфункцией, которая формируется на фоне сдвигов со стороны значений плазменного фактора VEGF-A (пг/мл) и его рецепторов (sVEGF-A/R1 и sVEGF-A/R2), что меняет физиологическое соотношение между концентрацией рецепторов sVEGF-A/R1/ sVEGF-A/R2 в 1,4 раза ($p < 0,05$), меняя их физиологическое соотношение с плазменным уровнем васкулоэндотелиального фактора VEGF-A ($p < 0,01$), при полном их восстановлении до физиологических значений к 6-му месяцу отдаленного наблюдения, что было отмечено, лишь у пациентов, получивших комбинированный спектр лазерного излучения разной длины волны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из актуальных проблем ортогнатической стоматологии остается совершенствование реабилитации пациентов, в том числе после оперативных методов, поскольку высока доля формирования (14,5%) послеоперационных осложнений: воспаление тканей пародонта, пролиферация, миграция эндотелия, гематома, флегмона, абсцесс, др. Важно отметить, что после операции пациенту, как можно раньше рекомендуют проводить медицинскую реабилитацию с включением, в том числе, нелекарственных методов физиотерапии, направленных на устранение воспалительных осложнений и эндотелиальной дисфункции.

С учетом ежегодного роста ортогнатических расстройств (до 90,5%) и увеличением числа оперативных методов лечения, активно встает вопрос о совершенствовании ранней медицинской реабилитации, что и определяет научно-практическую ценность проведенного исследования.

Следует отметить, что микрососуды, вовлекаясь в постстрессовый механизм послеоперационного периода, требуют особенно мягкой коррекции, что диктует конкретизацию задач в рамках ранней послеоперационной реабилитации у оперированных ортогнатических пациентов, что предусматривает: профилактирование воспалительных осложнений, затяжного репаративного периода и, связанных с ними микроциркуляторных эндотелиальных расстройств. В раннем послеоперационном периоде у оперированных ортогнатических пациентов эндотелиальная дисфункция развивается на фоне физиологических сдвигов между уровнями васкулоэндотелиального фактора (VEGF-A), между его рецепторами (sVEGF-A/R1 / sVEGF-A/R2), между уровнями васкулоэндотелиального фактора (VEGF-A) и рецептором sVEGF-A/R1, между рецептором sVEGF-A/R2 и уровнем васкулоэндотелиального фактора (VEGF-A).

В связи с этим делается акцент на эндотелиальную дисфункцию в тканях зубоальвеолярного аппарата в раннем послеоперационном периоде, как протектора при формировании послеоперационных воспалительных осложнений. В доступном литературном источнике достаточно научных публикаций, отражающих высокую эффективность методов физиотерапии, в том числе, лазерной терапии, как в отношении нивелирования эндотелиальной дисфункции, так и воспалительных осложнений. Однако, до настоящего времени, нет четких рекомендаций по лазерной коррекции эндотелиальной дисфункции у оперированных ортогнатических пациентов в раннем послеоперационном периоде. Важно отметить, что до настоящего времени остается открытым вопрос о роли эндотелиальной дисфункции в формировании воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде. Данный вопрос у оперированных ортогнатических пациентов не рассматривался в доступной медицинской литературе, тем более, с позиций их коррекции лазерным электромагнитным излучением разной длины волны. Между тем, встречаются единичные работы, которые акцентируют внимание на данную проблему, свидетельствуя о ее принципиальной важности, поскольку лазерное электромагнитное излучение способно структурно моделировать эффекты в поврежденных тканях, направляя усилия не только в отношении воспалительных осложнений послеоперационного периода, но и в отношении эндотелиальной сосудистой дисфункции.

Поводом для выбора лазерного излучения, как предмета исследования для нивелирования эндотелиальной сосудистой дисфункции, послужили научные данные о его высокой эффективности в отношении пародонтопатогенной инфекции, лежащей в основе стоматогенной патологии, а также широкое его использование при лечении патологии в других областях медицины. Такие единичные исследования сообщают при о высоких регенераторных, противовоспалительных, лимфодренирующих, микрососудистых потенциях лазерного излучения, что настраивает на мысль о его корригирующих эффектах и в отношении сосудисто-эндотелиальной

дисфункции, в связи с антиоксидантными и антигипоксическими резервами (Рисунок 1).

Неоднократно было акцентировано внимание на высокую безопасность использования НИЛИ как в условиях освечивания ротовой полости непосредственно на слизистые и травмированные ткани, так и при накожном его применении в зонах проекции оперативного воздействия.

С другой стороны, научных исследований, которые бы дали статистически обоснованную оценку алгоритмированного применения лазерного излучения красного, инфракрасного и лазерного излучения при модуляции разной длинной волны (904 нм и 635 нм), в целях устранения сосудисто-эндотелиальной дисфункции у оперированных ортогнатических пациентов в первые дни после операции, мы не встретили, что и определяет высокую актуальность и научно-практическую значимость исследования.

Исследование основано на результатах наблюдения 121 пациента с ортогнатической патологией, среди которых 59 мужчин (48,7%) и 62 женщины (51,3%). Медианный возраст пациентов составил 36,9 [36; 39,7] лет ($p < 0,05$). Для достижения поставленной цели и задач у всех пациентов был верифицирован диагноз ортогнатической патологии в соответствие с Международной статистической классификацией болезней (№10), на основании чего были разработаны протоколы оперативного лечения и разработан дизайн исследования (Рисунок 2). Все пациенты, вошедшие в исследование, были распределены на группы сравнения для проведения после операции (Таблица 1) медицинской реабилитации, включающей лазерную терапию. Оценка пациентов с учетом возрастно-половых особенностей и воспалительных осложнений после операции в группах сравнения представлено в табличном материале и графически (Таблица 2, Рисунок 3 и 4).

Проведена оценка субъективных жалоб пациентов до и после операции и лазерной терапии, в том числе с акцентом на визуальную характеристику раны и характер боли в ране (Таблица 3).

Распределение пациентов по методике лазерной терапии, выполненной у оперированных пациентов после операции, представлено графически (Таблица 4). Так в I-й группе (n=31) пациенты получили лазерную терапию в комбинации разной длинны волны (l=635 нм и l=904 нм). Красный спектр лазерной терапии длиной 635 нм применяли непосредственно на вестибулярную и оральную поверхности десневых тканей и в зоне операции, лабильно в сканирующей методике, по 1,5 минуте на каждую зону верхней и нижней челюсти (мощность 5 Вт) (3 минуты) и инфракрасный спектр лазерного излучения 904 нм (ИКЛТ) - накожно в проекционных зонах (четыре контрольные точки верхней и нижней челюстей) операции через кожу щеки контактно зонам воздействия, по стабильной методике (6 минут) (длительность светового импульса 100 мс, мощность 15 Вт, 1500 Гц) с временным диапазоном между подачей НИЛИ красной и инфракрасной длины волны не выше 100 с (1,5 минут). Общее время воздействия – 10 минут: КрЛТ – не более 3 минут и ИК НИЛИ – не более 6 минут. Курс лечения - 10 процедур, ежедневно или ч/з день.

Во II - й группе (n=30) пациенты получили лазерную терапию l=635 нм непосредственно на вестибулярную и оральную поверхности десневых тканей и в зоне операции, лабильно в сканирующей методике, по 1,5 минуте на каждую зону верхней и нижней челюсти (мощность 5 Вт) (3 минуты).

В III -й группе (n=30) пациенты получили инфракрасный спектр лазерного излучения 904 нм (ИКЛТ) - накожно в проекционных зонах (четыре контрольные точки верхней и нижней челюстей) операции через кожу щеки контактно зонам воздействия, по стабильной методике (6 минут) (длительность светового импульса 100 с, мощность 15 Вт, 1500 Гц) с временным диапазоном между подачей НИЛИ красной и инфракрасной длины волны не выше 100 с (1,5 минут).

В группе IV-е (n=30) лечение проводили в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями для ортогнатических пациентов после операции, в соответствии с которыми применяли следующие лекарственные препараты:

амоксиклав 0,625 мг 2 раза в сутки; кларитин по 10 мг/сутки на ночь; кеторолак 10 мг по 1 таблетке при болях, а для предотвращения развития коллатерального отека - местное наложение холода на 15-20 минут через каждые 1,5 -2 часа после операции без физиотерапии.

Полученный статистический материал оценивали с использованием программ Microsoft Office Excel (2017) и статистической обработкой SPSS (версия 10, PASW Statistics, 2018) по всем контролируемым параметрам отдаленного (6 месяцев) периода наблюдения. Для повышения объективности описательной статистики все показатели были представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q_1, Q_3]). Достоверность различий средних значений или медианы при сравнении признаков в разных группах рассчитывали с применением непараметрических критериев (Краскела-Уоллиса, Вилкоксона, критерия $\chi^{2,}$) и параметрических критериев (Стьюдента, U-Манна). Статистическая оценка взаимосвязи между различными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ).

В период проведения лазерного воздействия акцент делали на длительность приема обезболивающих препаратов и сроки их отмены. На 10 сутки оценивали эффекты лазерного излучения разной длины и одной длины волны при воздействии на точки контроля в зоне операции. Все клинические эффекты лазерного воздействия анализированы к концу 6-го месяца отдаленного периода наблюдения.

Общеклиническое исследование оперированных ортогнатических пациентов, основанное на: анкетировании, анамнезе жизни, субъективных жалобах, оценке стоматологического статуса с расчетом стоматологических индексов гигиены (Таблица 5), индекса кровоточивости (PBI) по Мюхлеман (Таблица 6), индекса воспаления и резистентности по Пурсело RI-PARMA (Таблица 6) проводили до и после лазерной терапии, и в отдаленном периоде наблюдения на 6-й месяц наблюдения (Таблица 16, 17).

В ходе исследования оценивали балльный регресс боли в ране (Таблица 8) по системе ВАШ после операции, на 1-е, 2-е, 3-и, 5-е и 10-е сутки после

лазерной терапии, что соответствовало 5 балльной системе. Полученные данные сравнивали между собой и полученными результатами у пациентов из IV группы, получивших стандартную лекарственную терапию без лазерной терапии.

При оценке субъективных жалоб у оперированных ортогнатических пациентов обращали внимание на кровоточивость, изменение цвета окружающих тканей, гиперемию, другие особенности (Таблица 9), которые изменялись достоверно лишь после проведения лазерной терапии в комбинации излучения разной длины волны.

Особое внимание было обращено на быстрое нивелирование индекса кровоточивости у пациентов, которые получили комбинированный спектр лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм) (Рисунок 5).

При оценке раневого дефекта в зоне раны отмечали выраженность коллатерального отёка по 5-балльной шкале оценки отека, который оценивали после операции, на 1-е, 2-е, 3-и, 5-е и 10-е сутки после лазерной терапии (Таблица 10).

При оценке гематомы и гиперемии в зоне раневого дефекта проводили дополнительную визуализацию и оценку состояния раны по 3-х балльной шкале на 1-е, 2-е, 3-е, 5-е и 10-и сутки после оперативного вмешательства и лазерной терапии (Таблица 10). Обязательным методом контроля состояния оперированных ортогнатических больных было фотодокументирование с использованием фотокамеры «Nikon L750» с объективом «Nikon AF-S Vicro 105 mm» и вспышкой «Y N 24EX» (Рисунок 15 - 23).

На 10-й день после ЛТ у пациентов, не получивших комбинированный спектр ЛТ, отмечали более позднее формирование послеоперационного фиброзного рубца и визуальные его характеристики не совпадали с аналогичными показателями у пациентов, получивших лазерное излучение разной длины волны.

Важно отметить, что у пациентов, получивших комбинированный спектр лазерного воздействия, уже на вторые-третьи сутки эффективно

коррегировались стоматологические индексы воспаления, в том числе индекс гигиены (Таблица 5 и 6), индекс кровоточивости (PBI) по Мюхлеман (Таблица 5 и 6), индекс резистентности Пурселло (Таблица 6).

В ходе исследования выявлено, что развивающаяся в послеоперационном периоде эндотелиальная дисфункция, непосредственно связана со структурно-микрососудистыми сдвигами на уровне васкулоэндотелиального фактора (VEGF-A, пг/мл) и его рецепторов (sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2, нг/мл) (Таблица 11, 12, 13, 14). При этом у всех оперированных ортогнатических пациентов выявлены крайне низкие уровни плазменного фактора VEGF-A (пг/мл) и его рецепторов (sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2, нг/мл), которые были ниже физиологических значений у здоровых людей в 3,5 раза (Таблица 11, 12, 13, 14).

Акцент на гендерные особенности оперированных ортогнатических пациентов, позволил резюмировать о том, что у лиц мужского пола эндотелиальная дисфункция была более функционально значимой, чем у пациентов женского пола (Таблица 11, 12, 13, 14).

При этом после применения комбинированной методики лазерного излучения разной длины волны (904 и 635 нм) более весомые положительные эффекты в отношении нивелирования эндотелиальной дисфункции были получены у женщин, чем у мужчин (Таблица 11, 12, 13, 14). Последнее имело место как в отношении эндотелиального функционирования сосудистого плазменного фактора VEGF-A, так и его рецепторов (sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2, нг/мл) в плазме крови.

С учетом высоких корригирующих эффектов лазерного излучения разной длины волны на уровни плазменного фактора VEGF-A и его рецепторов sVEGF-A/R1, sVEGF-A/R2, можно утверждать, что лазерная терапия, как фактор преформированной внешней среды, способен обеспечить, как стимуляцию, так и снижение активности VEGF-A, проектируя эффективные геморегуляции, в том числе в отношении эндотелиального функционирования.

