

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

На правах рукописи

МУРАДОВ
Гаджимурад Магомедович

ФОТОБИОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В РАННЕЙ
РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ СЕПТОПЛАСТИКИ

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор В.И. Попадюк
Научный консультант:
д.м.н., PhD И.В. Кастыро

Москва

2022 г

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. Стрессовые реакции и методы реабилитации после септопластики (обзор литературы).....	10
1.1. Септопластика и стресс.....	10
1.1.1. Значение болевого синдрома при проведении септопластики.	10
1.1.2. Современные представления о патофизиологических механизмах формирования болевого ощущения.	11
1.1.2.1. Медиаторы воспаления и боль.	12
1.1.2.2. Регуляция сердечной деятельности, как показатель степени стресса в условиях ринохирургии.....	14
1.1.2.3. Способы оценки болевого синдрома.	15
1.2. Фотобиомодулирующая терапия в оториноларингологической практике.	18
1.2.1. Интенсивность ФБМТ и клинический эффект.	19
1.2.2. Гистологические изменения при использовании ФБМТ.....	21
1.2.3. Системные эффекты фотобиомодулирующей терапии.	23
1.2.4. Интраназальная фотобиомодулирующая