Максимальная коррекция фактора VEGF-A была эффективно достигнута использованием лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм) при воздействии непосредственно на проекционные зоны операции и дистантно на слизистую полости рта над операционной раной (Рисунок 6), что, по всей видимости, обеспечило активацию белковых компонентов, необходимых для ремоделирования зон эндотелия и репаративных резервов травмированных тканей (Рисунок 7, 8, 9).

Высокие репаративно-регенераторные эффекты отмечены, прежде всего, у пациентов, получивших комбинированный спектр лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм) (Рисунок 10, 11, 12, 13), что более всего демонстрирует клиническую эффективность лечения к концу 6 го месяца отдаленного периода наблюдения (Рисунок 10, 11, 12, 13).

Фотодокументирование слизистой полости рта к 6-му месяцу лечения у пациентов, получивших медикаментозный вариант лечения в раннем послеоперационном периоде (IV групп) отражает недостаточную лекарственную коррекцию репаративно-регенераторных нарушений по сравнению с пациентами, получивших лазерную терапию (Рисунок 14 и 15). Фотодокументирование убеждает в том, что пациенты из группы IV, где не выполняли лазерную терапию, имели более низкие адаптационные и саногенные резервы, направленных на регенераторное восстановление ран, против пациентов, получивших лазерную терапию. Можно констатировать, что наиболее высокие положительные эффекты на 6-й месяц отдаленного периода наблюдения, отражены на рисунках после использования комбинированной ЛТ разной длины волны (904 нм и 635 нм), демонстрируя влияние инновационной методики на все структурные тканевые слои альвеолярного аппарата [33, 83, 126, 198] (Рисунок 20, 21, 22).

С другой стороны, моделирование лазерным излучением разной длины волн, обеспечивает снижение плотностных и теплопроводных величин в зоне его применения, нивелирует эндотелиальные расстройства, снижает потенциальные риски послеоперационных воспалительных осложнений.

Можно резюмировать, что ритмы сосудисто-эндотелиального и микроциркуляционного функционирования, напрямую связаны с функциональной активностью клеточного аппарата, обменно-метаболическим управлением, в том числе в травмированных тканях, что повышает их стремление к восстановлению опосредованными факторами внешней среды. Как подтверждение последнего, отмечено, что в отдаленном периоде наблюдения, у всех пациентов, получивших электромагнитное лазерное излучение разной длины волны (904 нм и 635 нм), отмечены наиболее высокие положительные эффекты, как по данным визуального аналогового, так и лучевого контроля (Рисунок 16 и 17). При этом макроструктура оперированных дентальных тканей, согласно данных МРТ, полностью восстановилась к 6-му месяцу отдаленного периода у всех пациентов, получивших комбинированный спектр ЛТ (904 нм и 635 нм) (1 группа). Последнее, в первую очередь, отмечено в отношении репарации костно-детальных структур и регенерации мягких тканей у всех пациентов, получивших лазерное излучение. Следует отметить, что по данным визуальной оценки и лучевых методов репарационно-регенеративные процессы наиболее значимо восстановились к 6-у месяцу отдаленного периода наблюдения, лишь у пациентов, получивших комбинированный спектр лазерного излучения (904 нм и 635 нм), что было подтверждено более ранними сроками регенерации в зоне операции, появлением нежных зон рубцового обеспечения, что снизило показатели лекарственного обеспечения и уменьшило фармакологически нагрузку на пациентов. Так у пациентов I группы, получивших комбинированный спектр лазерного излучения (904 нм и 635 нм), сроки формирования ранней регенерации в травмированных тканях сопровождались восстановлением структур костного матрикса, соответствующих физиологическим параметрам плотности по данным МРТ. У пациентов II группы, получивших лазерное излучение одной длины волны (904 нм), длительность регенерации поврежденных тканей была на 1,4 [1,37; 1,43] дня выше, чем у пациентов из I группы ($p < 0,05$).

В отдаленном периоде наблюдения у пациентов, которые получили лазерное излучение одной длины волны (635 нм) были выявлены еще менее значимые результаты в отношении длительности регенерации поврежденных тканей (Рисунок 18, 19)

Выявление и идентификация ключевых сигнальных молекул, вовлечённых в процессы воспалительных и сосудисто-эндотелиальных дисфункций у оперированных ортогнатических пациентов, в том числе с учетом гендерных особенностей, позволило представить их объективную картину, прежде всего, по данным отдаленного периода наблюдения (на 6-й месяц) после использования лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм), лазерного излучения красного (635 нм) и инфракрасного (904 нм) спектра.

Как показало исследование, белковые компоненты плазменного фактора роста VEGF-A и его рецепторов, по-разному реагируют на электромагнитный импульс лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм) и на лазерное излучение красного (635 нм) и инфракрасного (904 нм) спектра, что отражается как на субъективных клинических жалобах, оперированных ортогнатических пациентов, так и на их стоматологическом статусе, индексной характеристике, так и на эндотелиальном обеспечении. Так на 6-й месяц отдаленного периода наблюдения после операции и лазерной терапии отмечено, что низкий уровень секретирующих форм васкулоэндотелиального фактора (VEGF-A) не только высоко корригировался, но и полностью восстановился, прежде всего, после комбинированного спектра лазерного излучения (904 нм и 635 нм).

У пациентов I группы на 6-й месяц отдаленного периода наблюдения отмечали полное восстановление уровней васкулоэндотелиального фактора VEGF-A до физиологических референтных значений, что можно представить в виде динамики: с 8,95 [7,9; 11,2] пг/мл до 28,7 [27,8; 29,6] пг/мл ($p < 0,001$) (Таблица 18).

Можно резюмировать, что сохранение высоких коррегирующих эффектов в отдаленном периоде (6 –й месяц) наблюдения у пациентов, получивших в раннем послеоперационном периоде комбинированный спектр лазерного излучения разной длины волны (904 нм и 635 нм), основан как на раннем восстановлении до физиологической нормы уровней васкулоэндотелиального фактора VEGF-A и его рецепторов (sVEGF-A/R1; sVEGF-A/R2), так и на устранении прогрессирующего влияния эндотелиальной дисфункции – протектора ранних воспалительных осложнений, что подтверждается графическими материалами (Рисунок 20).

Наиболее высокое изменение уровней рецепторов sVEGF-A/R1 (нг/мл) отмечено у пациентов, получивших комбинированный спектр лазерного излучения разной длины волны, что выше, чем у пациентов из других групп сравнения и, что более значимо к 6 – му месяцу отдаленного периода наблюдения (Рисунок 21).

Таким образом, развивающийся послеоперационный стресс и гипоксия травмированных клеток, усугубляются эндотелиальной дисфункцией, которая формируется на фоне сдвигов в плазме фактора VEGF-A (пг/мл) и его рецепторов (sVEGF-A/R1 и sVEGF-A/R2) картину физиологического благополучия, меняет реакции взаимодействия между рецепторами sVEGF-A/R1/ sVEGF-A/R2, моделируя маркерные ответы в виде активации процессов воспаления и боли в ране (Рисунок 22).

Выводы

1. Установлено, что в раннем послеоперационном периоде у ортогнатических пациентов формируется эндотелиальная дисфункция, которая верифицируется крайне низкой концентрацией плазменного фактора (VEGF-A) и его рецепторов (sVEGF-A/R1 и sVEGF-A/R1), на фоне сдвига физиологического соотношения между рецепторами VEGF-A, характеризуется значительными сдвигами от референсных физиологических значений со стороны индекса гигиены (на 88,9%), индекса резистентности Пурсело (на 75,3%) и неудовлетворительным гигиеническим состоянием полости рта, развитием у 2,5% пациентов воспалительных осложнений, которые сопровождались повышением индекса кровоточивости по Мюхлеман (в 8,2 раза) и индекса резистентности по Пурсело (на 15,8%) ($p < 0,05$, для обоих показателей).

2. Разработана и научно обоснована комбинированная методика, включающая модуляцию лазерного излучения разной длины волны красного (635 нм) непосредственно на вестибулярно-оральную поверхности десневых тканей и в зоне операции и инфракрасного спектра (904 нм), накожно в проекционных зонах операции (Патент).

3. Лазерное излучение инфракрасного спектра (l=904 нм) накожно в проекционных зонах операции верхней/нижней челюстей улучшает клинический статус, снижает активность субъективных жалоб и боли в ране, обеспечивает корригирующее влияние на стоматологические индексы гигиены и кровоточивости у оперированных пациентов, но не корригирует индекс воспаления и не устраняет эндотелиальную дисфункцию, даже к концу курсового (10 дней) лазерного воздействия.

4. Лазерное излучение красного спектра (l=635 нм) непосредственно на вестибулярно-оральную поверхности десневых тканей в зоне операции снижает боли в зоне раны, улучшает индекс гигиены полости рта,

положительно влияет на регенераторный потенциал раны, но не корригирует индексы воспаления и кровоточивости, не устраняет эндотелиальную дисфункцию, даже к концу курсового (10 дней) лазерного воздействия.

5. Комбинированная методика в виде последовательного лазерного освечивания разной длиной (904 и 635 нм) волны полости рта и при накожном воздействии в проекции раны со стороны щеки, проведенная у пациентов в раннем послеоперационном периоде, обеспечивает высокое корригирующее влияние на стоматологические индексы, нивелирует клинические жалобы и боли в ране, эффективно устраняет эндотелиальную дисфункцию по уровням плаз фактора и его рецепторов, снижая риски воспалительных осложнений у оперированных ортогнатических пациентов на 80,5%.

6. По данным отдаленного периода наблюдения отмечено наиболее эффективное восстановление костных структур и регенерация мягких тканей в зоне проведения операции у пациентов, получивших комбинированный спектр лазерного излучения (904 нм и 635 нм), что подтверждается методами лучевого контроля и лабораторно-функциональными показателями.

Практические рекомендации

1. При отсутствии противопоказаний для применения лазерной терапии, ортогнатическим пациентам в 1-й день после операции на фоне базовой терапии, целесообразно проводить воздействие комбинированным лазерным излучением красного спектра (l=635 нм) на вестибулярно-оральную поверхность десневых тканей в зоне операции и импульсного излучения инфракрасного спектра (l=904 нм) накожно в проекционных зонах операции верхней/нижней челюстей для коррекции боли в ране, устранения коллатерального отека и эндотелиальной дисфункции и с целью повышения репаративного потенциала и устранения воспалительных осложнений.

2. На амбулаторном этапе восстановительного лечения, вплоть до 6-го месяца отдаленного периода наблюдения, у оперированных ортогнатических пациентов, рекомендуется выполнять мониторинговый контроль клинико-стоматологического статуса, индексных стоматологических показателей, маркеров эндотелиального функционирования с целью предупреждения формирования поздних воспалительных осложнений и прогрессирования эндотелиальной дисфункции.

3. При организационных затруднениях выполнения комбинированной лазерной терапии после операции рекомендуется применять импульсное лазерное излучение инфракрасного спектра (l=904 нм) накожно в проекционных зонах операции верхней/нижней челюстей с целью улучшения геморегуляции, регенераторного потенциала и предупреждения прогрессирования эндотельной дисфункции.

4. При организационных затруднениях выполнения комбинированной лазерной терапии после операции и для снижения боли в ране, устранения коллатерального отека, для улучшения геморегуляции и снижения доз

обезболивающих лекарственных средств, рекомендуется применять лазерную терапию красного спектра (l=635 нм), непосредственно на вестибулярно-оральную поверхности десневых тканей и в зоне операции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспектива дальнейшей разработки темы основана на совершенствовании лазерных технологий с разной длиной с целью улучшения санационных характеристик полости рта у ортогнатических пациентов и повышение у них показателей локального иммунитета.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

PWS – оптическая плотность энергии

ВЗП – воспалительные заболевания пародонта

PMA, PI – пародонтальные индексы

КрЛТ– красный спектр лазерного излучения

VEGE-A–сосудисто-эндотелиальный фактор

ИКЛТ–инфракрасное лазерное излучение

НИЛИ–низкоинтенсивное лазерное излучение

VEGE-R1; R2–рецепторы сосудисто-эндотелиального фактора

L –длина волны лазерного излучения

УЗДГ – ультразвуковое исследование

ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав

ГМЦР – гемомикроциркуляторное русло

ИГ – индекс гигиены

ИИСП – интегративный индекс самооценки пародонта

КПИ – комплексный периодонтальный индекс

КПУ– индекс КПУ зубов – сумма кариозных (К),

Запломбированных (П) и удалений вследствие осложнений кариеса (У) зубов у одного обследованного

ПК – пародонтальный карман

РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЭОМ – электроодонтометрия

СЭФ – сосудистое эндотелиальное функционирование

Ig – иммуноглобулин

PI– пародонтальный индекс A. Russel (1956)

SBI – индекс кровоточивости десневой борозды

sIgA – секреторный иммуноглобулин А

M±m – среднее значение показателя и средняя ошибка

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

ЛТ – лазерная терапия

НИЛИ – низкоинтенсивная инфракрасная лазерная терапия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аджиев, Э.К. Влияние переменного магнитного поля на микроциркуляторное русло и процессы остеоинтеграции после дентальной имплантации: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Аджиев Эльдар Камильевич. - Москва, 2011. - 21 с.

2. Амирханян, А.Н. Лазерная терапия в стоматологии / А.Н. Амирханян, С.В. Москвин // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2010. - № 1. - С. 32 - 45.

3. Амхадова, М.А. Особенности исследования микроциркуляции пародонта при выраженной атрофии костной ткани челюстей / М.А. Амхадова, Н.М. Мустафаев, В.Е. Толмачев // Рост. стомат. журнал. - 2012. - № 6(1). - С. 32 - 34.

4. Архипов, А.В. Стоматологическая реабилитация пациентов с применением дентальных имплантатов в эстетически значимой зоне / А.В. Архипов // Стоматология. - 2013. - № 1. - С. 63 - 65.

5. Ахмедов, Г.Д. Антиоксидантная терапия инфекционно-воспалительных осложнений хирургических осложнений в полости рта / Г.Д. Ахмедов, Т.В. Царёва // Стоматология. - 2012. - № 4. - С. 36 - 37.

6. Баграмов, Р.И. Лазеры в стоматологии, челюстно-лицевой и реконструктивно-пластической хирургии / Р.И. Баграмов, М.Т. Александров, Ю.Ю. Сергеев. - М: Техносфера, 2020. - 650 с.

7. Базикян, Э.А. Клиническое применение низкоинтенсивного лазерного излучения при дентальной имплантации / Э.А. Базикян, А.Ф. Бизяев, Д.Р. Манукян // М. Стоматология. - 2001. - С. 350 - 351.

8. Безверхов, Ю.Н. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона в ауторезонансном режиме на состояние локального кровотока у больных с ранними и поздними периимплантитами / Ю.Н. Безверхов // Новые технологии в физиотерапии. - Москва. - 2002. - С. 47 – 49.

9. Безверхов, Ю.Н. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона в ауторезонансном режиме для повышения эффективности лечения больных с ранними и поздними периимплантитами / Ю.Н. Безверхов, Н.Б. Корчажкина, В.Н. Олесова // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. - 2003. - № 4. - С. 15 - 17.

10. Буляков, Р.Т. Опыт применения аквакинетического метода для лечения периимплантита / Р.Т. Буляков, О.А. Гуляева, Т.С. Чемикосова // Проблемы стоматологии. - 2012. - № 4. - С. 24 - 28.

11. Бургонский, В.Г. Возможности использования лазерных технологий с целью лечения и профилактики на пародонтологическом и хирургическом приеме. Лазеры в медицине. Институт стоматологии НМАПО им. П.Л. Шупика / В.Г. Бургонский // Издательство «Современная стоматология». - 2018. – 533 с.

12. Бычков, А.И. Электромагнитостимуляция процессов регенерации при дентальной имплантации: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.21 / Бычков Алексей Игоревич. – Москва, 2005. – 186 с.

13. Ванцян, А.В. Комплексная иммунопрофилактика осложнений при дентальной имплантации с использованием ультразвука: автореф. дис … канд. мед. наук: 14.00.21 / Ванцян Армен Ваникович. - Москва, 2008. - 141 с.

14. Варшавский, А.И. Сосудистое русло пульпы зуба при пародонтите / А.И. Варшавский // Новые технологии в стоматологии: Мат. XIV Междунар. конф. челюстно–лицевых хирургов и стоматологов. – СПб., 2009. –. 44.

15. Взаимосвязь окислительного карбонилирования белков и лизосомального протеолиза плазмы в условиях экспериментального моделирования ишемии и ишемии-реперфузии / Р.Е. Калинин, Ю.В. Абаленихина, А.С. Пшенников [и др.] // Наука молодых. – 2017. - № 3. - С. 338 - 351.

16. Влияние импульсного низкоинтенсивного лазерного излучения красного (635 нм) и инфракрасного (904 нм) спектров на мезенхимальные стволовые клетки человека in vitro / С.В. Москвин, П.В. Михаулов, И.А.

Тихомирова [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 2014. - № 6(2). С. 40 - 47.

17. Возможности лазерной допплеровской флоуметрии в оценке состояния микрогемолимфоциркуляции / В.В. Дремин, И.О. Козлов, Е.А. Жеребцов [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. - 16(4). - С. 42 - 49.

18. Воспалительные заболевания пародонта в полиамидном континууме, интерактивный подход к лечению / И.А. Горбачева, А.Ю. Орехова, Ю.А. Сычева [и др.]. - Спринт. - СПб, 2012. – 140 с.

19. Гажва, С.И. Качество жизни пациентов с заболеваниями полости рта / С.И. Гажва, Ю.В. Гажва, Р.С. Гулуев // Современные проблемы науки и образования. Электронный научный журнал. - 2012. - № 4. - 21 с.

20. Гараев, З.И. Снижение риска развития осложнений дентальной имплантации / З.И. Гараев, Р.А. Джавадов, Х.Б. Насибов // Современная стоматология. - 2014. - №2. - С. 74 - 76.

21. Гаража, С.Н. Влияние фотодинамической и лазерной терапии на цитохимические показатели активности нейтрофильных гранулоцитов при лечении хронического гингивита / С.Н. Гаража, Е.Н. Гришилова, К.Ю. Демина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 1(150). – С. 34 – 37.

22. Гендерные особенности реологических свойств в крови (вязкость плазмы, агрегация и деформационные свойства эритроцитов) у больных с хроническим генерализованным пародонтитом / А.В. Казанцев, Д.Е. Сустенков, Е.В. Андронов, [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. - Т.10, № 3. – С. 58 - 61.

23. Герасименко, М.Ю. Основные особенности и отличия технологического процесса физиотерапии в медицинской реабилитации / М.Ю. Герасименко // Вестник восстановительной медицины. - 2013. - № 5. - С. 9 - 14.

24. Гомазков, О.А. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов / О.А. Гомазков // Успехи физиолог. наук. – 2000. – Т. 31, № 4. – С. 48 – 61.

25. Григорьев-Фридман, С.Н. Новый взгляд на физические квантовые свойства фотонова / С.Н. Григорьев-Фридман // Автоматизация. Современные технологии. - 2020. - Т. 74, №10. - С. 448 - 458.

26. Грудянов, А.И. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко. - М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 96 с.

27. Гулюк, А.Г. Роль оксида азота в патогенезе заболеваний челюстно-лицевой области / А.Г. Гулюк, А.В. Желнин, В.В. Любый // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014 - №5. - С. 45 - 50.

28. Даутов, Х.Р. Профилактика и лечение инфекционно-воспалительных осложнений после дентальной имплантации: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Даутов Хасен Раисович. - Москва, 2015. - 22 с.

29. Демина, К.Ю. Влияние фотодинамической терапии на гемодинамику в тканях пародонта при лечении хронического генерализованного пародонтита / К.Ю. Демина, Е.Н. Гришилова, А.Н. Бражникова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10(6). – С. 1094 – 1097.

30. Ермолов, С.Ю. Методы оценки эндотелиальной дисфункции. Rational Pharmacotherapy in Cardiology / С.Ю. Ермолов, А.В. Шабров, А.Л. Добкес // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. - №2(6). – 40 с.

31. Зеленский, В.А. Роль VEGF-A в развитии воспалительных стоматологических осложнений / В.А. Зеленский, Н.Г. Куликова, А.Б. Оверченко // Вестник Северного Кавказа. – 2017. - №1. – 15 с.

32. Золотарев, В.М. Архитектоника и оптические свойства дентина и эмали зуба / Золотарев В.М., В.Н. Грисимов // Оптика и спектр. – 2001. - Т. 90, №5 - С. 838 – 845.

33. Иванов, А.С. Руководство по лазеротерапии стоматологических заболеваний / А.С. Иванов. – СПб: СпецЛит. - 2014.

34. Иванов, Д.Ю. Магнитопунктура в профилактике и восстановительном лечении осложнений после экстракции зубов и дентальной имплантации. автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.51 / Иванов Дмитрий Юрьевич. - Москва, 2009. - 23 с.

35. Иванов, С.Ю. Гигиена полости рта при стоматологической имплантации / С.Ю. Иванов, Э.М. Кузьмина, Э.А. Базикян. - Изд-во НГМА. - Н. Новгород, 2005. - 40 с.

36. Изменение микроциркуляции слизистой оболочки полости рта и нарушение региональной гемодинамики у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью / Ю.П. Сычева, Д.А. Попов, И.А. Горбачева [и др.]. - Сб. СПбгмед. Ин-т им. Акад. И.П. Павлова. - 2016. Т. 23, № 3. – С. 60 - 63.

37. Ипполитов, Ю.А. Использование компьютерных технологий для анализа ошибок и осложнений дентальной имплантации / Ю.А. Ипполитов, И.Ю. Петров, А.И. Петров // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. - 2014. – № 1(1). – С. 8 - 18.

38. Исследование воздействия ионизирующего излучения на ткани методом лазерной флуоресцентной спектроскопии in vivo / И.А. Гусева, П.А. Куликова, О.А. Быченков [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2016. - № 44(2). - С. 165 - 171.

39. Исследование эндотелийзависимых колебаний кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека / И.В. Тихонова, А.В. Танканаг, Н.И. Косякова [и др.] // Росс. физиол. ж. И. М. Сеченова. – 2006. № 92(12). - 1429 – 1435.

40. Камалян, А.В. Анализ профессиональных ошибок и осложнений при стоматологической имплантации с целью повышения ее эффективности /

А. В. Камалян, Г.А. Пашинян, Э.А. Базикян // Проблемы экспертизы в медицине. - 2006. - № 4. - С. 35 - 39.

41. Караков, К.Г. Оценка эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степеней тяжести путем применения антибактериальной лазерной фотодинамической терапии / К.Г. Караков, Э.Э. Хачатурян, О.А. Соловьева // Актуальные вопросы современной медицины: сборник научных трудов по итогам межвузовской ежегодной заочной научно-практической конференции с международным участием. – Екатеринбург, 2014. – С. 226 - 230.

42. Ким, М.И. Воспалительные заболевания пародонта как проявления системы дисфункции эндотелия / М.И. Ким // Крымский терап. журн. - 2012. - № 2. – С. 660 - 663.

43. Киринчук, В.Ф. Микроциркуляторные нарушения у больных хроническим генерализованным пародонтитом и их коррекция методом КВЧ-терапии / В.Ф. Киринчук, А.В. Лепилин, И.П. Апальков, Н.Л. Ерохина // Бюллетень сиб. Мед. – 2003. - № 2(1). – С. 99 - 103.

44. Клиническое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов и активатора плазминогена урокиназного типа при раке молочной железы / О.И. Костылева, Л.К. Овчинникова, В.Д. Ермилова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2014. – № 8. – С. 38 – 46.

45. Аверьянов, С.В. Оценка микрогемоциркуляции в периимплантатных тканях после дентальной имплантации у пациентов с сопутствующей патологией пародонта / С.В Аверьянов, О.А. Гуляева, Б.А. Якупов // Dental Forum. - 2022. - № 4(86). - С. 107 – 108.

46. Колесов, О.Ю. Оптимизация лечения воспалительных осложнений имплантации / О.Ю. Колесов, Т.В. Колесова, В.Н. Наумов // Здоровье и образование в XXI веке. - 2012. - Т 14, № 3. - С. 236 - 237.

47. Корепанов, В.И. Лазерная терапия в стоматологии / В.И. Корепанов // М. Российский стоматологический журнал. - 2000. - № 2(1). – С. 37 – 38.

48. Коркушко, О.В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты, проблемы / О.В. Коркушко // Кровообращение и гемостаз. - 2003. № 2(1). С 4 - 15.

49. Королева, Т.Н. Применение биосинхронизированной лазерной терапии при дентальной имплантации: дис. … канд. мед. наук: 14.00.51 / Королева Татьяна Николаевна - Москва, 2009. - 127 с.

50. Коррекция окислительного стресса в комплексной терапии пациентов с одонтогенными флегмонами / М.Ш. Мустафаев, З.Ф. Хараева, О.М. Гендугова [и др.] // Новые технологии в стоматологии и имплантологии. Труды X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. -2010. - С. 106 - 110.

51. Корчагина, А.А. Роль рецепторов VEGFR в неопластическом ангиогенезе и перспективы терапии опухолей мозга / А.А. Корчагина, С.А. Шеин, О.И. Гурина, В.П. Чехонин // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 2013. – № 11. – С. 104 – 114.

52. Корчажкина, Н.Б. Методы физиотерапии в дентальной имплантологии: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.00.51 / Корчажкина Наталья Борисовна. - Москва, 2002. – 39 с.

53. Корчажкина, Н.Б. Широкополосная электромагнитная терапия - современный метод профилактики послеоперационных осложнений у больных после дентальной имплантации / Н.Б. Корчажкина, А.М. Панин, И.А. Шиманко // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2014. - № 4. - С. 19 - 22.

54. Кочемасова, Т.В. Межклеточные молекулы адгезии ICAM-1 (CD54) и ICAM-3 (CD50) у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией / Т.В. Кочемасова // Российский биотерапевтический журнал. - 2003. - Т. 1, № 3. С 22 – 26.

55. Кречина, Е.К. Сравнительная оценка воздействия на микроциркуляцию низкоинтенсивного импульсного и непрерывного лазерного излучения красного и инфракрасного диапазонов спектра в комплексной терапии хронического пародонтита \ Е.К. Кречина, В.В Маслова., А.В. Шидова, С.В. Москвин // Лазерная медицина. - 2009. - Т. 13, № 2. – С. 22–26.

56. Крупаткин, А.И. Проблема адаптации и колебательные процессы в микроциркуляторном русле / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров // Физиол. человека. – 2016. - Т. 42, № 4. – 69 с.

57. Куликов, В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов / В.П. Куликов. - М.: Видар. - 2015. – 45 с.

58. Куликова, Н.Г. Оценка эффективности фармако-физиотерапевтического лечение катарального гингивита по результатам состояния иммунитета полости рта у женщин в раннем послеродовом периоде / Н.Г. Куликова, В.А. Зеленский, А.С. Ткаченко // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 4. - С. 417 – 421.

59. Куликова, Н.Г. Комплексная физиотерапевтическая коррекция стоматологической патологии у женщин в раннем послеродовом периоде / Н.Г. Куликова, А.С. Ткаченко // Физиотерапевт. - 2015. - № 5. - С. 45 - 48.

60. Куликова, Н.Г. Комплексная физиотерапевтическая коррекция стоматологической патологии / Н.Г. Куликова, Т. Чхеидзе, А.С. Ткаченко // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. -2022. - № 2(1). – С. 23 - 28.

61. Куликова, Н.Г. Эффекты превентивной лазерной терапии при стоматологических аномалиях развития у детей с ортогнатической патологией / Н.Г. Куликова // Лазерная медицина. - 2011. - № 2(1). – С. 37 - 40.

62. Куликова, Н.Г. Лазерная иммунокоррекция в детской ортодонтии / Н.Г. Куликова, В.А. Зеленский, А.Б. Оверченко // Мат. Всерос. научного форума по восст. мед., лечебной физ-ре, курорт., спорт. мед. и физиотерапии «РеаСпоМед 2008». – Москва, 2008. – 153 с.

63. Кучумова, Е.Д. Особенности микроциркуляции пародонта и пульпы зуба / Е.Д. Кучумова, Т.Б. Ткаченко // Методы исследования микроциркуляции в клинике: мат. научно-практич. конф. – СПб., 2001. – С. 33 – 36.

64. Лабис, В.В. Роль бактериального фактора и иммунной системы в процессе репаративного остеогенеза при дентальной имплантации / В.В. Лабис, Э.Р. Базикян, И.Г. Козлов // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). - 2013. - № 3. - С. 1 - 18.

65. Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / под ред. А.И. Крупаткина. - Руководство для врачей. ОАО" Издательство Медицина", 2005. – 256 с.

66. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М.Пер Сесик, с англ. В.П. Леонова. - М.: Практическая Медицина, 2011. - 480 с.

67. Лепилин, А.В. Обоснование применения физиотерапии после операции дентальной имплантации / А.В. Лепилин, Ю.М. Райгородский, Н.Л. Ерокина // Пародонтология. - 2010. - № 2. - С. 6264.

68. Либцис, В.С. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в режиме постоянно меняющейся частоты для профилактики осложнений после непосредственной имплантации: дисс. … канд. мед. наук: 14.00.51 / Либцис Виталий Семенович. - Москва, 2005. - 93 с.

69. Логинова, Н.К. Лазерная допплерография пульпы зуба. Новая медицинская технология / Н.К. Логинова, С.Н. Ермолаев, В.В. Сидоров // Функциональная диагностика. – 2008. – Т. 57, № 33. – С. 69 - 78.

70. Лямина, С.В. Диагностически значимые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных молодого возраста с артериальной гипертонией / С.В. Лямина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2007. - Т. 6, № 3(23). - С. 59 – 65.

71. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю.С. Мельникова, Т.П. Макарова //

Казанский медицинский журнал. - 2015. - № 4. - С. 659 - 665.

72. Митин, Н.Е. Реабилитационные мероприятия, проводимые после ортогнатической хирургии у больных стоматологического профиля / Н.Е. Митин, Т.В. Царькова, М.И. Гришин // сб.: Актуальные вопросы медицины: взгляд молодого специалиста. ФГБО УВО Рязанского гос. мед. ун-та им. Акад. И.П. Павлова. - 2016. – С. 115 - 117.

73. Митронин, А.В. Критерии современной экспертной оценки качества эстетических работ в стоматологии / А.В. Митронин, С.Ю. Гришин: под ред. д.м.н., проф. О.О. Янушевича // Монография «Реконструктивные технологии в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». – М. – Липецк – Воронеж, 2014. – С. 137 - 144.

74. Михалева, Л.И. Ультраструктарная характеристика состояния микроциркуляционного русла десны при хроническом генерализованном пародонтите / Л.И. Михалева // Архив патологии. - 2002. - № 2(1). – С. 45 - 48.

75. Михальченко, Д. В. Внутренний интерфейс дентального имплантата как очаг хронической инфекции / Д. В. Михальченко // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2015. - Т. 10, № 3(39). - С. 307 - 309.

76. Мищенко, И.С. Обмен цитокинов у больных генерализованным пародонтитом / И.С. Мищенко // Современная стоматология. - 2004. - № 1(1). – С. 73 - 75.

77. Молекулы адгезии и клеточно–цитокиновый комплекс в ремоделировании сосудов приартериальной гипертонии с метаболическими факторами риска / Л.Р. Искандарова, Э.Г. Муталова, Э.Р. Смакаева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 5(73). – С. 14 – 20.

78. Молотков, О.В. Микроциркуляция и функция эндотелия: теоритические основы, принципы диагностики нарушений, значение для клинической практики: научно-методическое пособие / под редакцией проф. О.В. Молоткова, О.В. Халепо. - Смоленск, 2015 г.

79. Мориц, А. Лечение зубодесневых карманов полупроводниковым лазером / А. Мориц // Журнал о применении стоматологических лазеров. – 2017. - № 2(1). - С. 34 - 37.

80. Моррисон, В.В. Дисфункция эндотелия при синдроме полиорганной недостаточности у больных с термической травмой / В.В. Моррисон, А.Ю. Божедомов // Регион. кровообр. и микроцирк. – 2013. - Т. 12, № 2(46). – С. 43 – 48.

81. Москвин, С.В. Эффективность лазерной терапии / С.В. Москвин. - «Издательство «Триада». - 2014. – 895 с.

82. Москвин, С.В. Влияние импульсного низкоинтенсивного лазерного излучения красного (635 нм) и инфракрасного (904 нм) спектров на мезенхимальные стволовые клетки человека in vitro / С.В. Москвин, Д.Ю. Ключников, Е.В. Антипов, С.Е. Волчков // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. - 2014. - № 6(2). – С. 40 - 47.

83. Муравьев, А.В. Микроциркуляция и гемореология: точки взаимодействия / А.В. Муравьев, П.В. Михаулов, И.А. Тихомирова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 2(62). - С. 90 - 100.

84. Мустафаев, М.Ш. Особенности системного и локального медиаторного ответа у пациентов с различным количеством дентальных имплантатов / М.Ш. Мустафаев, З.Ф. Хараева, Ф.М. Мустафаева // Известия КБГУ. - 2015. - Т. 5, № 4. - С. 99 - 101.

85. Нарушения функциональной активности тромбоцитов как фактор патогенеза и диагностический критерий у больных с воспалительными заболеваниями пародонта и методы их коррекции / В.Ф. Киричук, Н.В. Булкина, С.В. Парфенова [и др.]. - Саратов, 2011.

86. Наумов, А.В. Дисфункция эндотелия сосудов и гемодинамические нарушения в парадонте у молодых людей с никотиновой зависимостью / А.В. Наумов, В.А. Вышиванюк, А.П. Верткин // Кард. терап. и профил. – 2012. - № 11(2). - С. 70 – 75.

87. Нечаева, Н.К. Клинико-рентгенологическая диагностика хирургических осложнений дентальной имплантации: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.14 / Нечаева Наталья Константиновна. - Москва, 2010. - 25 с.

88. Николаева, Е.Н. Алгоритм диагностики и прогнозирования возможных осложнений внутрикостной имплантации зубов у пациентов с хроническим пародонтитом на основании мониторинга микробиологических и иммуногенетических параметров / Е.Н. Николаева, М.В. Козлова, Е.В. Ипполитов // Стоматология. - 2011. - № 6. - С. 47 - 49.

89. Оптимизация методов лечения пародонтита легкой и средней степени тяжести с использованием ФДТ и лазерной деконтаминации пародонтальных карманов / С.И. Гажва, С.О. Шматова, Т.П. Горячева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 17 – 18.

90. Орехова, Л.Ю. Применение ультразвуковой допплерографии при оценке эффективности пародонтологического лечения пациентов с сахарным диабетом / Л.Ю. Орехова, А.А. Бармашева, Р.С. Мусаева. - Сборник научных трудов «Методы исследования микроциркуляции в клинике» под ред. проф. Н.Н. Петрищева. – СПб.: Минимакс. – 2014. – С. 160 - 168.

91. Основы дентальной имплантологии: учебное пособие / под ред. А.С. Иванова. - 2011. – 63 с.

92. Определение гемомикроциркуляции в тканях пародонта с использованием методов лазерной и ультразвуковой допплерографии: новая медицинская технология / К. Кречина [и др.]. - ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Росмедтехнологий, – М.: 2008. – 18 с.

93. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции / Г.А. Романовская, Е.В. Акатова, Г.Н. Гороховская [и др.] // Фарматека. – 2005. - № 9. – С. 31 - 37.

94. Петрищев, Н.Н. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / Н.Н. Петрищев. - СПб.: ИИЦВМА, 2007. – 185 с.

95. Петрищев, Н.Н Способ определения реактивности сосудов микроциркуляторного русла и вазомоторной функции эндотелия с использованием высокочастотной допплерографии / Н.Н. Петрищев, Е.Ю. Васина, Н.В. Корнеев, М.А. Заславская. - Медицинская технология - СПб.: Минимакс, 2009. – 20 с.

96. Пономаренко Г.Н. Национальное руководство по восстановительной медицине. – Санкт-Петербург, 2022. - 824 с.

97. Походенько-Чудакова, И.О. Лазеропунктура в профилактике периимплантита / И.О. Походенько-Чудакова, Ю.В. Карсюк // Вестник проблем биологии и медицины. - 2014. - Т. 2, № 2. - С. 94 - 97.

98. Применение данных компьютерной томографии в диагностике и лечении пациентов с аномалиями зубочелюстной системы, сопровождающимися сужением верхней челюсти / Г.С. Гордина, А.В.Глушко, И.А. Клипа [и др.] // Медицинская визуализация. - 2014. - № 3. - С. 104 - 113.

99. Применение методиэнцсфальной модуляции в комплексе тераиептических и профилактических мероприятий при дентальной имплантации у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 Типа / Л.В. Юмашев, Л.С. Утюж, Г.Г. Кузьминов [и др.] // Клиническая стоматология. - 2018. - № 1(85). - С. 39 - 43.

100. Проблема воспаления в периимплантатных тканях и факторы, влияющие на его течение (обзор литературы) / Д.В. Михальченко, А.Т. Яковлев, Е.Ю. Бадрак [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2015. - № 4(48). - С. 15 - 18.

101. Райгородский, Ю.М. Форетические свойства физических полей и приборы для оптимальной физиотерапии в урологии, стоматологии, офтальмологии / Ю.М. Райгородский, В.Н. Лясников, Ю.В. Серянов, А.В. Лепилин. - Саратов, 2000. - 213 с.

102. Рашиди, Ф.Р. Лечение периимплантитов с использованием низкоинтенсивного лазерного света: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.21 / Рашиди Фуад. Р. Воронеж, 2009. -21 с.

103. Резник, Ю.Б. Дисфункция эндотелия сосудов и ее роль в развитии и прогрессировании генерализованного пародонтита / Ю.Б. Резник // Вестник проблем биологической медицины. – 2014. - Т. 2, № 2(1). - 108 с.

104. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза / В.П. Чехонин, С.А. Шеин, А.А. Корчагина [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 2012. – № 2. – С. 23 – 33.

105. Ртищев, С.Н. Применение фотофореза холисала для профилактики послеоперационных осложнений после дентальной имплантации: дис. … канд. мед. наук: 14.00.51 / Ртищев Сергей Николаевич. - Москва, 2009. - 116 с.

106. Семенников, В.И. Лечение и профилактика воспалительных осложнений при дентальной имплантации / В.И. Семенников, Ю.В. Тейтельбаум, А.В. Пантелеев // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. - 2011. - № 4. - 98 с.

107. Сидельников, П.В. Использование гигиенических комплексов на основе наносорбентов для профилактики осложнений дентальной имплантации / П.В. Сидельников, В.С. Скибицкий // Современная стоматология. - 2015. - Т. 76, № 2. – 100 с.

108. Смирнова, Т.Н. Компьютерная капилляроскопия в диагностике микроциркуляторных нарушений при воспалительных заболеваниях пародонта / Т.Н. Смирнова // Стоматология. – 2017. - Т. 96, № 3. - 73 с.

109. Соболева, С.Е. Профилактика осложнений при зубной имплантации с использованием метода магнито-лазерной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Соболева Светлана Евгеньевна. - Москва. - 2002. – 24 с.

110. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в регуляции развития и функционирования головного мозга: новые молекулы — мишени для фармакотерапии / В.В. Рославцева, А.Б. Салмина, С.В. Прокопенко [и др.] // Биомедицинская химия. – 2016. - № 26(2). - С. 124 - 133.

111. Сравнительная оценка воздействия на микроциркуляцию низкоинтенсивного импульсного и непрерывного лазерного излучения

красного и инфракрасного диапазонов спектра в комплексной терапии хронического пародонтита / Е.К. Кречина, В.В. Маслова, А.В. Шидова [и др.] // Лазерная медицина. – 2009. - № 13(2). С. – 22 – 26.

112. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия / И.В. Бабушкина, А.С. Сергеева, Ю.И. Пивоваров [и др.] // Кардиология. - 2015. - № 2. - С. 82 - 86.

113. Структуры, обеспечивающие регуляцию кровотока в сосудах микроциркуляторного русла. Возможности компьютерной томографии у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы до хирургического лечения / Г.Г. Аминова, И.Е. Куприянов, Г.С. Гордина [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2016. - № 3(1). - С. 143 - 148.

114. Сучков, И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы) / И.А. Сучков // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. - 2012. - № 4. - С. 151 – 157.

115. Титов, В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий–зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин. Артериолы мышечного типа как перистальтические насосы / В.Н. Титов // Успехи соврем. биологии. – 2010. –Т. 130, №. 3. – С. 237 – 57.

116. Титов, В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилата-ции. Функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе / В.Н. Титов // Биохимия. – 2009. – №. 2. – С. 3 – 16.

117. Токмакова, С.И. Оценка общесоматической патологии на микроциркуляцию тканей пародонта у лиц старшей возрастной группы / С.И. Токмакова, Л.В. Чудова, Е.А. Кириенкова // Стоматология. - 2016 – Т. 95, № 6(2). – С. 39 – 40.

118. Феоктистова, К.Е. Современные физиотерапевтические методы лечения в стоматологии / К.Е. Феоктистова // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. - 2016. - № 8(2). - С. 182 - 186.

119. Фотодинамическая терапия: теория и практика / Л.С Круглова, Э.М. Дзыбова, Е.С. Понич [и др.] // Физиотерапевт. - 2015. - № 1. - С. 56 - 60.

120. Широков, В.Ю. Изменения адгезивных свойств эндотелия сосудистой стенки у больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести в динамике лечения / В.Ю. Широков, О.Ю. Жданова, Т.В. Говорунова // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т. 22, № 4. – С. 79 - 83.

121. Широков, В.Ю. Корреляционные взаимосвязи адгезивных свойств эндотелия сосудистой стенки и локальных нарушений кровотока в тканях пародонта в динамике лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием физиотерапии / В.Ю. Широков, О.Ю. Жданова, Т.В. Говорунова. - «Проблемы современной медицины: актуальные вопросы» сборник научных трудов по итогам II международной научно-практической конференции. – Красноярск, 2015. – С. 142 - 144.

122. Широков, В.Ю. Половые различия изменений функций эндотелия сосудистой стенки при хроническом генерализованном пародонтите легкой степени тяжести / В.Ю. Широков, А.С. Данилов, О.Ю. Жданова // Пародонтология. – 2013. – Т. 2, № 67. – С. 40 - 45.

123. Шумахер, Г.И. Дисфункция эндотелия у больных с циркуляторной энцефалопатией. / Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, М.А. Хорева. - Инсульт, Спецвыпуск. Тезисы докладов II Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». – СПб, 2007. – С. 223 – 224.

124. Шустов, М.А. Физиотерапия в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / М.А. Шустов, В.А. Шустова. - СПб.: СпецЛит, 2019.

125. Эффективность ФДТ в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Е.К. Кречина, Н.В. Ефремова, Ф.К. Мустафина [и др.] // Клиническая стоматология. – 2016. –Т. 78, № 2. – С. 34 – 37.

126. VEGF, эндостатин и TNF–бета в сыворотке крови больных нейроэндокринными опухолями органов брюшной полости / Н.Е.

Кушлинский, М.И. Давыдов, Е.А. Смирнова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2009. – № 6. – С. 21 – 24.

127. A systematic review of guided tissue regeneration for periodontal infrabony defects / I. Needleman, R. Tucker, E. Giedrys-Leeper [et al.] // J Periodontal Res. – 2002. - Vol. 37, № 5. – P. 380 – 388.

128. Adawi, A. Disruption of the CD40-CD401 system prevents an oxygen-induced distress syndrome / A. Adawi, Y. Zhang, R. Baggs // Am.J. Pathol. - 2008.- Vol. 152. - P. 651 - 657.

129. Adhesion molecules, metalloproteinases and endothelial dysfunction in essential hypertension / M. Larrousse [et al.] // Journal of Hypertension. – 2004. – Vol. 22, № 2. – P. 191 – 192.

130. Afuvape, A.O. Role of the angiogenic VEGF molecule in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / A.O. Afuvape, S. Kyriakidis, E.M. Paleologue // Histopathology. - 2022. № 3. – P. 961 - 972.

131. Aird, W.C. Endothelium as an organ system / W.C. Aird // Crit. Care Med. - 2004. – Vol. 32, № 5. – P. 271 – 279.

132. Aird, W.C. Endothelium in health and disease / W.C. Aird // Pharmacol Rep. – 2008. – Vol. 60, №. 1. – P. 139 – 143.

133. Aird, W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium I. Structure, function, and mechanisms / W.C. Aird // Circulation research. – 2007. – Vol. 100, №. 2. – P. 158 – 173.

134. Akcay, A. Mediators of inflammation in acute kidney injury / A. Akcay, Q. Nguyen, C.L. Edelstein // Mediators of inflammation. – 2010. – Vol. 2009. – P. 1370 - 1372.

135. Allison, R.R. Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms, Clin / R.R. Allison, K. Moghissi // Endosc. – 2013. - Vol. 46. –24 p.

136. Alon, R. Cells on the run: shear–regulated integrin activation in leukocyte rolling and arrest on endothelial cells / R. Alon, K. Ley // Current opinion in cell biolo. - 2016. - Vol. 11. - P. 450 - 458.

137. Alvarez-Aznar, A. VEGF receptor tyrosine kinases: key regulators of vascular function / A. Alvarez-Aznar, K. Gaengel, L. Muhl // Current Topics in Developmental Biology. - 2017. - Vol. 123. - P. 433 - 482.

138. An antiangiogenic isoform of VEGF-A contributes to impaired vascularization in peripheral artery disease / R. Kikuchi, K. Nakamura, S. MacLauchlan [et al.] // Nature medicine. – 2014. - Vol. 20, № 12. - P. 1464 - 1471.

139. Antipov, E.V. Effect of pulsed low-intensity laser radiation red (635 nm) and infrared (904 nm) spectra on the mesenchymal stem cells in vitro / E.V. Antipov, S.E. Volchkov, O.N. Kiselyova // Issues of resortology, physiotherapy and LFC. - 2019. - № 6(2). - P. 40 - 47.

140. Aoki, A. Current status of clinical laser applications in periodontal therapy / A. Aoki, K. Mizutani, A.A. Takasaki // Gen Dent. – 2008. - Vol. 56, №7. - P 674 – 687.

141. Arany, P.R. Activation of latent TGF-beta1 by lowpower laser in vitro correlates with increased TGF-beta1 levels in laser-enhanced oral wound healing / P.R. Arany, R.S. Nayak // Wound Repair Regen. – 2007. - Vol. 15, № 6. - P 866 – 874.

142. Bayaktaroglu, H.C. Baker Digital design of a surgical guide for placement of definitive implants before orthodontic treatment / H.C. Bayaktaroglu, J.S. Kim, J. Londono // J. Prosthet. Dent. – 2019. – Vol. 1. – P. 29 – 46.

143. Belikov, A.V. Comparative study of the 3μm laser action on different hard tooth tissue samples using free running pulsed Er-doped YAG, YSGG, YAP and YLF lasers / A.V. Belikov, A.V. Erofeev, V.V. Shumilin // Tkachuk Dental Applications of Lasers. – 2019. - Vol. 2080. – P. 60 – 77.

144. Berendsen, A.D. How vascular endothelial growth factor-A (VEGF) regulates differentiation of mesenchymal stem cells / A.D. Berendsen, B.R. Olsen // Journal of histochemistry and cytochemistry. - 2014. - Vol. 1, № 62. - P. 103 - 108.

145. Berry, A.V. Features adhesive endothelial function in various clinical variants of the primary prolapse mitral valve / A.V. Berry, N.N. Smooth, L.N.

Smooth // Cardiovascular therapy and prevention. – 2022. - Vol. 15, № 1. - P 45 - 50.

146. Bischoff, J. Progenitor cells confer plasticity to cardiac valve endothelium / J. Bischoff, E. Aikawa // J. Cardiovasc. Transl. Res. - 2011. - Vol. 4. - P. 710 - 719.

147. Bone repair following bone grafting hydroxyapatite guided bone regeneration andinfra-red laser photobiomodulation: a histological study in a rodent model / Benedichenti A., A.L. Pinheiro, M.E. Martinez Gerbi, F.Jr. de Assis Limeira Lasers [et al.] // Med Sci. – 2019. - Vol. 24, № 2. – P. 234 – 240.

148. Burgers, R. Adhesion of Candida albicans to various dental implant surfaces and the influence of salivary pellicle proteins / R. Burgers, S. Hahnel, T.E. Reichert // Acta Biomater. - 2019. - Vol. 6, № 6. - P. 2307-2313.

149. Chen, J.W. Effect of low level carbon dioxide lazer radiation on biochemical metabolism of rabbit mandibular bone callus / J.W Chen., Y.C. Zhou // Laser Therapy. – 2022. - Vol. 14, № 2. - P 41 – 44.

150. Chifor, R. The evolution of 20 MHZ ultrasonography, computed tomography scans as compared to direct microscopyfor periodontal system assessment / R. Chifor, M Hedesiu, P. Bolfa // Medical Ultrasonography. – 2021. - Vol. 13, № 2. - P 120 – 126.

151. Cobb, C.M. Lasers and the treatment of chronic periodontitis / C.M. Cobb, S.B. Low, D.J. Coluzzi // Dent Clin North Am. - 2010. - Vol. 54, № 1. – P. 35 – 53.

152. Cobb, C.M. Lasers in periodontics: a review of the literature / C.M. Cobb // J Periodontol. – 2006. - Vol. 77, № 4. – P. 545 – 564.

153. Colucci, V. Water flow on erbium: yttrium–aluminum–garnet laser irradiation: effects on dental tissues / V. Colucci // Lasers Med Sci. - 2008. Vol. 48, № 4. - P 937 – 962.

154. Combined effects of noise, vibration and low temperature on thephysiological parameters of labor employers / P.C. Chao, Y.J. Juang, C.J. Chen [et al.] // Kaohsiung J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 29, № 10. – P. 560 – 567.

155. Compositional analysis of heparin/heparan sulfate interacting with fibroblast growth factor. fibroblast growth factor receptor complexes / F. Zhang, Z. Zhang, X. Lin [et al.] // Biochemistry. - 2009. – Vol. 48, № 35. – P. 8379 - 8386.

156. Concurrent structural fat grafting and carbon dioxide laser resurfacing for perioral and lower face rejuvenation / E.R. Ransom, M.B. Antunes, J.D. Bloom [et al.] // J Cosmet Laser Ther. - 2011. - Vol. 13, № 1. – P. 6 - 12.

157. Crataegus special extract WS 1442causes endothelium–dependent relaxation via a redox–sensitive Src–and Akt–dependent activation of endothelial NO-synthase but not via activation of estrogen receptors / E. Chmud, F. Anselm, V.F.M. Socorro, S. Dal–Ros [et al.] // Journal of car-diovascular pharmacology. – 2009. – Vol. 53, № 3. – P. 253 – 260.

158. Cysteine Oxidation of Cu Importer CTR1 Promotes VEGF Signaling and Angiogenesis / A. Das, Y.M. Kim, S.W. Youn [et al.] // Circulation. - 2016. - Vol. 134. - P. 15199-15205.

159. Danilov, A.S. Gender differences of the functional state of vascular endothelium in patient with moderate severity of Chronic generalized periodontitis / A.S. Danilov // Bul. Teth of Medical internet conferences. – 2013. - Vol. 3, № 3. – P. 724 - 726.

160. Das, Neves. Laser photobiomodulation (830 and 660 nm) in mast cells, VEGF, FGF, and CD34 of the musculocutaneous flap in rats submitted to nicotine / Neves Das, G.P. Leite // Marcolino Lasers in Medical Science. - 2017. - Vol. 32, № 2. - P. 335 - 341.

161. Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. -2004. -Vol. 109. - P. 27 - 32.

162. De Oliveira, T.S. Effects of low level laser therapy on attachment, proliferation, and gene expression of VEGF and VEGF receptor 2 of adipocyte-derived mesenchymal stem cells cultivated under nutritional deficiency / T.S. De Oliveira, A.J. Serra, M.T Manchini // Lasers in Medical Science. - 2015. - № 30(1). – P. 217 - 223.

163. De Jesus, J.F. Low-level laser therapy (780 nm) on VEGF modulation at partially injured Achilles tendon / J.F. De Jesus, D.D. Spadacci-Morena, R.N.D. dos Anjos // Photomedicine and Laser Surgery. - 2018. – № 34(8). – P. 331 - 335.

164. Dental implant macro-design features can impact the dynamics of osteointegration / M. Vivan Cardoso, K. Vandamme, A. Chaudhari [et al.] // Clin Implant Dent Relat Res. - 2015. - Vol. 17, № 4. - P. 639 - 645.

165. De Bont, E.S. Formation of new vessels and aberrant transmission of VEGF/VEGFR signals in acute leukemia: does it have significance / E.S. De Bont, V.M. Nephies, S. Rosati // Leuk. Lymphoma. - 2021. № 10. - pp. 2021 - 229.

166. Dias, F.J. Effects of low-level laser irradiation in ultrastructural morphology, and immunoexpression of VEGF and VEGFR-2 of rat masseter muscle / F.J. Dias, J.P. Issa, A.P. Barbosa // Micron. - 2017. - № 43(2-3). - P. 237 - 244.

167. Dholam, KP. Dental implants in irradiated jaws: a literature review / K.P Dholam, S.V. Gurav // J Cancer Res Ther 8 Suppl.l. – 2017. – Vol. 13. – P. 85 - 93.

168. Does Diabetes Induce the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression in Periodontal Tissues? A Systematic Review / G.M Nardi, E. Ferrara, I. Converti [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2020. - Vol. 17, № 8. – 2765 p.

169. Effectiveness, longevity, and complications of facelift by barbed suture insertion / D. Bertossi, G. Botti, A Gualdi [et al.] // Aesthet Surg J. - 2018. Vol. 5(1). - P 293 – 2969.

170. Effects of low level laser therapy on attachment, proliferation, and gene expression of VEGF and VEGF receptor 2 of adipocyte-derived mesenchymal stem cells cultivated under nutritional deficiency / T.S. De Oliveira, A.J. Serra, M.T. Manchini [et al.] // Lasers in Medical Science. - 2015. - Vol. 30, №1. - P. 217 - 223.

171. Effects of low-level laser irradiation in ultrastructural morphology, and immunoexpression of VEGF and VEGFR-2 of rat masseter muscle / F.J. Dias, J.P. Issa, A.P. Barbosa [et al.] // Micron. - 2017. - Vol. 43, № 2. - P. 237 - 244.

172. Effects of radiation therapy on craniofacial and dental implants: a review of the literature / S. Jepsen, S. Ihde, S. Kopp [et al.] // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2019. - Vol. 107. – P. 56 - 65.

173. Elevated concentrations of circulating cytokines and correlations with nerve conduction velocity in human peripheral nerves / D.J. Allison, L.A. Green, D.A. Gabriel [et al.] // Journal of neuroim-munology. - 2014. – Vol. 277, №. 1. – P. 134 – 139.

174. Elevated IL–1βand IL–6 levels in lumbar herniated discs in patients with sciatic pain / P. Andrade, G. Hoogland, M.A. Garcia [et al.] // European Spine Journal. - 2013. – Vol. 22, №. 4. – P. 714 – 720.

175. Endoplasmic reticulum (ER) stress and hypoxia response pathways interact to potentiate hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) transcriptional activity on targets like vascular endothelial growth factor (VEGF) / E.R. Pereira, K. Frudd, W. Awad [et al.] // Journal of Biological Chemistry. - 2014. - Vol. 289, № 6. - P. 3352 - 3364.

176. Erdbruegger, U. Endothelial dysfunction in diabetes / U. Erdbruegger, A. Avogaro // Diabetes care. - 2011. - Vol. 34. - P. 285 - 290.

177. Escudero, Carlos. Фактор роста эндотелия сосудов и неблагоприятный прогноз после ишемического инсульта / Carlos Escudero, Jesenia Acurio, Eduardo López, Andrés Rodríguez // Европейский журнал неврологии. – 2020, № 5.

178. Evaluation of bone repair in the femur of rats submitted to laser therapy in different wavelengths: an image segmentation method of analysis / A. Queiroga, F. Sousa, J. Arajo [et al.] // Laser Physics. – 2008. - Vol. 18, № 9. - P. 1087 – 1091.

179. Factors affecting survival and usefulness of implants placed in vascularized free composite grafts used in post-head and neck cancer reconstruction / M.R. Fenlon, A. Lyons, S. Farrell [et al.] // Clin Implant Dent Relat Res.- 2012. Vol. 14. - P 266 - 272.

180. Fast three-dimensional superimposition of cone beam computed tomography for orthopaedics and orthognathic surgery evaluation / A. Weissheimer,

L.M. Menezes, L. Koerich [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac Surg. – 2015. - Vol. 29. – P. 385 – 390.

181. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H.P. Gerber, J. LeCouter // Nature medicine. - 2013. - Vol. 9, №. 6. - P. 669 - 676.

182. Ferrara, N. Role of vascular endothelial endothelium growth factor in angiogenesis / N. Ferrara, L.P. Gerber // Acta Haematol. - 2019. - № 4. P. 148–156.

183. Five-year clinical and histologic results following treatment of human intrabony defects with an enamel matrix derivative combined with a natural bone mineral / A. Sculean, G.C. Chiantella, N.B. Arweiler [et al.] // Int J Periodontics Restorative Dent. – 2008. - Vol. 28, № 2. – P. 153 – 161.

184. Fornoni, A. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction / A. Fornoni, L. Raij // Current Hypertension Reports. - 2005. – Vol. 7. – P. 88 - 95.

185. Garg, A. Peri-implant disease: the basics / A. Garg // Dent. Implantol. Update. - 2010. - Vol. 21, № 11. - P. 81 - 83.

186. Grunewald, M. VEGF-induced adult neovascularization: recruitment, retention, and role of accessory cells / M. Grunewald // Cell. - 2016. - Vol. 124. - P. 175 - 189.

187. Guangqi, E. Endogenous vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) maintains endothelial cell homeostasis by regulating VEGF receptor-2 transcription / E. Guangqi, Y. Cao, S.J. Bhattacharya // Biol. Chem. – 2012. - Vol. 1, № 2. – P. 3029 – 3041.

188. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects / I.G. Needleman, H.V. Worthington, E. Giedrys-Leeper [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. - Vol. 2. – P. 1720 - 1724.

189. Gustafsson, A. Hyper-reactive mononuclear cells and neutrophils in chronic periodontitis/ A. Gustafsson, H. Ito, B. Asman // J. Clin Periodontol. - 2006. - Vol. 33, № 2.- P. 126 - 129.

190. Harris, R.A. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation / R.A. Harris, S.K. Nishiyama, D.W. Wray // Hypertension. – 2010. - Vol. 55. - P. 1075 – 1085.

191. Harrison, J.S. Dental implants for patients who have had radiation treatment for head and neck cancer / J.S. Harrison, S. Stratemann, S.W. Redding // Spec Care Dentist. – 2008. - Vol. 23. - P. 223 - 229.

192. Heitz-Mayfield Lisa, J.A. The Therapy of Peri- Implantitis: a systematic review / J.A. Heitz-Mayfield Lisa, A. Mombelli // International Journal of Oral and Maxillofacial Implants. - 2014. - Vol. 29. - P. 325 - 345.

193. Heterogenous vasodilator pathways underlie flowmediated dilation in men and women / B.A. Parker, M.E. Augeri A.L. Tschakovsky [et al.] // American journal of physiology. – 2011. - Vol. 301. – P. 1118 - 1126.

194. Hibst, R. Lasers for caries removal and cavity preparation: State of the art and future directions / R. Hibst // J Oral Laser Appl. - 2022. - Vol. 2. - P. 203 - 211.

195. Hinode, D. Influence of smoking on osseointegrated implant failure: a meta-analysis / D. Hinode, S. Tanabe, M. Yokoyama // Clin Oral Implants Res. - 2020. Vol. 17. – P. 471 - 521.

196. Hirase, T. Endothelial dysfunction as a cellular mechanism for vascular failure / T. Hirase // Node Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2012. - Vol. 302, № 3. - P. 499 - 505.

197. Implant survival rates after osteotome-mediated maxillary sinus augmentation: a systematic review / M. Del Fabbro, S. Corbella, T. Weinstein [et al.] // Clin Implant Dent Relat Res. - 2012. - Vol. 14, № 1. - P. 159 - 168.

198. In vivo histological evaluation of a novel ablative fractional resurfacing device / B.M. Hantash, V.P. Bedi, B. Kapadia [et al.] // Lasers Surg Med. – 2007. - Vol. 39, № 2. – P. 96 – 107.

199. Increased shear stress with upregulation of VEGF–A and its receptors and MMP–2, MMP–9, and TIMP–1 in venous stenosis of hemodialysis grafts / S. Misra, A.A. Fu, A. Puggioni [et al.] // American Journal of Physiology–Heart and Circulatory Physiology. – 2008. – Vol. 294, №. 5. – P. 2219 – 2230.

200. Influence of prosthetic parameters on peri-implant bone resorption in the first year of loading: a multi-factoral analysis / M. Hof, B. Pommer, N. Zukic [et al.] // Clin Implant Dent Relat Res. - 2013. - Vol. 17, № 1. - P 183 - 191.

201. Intercellular trogocytosis plays an important role in modulation of immune responses / K.A. Ahmed, M.A. Munegowda, Y. Xie [et al.] // Cell Mol Immunol. – 2008. – Vol. 5, №. 4. – P. 261 – 269.

202. Interventions for replacing missing teeth: hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants / M Esposito, MG Grusovin, Patel [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. - 2018. – Vol. 7, №. 24. – P. 187 – 198.

203. Ishikawa, I. Laser dentistry in periodontics / I. Ishikawa, A. Sculean // In: 1st International workshop of evidence based dentistry on lasers in dentistry. - 2018. - Vol. 145, № 5. - P. 72 - 74.

204. Kang, H.W. Hard tissue ablation with a spray-assisted mid-IR laser, Phys / H.W. Kang // Med. Biol. - 2017. - Vol. 52. - P. 7243 – 7259.

205. Karaman, S. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease / S. Karaman, V.M. Leppänen, K. Alitalo // Development. – 2018. - Vol. 145, № 14.

206. Kawano, Y. The production of VEGF involving MAP kinase activation by low level laser therapy in human granulosa cells / Y. Kawano, Y. Utsunomiya-Kai, K. Kai // Laser Therapy. - 2018. - № 21(4). – P. 269 - 274.

207. Karkainen, M.Ya. Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis / M.Ya. Karkainen, T.V. Petrova // Oncogen. 2020. - №. 49. - С. - 5598 - 5605.

208. Kursifen, Klaus. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization by attracting macrophages / Klaus Kursifen, Lu Chen, Leonardo P. Borges // Journal of Clinical Research.- 2021. - № 7. – С. - 1040 – 1050.

209. Claesson-Welsh, L. VEGF-B, taken into our hearts: the specific effect of VEGF-B in myocardial ischemia / L. Claesson-Welsh // Atherosclerosis, thrombosis and vascular biology. - 2022. - № 9. С. - 1575 - 1576.

210. Kaldwell, R.B. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment prospects / R.B Kaldwell, M. Bartoli, M.A. Behzadian// Metabolic diabetes. Reprinted. - 2020. - № 6. – P. - 442 - 455.

211. Kristinger, Hans U. Crystallization of the receptor-binding domain of vascular endothelial growth factor / Hans U. Kristinger, Yves A. Müller, Léa T. Berlot // Proteins: structure, function and genetics. - 2021. - № 3. - P. 353 - 357.

212. Kreisler, M. Clinical efficacy of semiconductor laser application as an adjunct to conventional scaling and root planning / M. Kreisler, H. Al Haj, B. d'Hoedt // Lasers Surg Med. – 2005. - Vol. 37, № 5. - P. 350 – 355.

213. Lambrechts, D. VEGF at the neurovascular interface: therapeutic consequences for motor neuron disease / D. Lambrechts, P. Karmeliet // Biochem. Biophysics. Acta.- 2017. - № 11-12. – C. 1109 - 1121.

214. Landmesser, U. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? / U. Landmesser, B. Hornig, H. Drexler // Circulation. - 2014. – Vol. 109. – P. 27 - 33.

215. Laser application in non-surgical periodontal therapy: a systematic review / F. Schwarz, A. Aoki, J. Becker [et al.] // J Clin Periodontol. - 2018. - Vol. 35, № 8. - P. 29 - 44.

216. Laser irradiation of bone: III. Long-term healing following treatment by CO2 and Nd: YAG lasers / V.G. Mcdavid, C.M. Cobb, J.W. Rapley [et al.] // J Periodontol. – 2020. - Vol. 72, № 2. – P. 174 – 182.

217. Lawson, C. ICAM–1 signaling in endothelial cells / C. Lawson, S. Wolf // Pharmacological Reports. – 2019. – Vol. 61, №. 1. – P. 22 – 32.

218. Lee, S. Autocrine VEGF signaling is required for vascular homeostasis / S. Lee // Cell. – 2017. – Vol. 130. – P. 691 – 703.

219. Lethal photosensitization, autogenous bone, and e-PTFE membrane for the treatment of peri-implantitis: preliminary results / R. Haas, M. Baron, O. D'ortbudak [et al.] // International Journal of Oral and Maxillofacial Implants. - 2000. - Vol. 15, № 3. – P. 374 - 382.

220. Level and value of circulation endothelial progenitor cells in patients after acute ischemic stroke / H. K. Yip, L.-T. Chang, W. N. Chang [et al.] // Stroke. –2008. –Vol. 39, № 1. – P. 69 - 74.

221. Liddelow, G. Patient-related risk factors for implant therapy / G. Liddelow, I. Klineberg // A critique of pertinent literature. – 2011. - Vol. 56. - P. 417 - 426.

222. Linsen, S.S. Long-term results of endosteal implants following radical oral cancer surgery with and without adjuvant radiation therapy / S.S. Linsen, M. Martini, H. Stark // Clin Implant Dent Relat Res. – 2021. - Vol. 14. - P. 250 - 258.

223. Long-term assessment (5 to 71 months) of endosseous dental implants placed in the augmented maxillary sinus / J.W. Olson, C.D. Dent, H.F. Morris [et al.] // Ann Periodontal. - 2020. - Vol. 5. - P. 152 - 156.

224. Long-term histologic analysis of bone tissue alteration and healing following Er: YAG laser irradiation compared to electrosurgery / T. Yoshino, A. Aoki, S. Oda [et al.] // Journal of Periodontology. - 2019. - Vol. 80, № 1. – P. 82.

225. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β1-blocade treatment / A. Bernjak, P. B. Clarkson, P.V. McClintock [et al.] // Microvasc. Res. – 2018. - Vol. 76. – P. 224 – 232.

226. Low-level laser irradiation (810 nm) withtoluidinblue photosensitizer promotes proliferation and differentiation of human oral fibroblasts evaluated in vitro / S.W. Sirak, F. Entschladen, E.W. Shchetinin [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2015. – Vol. 42, № 17. – P. 327 – 328.

227. Iyomasa, M.M. Zymographic and ultrastructural evaluations after low-level laser irradiation on masseter muscle of HRS / M.M. Iyomasa, E.C. Rizzi, J.C. Leão // J strain mice. Lasers in Medical Science. - 2018. - № 28(3). – P. 777 - 783.

228. Matsumoto, T. Signal transmission through vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors and their role in atherogenesis J. Atherosclerosis / T. Matsumoto, H. Mugishima // Thrombus.- 2016. -№ 3. - C. 130 - 135.

229. Machein, Marcia Regina. The role of VEGF in developmental angiogenesis and in tumor angiogenesis in the brain. Angiogenesis in brain tumors /

Marcia Regina Machein, Karl Heinz Plate // Cancer treatment and research.. – 2020. T. 117. – C. 191 - 218.

230. Maguire, J.J. Vasoconstrictor activity of novel endothelin peptide, ET–1(1 – 31), in human mammary and coronary arteries in vitro. / J.J. Maguire, R.E. Kuc, A.P. Davenport // Br J Pharmacol. - 2020. – Vol. 134, № 6. – P. 1360 – 1366.

231. Maurer, B. Vascular endothelial growth factor aggravates fibrosis and vasculopathy in experimental models of systemic sclerosis / B. Maurer, A. Distler, Y.A. Suliman // Ann. Rheum. Dis. - 2013. - Vol. 10, № 1. – P. 11 – 36.

232. Muller, Yves A. Vascular endothelial growth factor: crystal structure and functional mapping of the kinase domain binding site to the receptor / Yves A. Muller, Bing Lee, Hans W. Christinger, James A. Wells. - Proceedings of the National Academy of Sciences.- 2022. - № 14. C. 7192 – 7197.

233. Muller, Yves A. The crystal structure of vascular endothelial growth factor (VEGF) has been refined to a resolution of 1.93 Å: flexibility in multiple copying and binding to receptors / Yves A. Muller, Hans V. Christinger, Bruce A. Keith Abraham M de Vos // Structure.- 2021. - № 5(10). – C. 1325 - 1338.

234. McNeill, J.R. Role of endothelin in regulation of resistance, fluid–exchange, and capacitance functions of the systemic circulation / J.R. McNeill // Can J Physiol Pharmacol. - 2013. – Vol. 81, № 6. – P. 522 – 532.

235. Morier C. Effect of decontamination methods on different implant surfaces during surgical periimplantitis treatment. A systematic review / C. Morier, B. Mertens, E. Raux, V. Orti // Clinical Oral Implants Research. - 2016. - Vol. 27, № 13. – 481p.

236. Mombelli, A. The epidemiology of peri-implantitis / A.Mombelli, N.Muller, N.Cionca // Clin Oral Implants Res. -2012. - Vol. 23, № 6. - P. 67 - 76.

237. Muñoz-Espín, D. Cellular senescence: From physiology to pathology / D. Muñoz-Espín, M. Serrano // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2014. Vol. 15. – P. 482 – 496.

238. Murray, A.K. “Tissue ablation-rate measurements with a long-pulsed, fibre-deliverable 308 nm excimer laser” / A.K. Murray // Lasers Med. Sci. - 2014. - Vol. 19. - P. 127 - 138.

239. Navarro, Cue llar C. Oral rehabilitation with osseointegrated implants in oncologic patients / Cue llar C. Navarro // J Oral Maxillofac Surg. – 2019. - Vol. 67. - P. 2485 - 2496.

240. Neagoe, P.E. Vascular endothelial growth factor (VEGF)–A165–induced prostacyclin synthesis requires the activation of VEGF receptor–1 and –2 heterodimer / P.E. Neagoe, C. Lemieux, M.G. Sirois // J. Biol. Chem. – 2015. – Vol. 280, № 11. – P. 9904 – 9912.

241. Oral mucosa response to laser patterned microcoagulation (LPM) treatment / G.E. Romanos, N.D. Gladkova, F.I. Feldchtein [et al.] // An animal study. Lasers Med Sci. - 2013. - Vol. 28, № 1. - P. 25 - 31.

242. Oltmanns, Kerstin M. Острая гипоксия снижает концентрацию VEGF в плазме крови у здоровых людей / Kerstin M. Oltmanns, Hartmut Gehring, Sebastian Rudolf, Bernd Schultes // Американский журнал физиологии. Эндокринология и метаболизм. - 2020. - № 3. – P. 434 – 439.

243. Patan, Sybill. Vasculogenesis and angiogenesis. Angiogenesis in brain tumors / Sybill Patan // Cancer treatment and research. – 2020. – T. 117. - P. 3 - 32. Palmer, Biff F. Oxygen Perception and Metabolic Homeostasis / Biff F. Palmer, Deborah J. Clegg // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2017. - № 1-2. – P. 51 - 57.

244. Penarrocha – Diago, M.A. Influence of implant neck design and implant-abutment connection type on peri-implant health. Radiological study / M.A. Penarrocha - Diago, A.J. Flichy- Fernandez, R. Alonso – Gonzalez // Clin Oral Implants Res. - 2013. - Vol. 24. - P. 1192 - 1200.

245. Petrak, O. Biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with endocrine and essential hypertension / O. Petrak // Physiol. Res. – 2006. – Vol. 55. – P. 597 – 602.

246. Pober, J.S. Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death / J.S. Pober, W. Min, J.R. Bradley // Annual Review of Pathological Mechanical Disease. – 2009. – Vol. 4. – P. 71 – 95.

247. Porphyromonas gingivalis infection and prothrombotic effects in human aortic smooth muscle cells / G.A. Roth, K. Aumayr, Giacona M.B. [et al.] // Thromb Res. - 2019. - Vol. 123, № 5. - P. 780 - 784.

248. Preissig, J. Current laser resurfacing technologies: a review that delves beneath the surface / J. Preissig, K. Hamilton, R. Markus // Semin Plast Surg. – 2021. - Vol. 26, № 3. – P. 109 – 116.

249. Prosthodontic rehabilitation of oral function in head-neck cancer patients with dental implants placed simultaneously during ablative tumour surgery: an assessment of treatment outcomes and quality of life / P.J. Schoen, G.M. Raghoebar, J. Bouma [et al.] // Int J Oral Maxillofac Surg. – 2018. - Vol. 37. - P. 8 - 16.

250. Pufe, T. Влияние биомеханических параметров на экспрессию VEGF и эндостатина в костно-суставной системе / T. Pufe, B. Kurz, W. Petersen // Ann. Anat. - 2016. - № 5-6. – P. 461 - 472.

251. Prudius, A. Prevention of early complications of dental implantation at persons with inflammatory diseases of a periodont / A. Prudius // Modern science - Moderni veda. - 2015. - Vol. 5, № 2. – P. 126 – 130.

252. Ramesh, K.V. Endothelial dysfunction: many ways to correct – trends that promise / K.V. Ramesh, K.A. Shenoy // Indian Journal of Pharmacology. – 2013. – Vol. 35. – P. 73 – 82.

253. Reginato, E. Immune response after photodynamic therapy increases anti-cancer and anti-bacterial ects, World J. / E. Reginato, P. Wolf, M.R. Hamblin // Immunol. – 2014. - Vol. 4. – P. 1–11.

254. Regulation of endothelial cell adhesion molecule expression by mast cells, macrophages, and neutrophils / J. Zhang, P. Alcaide, L. Liu [et al.] // PloS one. – 2019. – Vol. 6, № 1. – P. 14525.

255. Rehabilitation of patients with total mandible defects / M.V. Loktionova, A.G. Zhakhbarov, B.G. Yumashev [et al.] // The USA Journal of Applied Sciences. - 2016. - Vol. 2. - P. 10 - 12.

256. Reigada, R. Electroporation of heterogeneous lipid membranes, Biochim / R. Reigada // Biophys Acta - Biomembr. – 2014. - Vol. 1838. – P. 814 – 821.

257. Reitsma, S. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization / S. Reitsma, D.W. Slaaf, H. Vink [et al.] // Pflugers. Apch. – 2017. - Vol. 454, № 3. - P 345 – 359.

258. Relations of C–reactive protein and obesity to the prevalence and the odds of reporting low back pain / M.S. Briggs, D.L. Givens, L.C. Schmitt [et al.] // Archives of physical medicine and rehabilitation. - 2019. – Vol. 94, №. 4. – P. 745 – 752.

259. Results of 5-year follow-up study in patients with peripheral artery disease treated with PL-VEGF165 for intermittent claudication / R. Deev, I. Plaksa, I. Bozo [et al.] // Ther Adv Cardiovasc Dis. - 2018. - Vol. 12, № 9. - P. 237 - 246.

260. Ritty Jeba, E. Natural Antioxidants in Dentistry - Review Article/ E. Ritty Jeba, T. Saravanan, B. Balasubramanian // International Journal of Dental Sciences and Research. - 2015. - Vol. 3, №. 1. - P. 20 - 23.

261. Ribatti, D. Решающая роль фактора проницаемости сосудов фактора роста эндотелия сосудов в ангиогенезе: исторический обзор / D. Ribatti // Бр. Дж. Гематол. - 2015. - № 3. – С. 303 – 309.

262. Rodrigues, P.H. Porphyromonas gingivalis strainspecific interactions with human coronary artery endothelial cells: a comparativestudy / P.H. Rodrigues, L. Reyes, A.S. Chadda // PLoS One. – 2021. - Vol. 7, № 12. – P. 526 - 536.

263. Roos-Jansaker, A.M. Treatment of periimplant infections: a literature review / A.M. Roos-Jansaker, S. Renvert, J: Egelberg // J Clin Periodontal. - 2020 - Vol. 30. - P. 467 - 485.

264. Rogers, L.S. Depolymerized hyaluronan induces vascular endothelial growth factor, a negative regulator of epithelial transformation into mesenchyma

during development / L.S. Rogers, S. Lalani, K.M. Hardy, H. Xiang // Circ. Res. - 2020. - № 6. - P. 583 -589.

265. Rumalla, V.K. Cytokines, growth factors, and plastic surgery / V.K. Rumalla, G.L. Borah // Plast Reconstr Surg. - 2021. - Vol. 108, № 3. - P. 719 - 733.

266. Salinas, T.J. Clinical evaluation of implants in radiated fibula flaps / T.J. Salinas, V.P. Desa, A. Katsnelson, M. // Miloro. J Oral Maxillofac Surg. - 2020. - Vol. 68. - P. 524 - 529.

267. Salmon, A.H. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability / A.H. Salmon, S.C. Satchell // J. Pathol. – 2019. - Vol. 226, № 4. - P. 562 – 574.

268. Sanchez-Siles, M. Incidens of peri-implantitis and oral quality of life in patients rehabilitated with implants with different neck designs: A 10-year retrospective study / M. Sanchez-Siles, D. Munoz-Camara, N. Salazar-Sanchez // Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery. - 2021. - Vol. 43. - P. 2168 - 2174.

269. Self-perception of the facial profile: An aid in treatment planning for orthognathic surgery / R.N. Bullen, Y. Kook, K. Kim [et al.] // Oral Maxillofac Surg. – 2014. - Vol. 72, № 4. - P. 773 – 788.

270. Serbin, J. Femtosecond lasers as novel tool in dental surgery / J. Serbin // Appl. Surface Science. – 2020. – Vol. 197. – P. 737 – 740.

271. Sebeuares, S. A variant of VEGF-A splicing, defective in binding heparan sulfate and neuropilin-1, demonstrates weakened signal transmission through VEGFR-2 / S. Sebeuares, M. Pirenne, L. Cariolato, S. Arn // Cellular and molecular Life Sciences. - 2019. - № 17. – С. 2067 - 2077.

272. Shao, E.H. Rebound increase in vascular endothelial growth factor (VEGF) levels: case report / E.H. Shao // Reactions. - 2017. – Vol. 1654. - P. 74 - 83.

273. Simons, M. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signaling / M. Simons, E. Gordon, L. ClaessonWelsh // Nature Reviews Molecular Cell Biology. - 2016. – Vol. 17, № 10. - P. 611 - 625.

274. Smith, A.J. Exploiting the Bioactive Properties of the Dentin-Pulp Complex in Regenerative Endodontics / A.J. Smith, H.F. Duncan, A. Diogenes // Journal of Endodontics. – 2016. – Vol. 42, № 1. – P. 47 – 56.

275. Starke, R.D. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis / R.D. Starke, F. Ferraro, K.E. Paschalaki // Blood. – 2011. – Vol. 117, № 3. – P. 1071 – 1080.

276. Strassl, M. Novel perspectives of ultra-short laser pulses in dentistry / M. Strassl. -Vienna University of Technology, 2004.

277. Stratman, A.N. Endothelial cell–pericyte interactions stimulate basement membrane matrix assembly: influence on vascular tube remodeling, maturation, and stabilization / A.N. Stratman, G.E. Davis // Microscopy and Microanalysis. – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 68 – 80.

278. Strietzel, F.P. Impact of platform switching on marginal peri mplant bone-level changes. A systematic review and meta-analysis / F. P. Strietzel, K. Neumann, M. Hertel // Clin Oral Implants Res. - 2015. - Vol. 26. – P. 342 - 358.

279. Storkebaum, E. VEGF: once considered as a specific angiogenic factor, now it participates in neuroprotection / E. Storkebaum, D. Lambrechts, P. Carmeliet // Bioanalyses. - 2020. - № 9. – P. 943 - 954.Synergism of matrix stiffness and vascular endothelial growth factor on mesenchymal stem cells for vascular endothelial regeneration / K. Wingate, M. Floren, Y. Tan [et al.] // Tissue Engineering Part A. – 2014. – Vol. 20, № 17. – P. 2503 – 2512.

280. Tang, E. Photobiomodulation and implants: implications for dentistry / E. Tang, P. Arany // J. Periodontal Implant Sci. - 2013. - Vol. 43. - P. 262 - 268.

281. Tang, E.H.C. Prostanoids and reactive oxygen species: team players in endothelium–dependent contractions / E.H.C. Tang, P.M. Vanhoutte // Pharmacology & therapeutics. – 2009. – Vol. 122, №. 2. – P. 140 – 149.

282. Terman, Bruce I. Identification of KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor / Bruce I. Terman, Maureen Daguerre-Vermazen, Miguel E. Carrion, Dragan Dimitrov // Reports on biochemical and biophysical studies.- 2018. - № 3. – С. 1579 - 1586.

283. The association between periodontitis and systematic health: an averview / S.L. Shangase, C.U. Vohangi, S. Hasam-Essa [et al.] // SADY. – 2013. - Vol. 68. – P. 810 - 812.

284. The clinical relevance of orthognathic surgery on quality of life / C. Murphy, G. Kearns, D. Sleeman [et al.] // Int J Oral Maxillofac Surg. – 2011. - Vol. 40, № 9. – P. 926 – 930.

285. The effect of cigarette smoking and native bone height on dental implants placed immediately in sinuses grafted by hydraulic condensation / T.H. Lin, L. Chen, J. Cha [et al.] // Periodontics Restorative Dent. - 2012. - Vol. 32. - P. 255 - 261.

286. The effect of smoking on survival and bone loss of implants with a fluoride-modified surface: a 2-year retrospective analysis of 1106 implants placed in daily practice / S. Vervaeke, B. Collaert, S. Vandeweghe [et al.] // Clin Oral Implants Res. – 2012. - Vol. 23. – P. 758 - 766.

287. The influence of mesodiencefalic modulation on the course of postoperative period and osseointegration quality in case of intraosseus dental implantation / A. V. Yumashev, A. S. Utyuzh, I. R. Volchkova [et al.] // Indian Journal of Science and Technology. - 2016. - Vol. 42, № 9. - P. 104 - 107.

288. Todea, D.M. Laser applications in conservative dentistry / D.M. Todea // TMJ. - 2004. - Vol. 54, № 4.

289. Tong, JP Contribution of VEGF and PEDF to Vascular Wall Angiogenesis: The Need for Balanced Manifestations. Tong, Yu.F. Yao // Clinic. Biochemistry. - 2016. - № 3. – P. 267 - 276.

290. Transcriptional activation of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) in myeloid cells promotes angiogenesis through VEGF and S100A8 / G.O. Ahn, J. Seita, B.J. Hong [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciencesю - 2014. – Vol. 111, № 7. - P. 2698 - 2703.

291. Treatment of periodontitis and endothelial function / M.S. Tonetti, F. D'Aiuto, L. Nibali [et al.] // N Engl J Med. - 2017. - Vol. 356, № 9. - P. 911 - 920.

292. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart

failure: on antioxidant effects / R. Belardinelli, M. Solenghi, L. Volpe [et al.] // Eur. Heart J. –

2020. – Vol. 28. – P. 1102 – 1108.

293. Trouillon, R. Angiogenin induces nitric oxide synthesis in endothelial cells through PI–3 and Akt kinases / R. Trouillon, D.K. Kang, H. Park // Biochemistry. – 2020. – Vol. 49, № 15. – P. 3282 – 3288.

294. Tumor necrosis factor–α, interleukin–1β, and interleukin–6 in the cerebrospinal fluid of patients with cervical myelopathy and lumbar radiculopathy / H. Nagashima, Y. Morio, K. Yamane [et al.] // European Spine Journal. - 2019. – Vol. 18, №. 12. – P. 1946 – 1950.

295. Wang Jay, Fu H. Bone marrow mononuclear cell transplantation promotes therapeutic angiogenesis by enhancing regulation of the VEGF-VEGFR2 signaling pathway in a model of vascular dementia in rats. / Fu H. Wang Jay, Wang M. Jiang S.Y.L., V.L. Han, J. Wang // Brain res.– 2022. – C. 171 - 180.

296. Van Gils, J.M. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases / J.M. van Gils, J.J. Zwaginga, P.L. Hordijk // Journal of leukocyte biology. – 2009. – Vol. 85, №. 2. – P. 195 – 204.

297. Vandeweghe, S. The effect of smoking on early bone remodeling on surface modified Southern ImplantsH / S. Vandeweghe, H. De Bruyn // Clin Implant Dent Relat Res. – 2011. - Vol. 13. – P. 206 - 214.

298. Vascular endothelial growth factor synergistically enhances induction of E-selectin by TNF-α. Arterioscler. Thromb. Vasc / A.K. Stannard, R. Khurana, I.M. Evans [et al.] // Biol. - 2007. - Vol. 27, № 1. - P. 494 - 502.

299. Verdugo, F. Long-term stable periodontal regeneration by means of autologous bone grafting in patients with severe periodontitis / F. Verdugo, A. D'addona // Int J Periodontics Restorative Dent. – 2012. - Vol. 32, № 2. – P. 157 – 164.

300. Vita, J.A. Endothelial function / J.A. Vita // Circulation. - 2011. - Vol. 124, № 25. – P. 906 - 912.

301. Wang, X. In vivo study of the healing processes that occur in the jaws of rabbits following perforation by an Er, Cr:YSGG laser / X. Wang, C. Zhang, K. Matsumoto / Lasers Med Sci. – 2005. - Vol. 20. № 1. – P. 21 – 27.

302. Weber, K.T. Serum levels of the proinflammatory cytokine interleukin–6 vary based on diagnoses in individuals with lumbar intervertebral disc diseases / K.T. Weber, D.O. Alipui, C.P. Sison [et al.] //Arthritis research & therapy. - 2016. – Vol. 18, №. 1. – P. 1 – 14.

303. Yadlapati, M. Characterization of a Vascular Endothelial Growth Factor–loaded Bioresorbable Delivery System for Pulp Regeneration / M. Yadlapati, C. Biguetti, F. Cavalla // Journal of Endodontics. – 2017. – Vol. 43, № 1. – P. 77 – 83.

304. Yang, Y.J. Endothelial–derived tissue factor pathway inhibition regulates arterial thrombosis but is not required for development of hemostasis / Y.J. Yang, G.Y. Lee // Blood. – 2010. – Vol. 116, № 10. – P. 1787 – 1794.

305. Yarmukhamedov, B. Review on prediction of results of dental implantation at apatients with the accompanying pathology / B. Yarmukhamedov // European Science Review. - 2016. - Vol. 9. - P. 155 - 156.

306. Yoshiba, K. Histological observations in amputated dental pulp capped with a-tricalcium phosphate containing calcium hydroxide / K. Yoshiba, N. Yoshiba, M. Iwaku // Endod. Dent. Traumatol. – 2010. – Vol. 10. - P. 113 – 120.

307. Yuji, M. “Delivery of femtosecond pulses by flexible hollow fibers” / M. Yuji // J. Applied Physics. – 2002. - Vol. 91, № 2. – P. 887 - 889.

308. Zhang, C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction / C. Zhang // Basic research in cardiology. –2008. – Vol. 103, №. 5. – P. 398 – 406.

309. Jiang, Chao. Progesterone alters the expression of VEGF and BDNF and promotes neurogenesis after ischemic stroke / Chao Jiang, Fangfang Zuo, Wang Yuejuan, Hong Lu // Molecular Neuroscience. - 2017. - № 1. – C. 571 – 581.

310. Zan, L. The temporal profile of Src, SSeCKS and angiogenic factors after focal cerebral ischemia: correlations with angiogenesis and cerebral edema / L. Zan, H. Wu, J. Jiang, S. Zhao // Neurochem. - 2021. - № 8. – C. 872 - 879.

311. Zan, L. Src regulates angiogenic factors and vascular permeability after focal ischemia-reperfusion of the brain / L. Zan, H. Zhang, W. Xi, H. Wu // Neurology. – 2022. – C. 118 - 128.

312. Zhao, N. Role of alternative splicing of VEGF A in the development of atherosclerosis / N. Zhao, J. Zhang // Aging (Albany NY). – 2018. - Vol. 10, № 10. – P. 2695 - 2708.

313. Zymographic and ultrastructural evaluations after low-level laser irradiation on masseter muscle of HRS. J strain mice / M.M. Iyomasa, E.C. Rizzi, J. C. Leão [et al.] // Lasers in Medical Science. – 2018. - Vol. 28, № 3. – P. 777 - 783.

Приложение 1

Технологическая карта «Восстановительное лечение пациента после ортогнатической операции» (для врача-физиотерапевта, врача стоматолога-хирурга)

Продолжительность лечения 10 дней

ЛПУ	**Хирургическое отделение стоматологической клиники**			**Дневной стационар или поликлиника**		
Дни наблюдения	1 день	2 день	3-день	4-5 день	6-7 день	8-10 дни
Леч. врач	**врач-хирург стоматолог**			Осмотр, снятие швов		
Осмотр врача-физиотерапевта	+ЛТ	+ЛТ	+ЛТ	+ЛТ до 10 процедур		
ЛТ	по 1 процедуре ежедневно			по 1 процедуре ежедневно или через день		
Параметры до и после операции						
Параметры исследования	**Параметры осмотра и анамнеза**			**Критерии отбора для ЛТ**		
Стоматологические индексы Общий анализ крови, мочи, свертывающая картина крови Лучевая диагностика КТ Оценка сосудисто-эндотелиальной функции	1.Анамнез жизни 2. Данные осмотра врача-хирурга, врача-анестизиолога до/после операции и ЛТ 3.Данные осмотра врача-терапевта для оценки сопутствующих заболеваний 4. Анализ жалоб до/после операции перед проведением ЛТ (кровоточивость, нарушение чувствительности тканей,			1.Непереносимость ЛТ 2.Проблемы высокой кровоточивости 3. Отказ от лазерной терапии 4. Не выволнение протокола лечения		

	нарушение жевания, глотания, др.) 5.Оценка интенсивности боли (Bodily Pain - BP) до/после операции и ЛТ	
Оценка качества жизни по субьективным жалобам		
Оценка параметров непосредственных результатов после ЛТ		
Оценка болевого синдрома (анкетирование)	Карта оценки боли, ВАШ	
Оценка кровоточивости	Индекс резистентности и кровоточивости Пурсело	
Оценка регенераторного индексса	Индекс по Мюхлеманн	
Оценка параметров отдаленных результатов после ЛТ через 6 месяцев		
1.Оценка жалоб и визуальных параметров восстановления в дентально-пародонтальных тканях 2.Оценка стоматологических индексов	1.Оценка регенераторного индекса по параметрам лучевых методов	1.Оценка КЖ через 6 месяцев после ЛТ по субъективным жалобам и ВАШ 2. Оценка КЖ через 6 месяцев после ЛТ по сосудисто-эндотелиальной функции, суммарному (Total/Global/Overall Score) и общему состоянию здоровья (General Health - GH);
Средства лечения в ранем послеоперационном периоде		

1.Базисная обезболивающая медикаментозная терапия 2. Рациональный двигательный режим 3. Рациональная щадящая диета 3. Санационные мероприятия для полости рта		
Физиотерапия		
Физиотерапия в виде монофактора 904 нм	Физиотерапия в виде монофактора 635 нм	Физиотерапия в виде комбинации 904 и 635 нм
Повторный осмотр		
Контроль ные точки	**Параметры оценка**	**Задачи**
1. 1-й день лечения	1.Осмотр дентально-пародонтальных тканей. 2.Оценка болевого синдрома по ВАШ 3.Оценка стоматологических индексов (резисттентности Пурселло, кровоточивости по Мюхлеманн)	Принятие решения о применении обезболивающих препаратов, противовоспалительной терапии, санации полости, выборе методики лазерной терапии
2. 2-5 дни лечения	1.Осмотр дентально-пародонтальных тканей. 2.Оценка болевого синдрома по ВАШ 3. Оценка субъективных жалоб	Проведение процедур ЛТ
3. 10-й день лечения	1.Оценка данных лучевой диагностики и КТ	Решение впроса о повторных курсах ЛТ
Эффективность лечения		
Индикаторы эффективности	**Индикаторы качества клинического состояния**	
1. Начало лечения на 1 день после	1. Уменьшение боли к концу 1-го	

операции 2. Использование монофактора 904 нм при противопоказаниях к красному спектру лазерного излучения 3. Использование монофактора 635 нм при противопоказаниях к инфракрасному спектру лазерного излучения 4. Использование комбинированной (904 и 635 нм) ЛТ при отсутствии пртивопоказаний	дня после операции 2. Снижение кровоточивости к концу 1-го дня после операции 3. Ранне устранение функций жевания, глотания, др. 4.Положительная визуальная оценка послеоперационной раны и раннее снятие швов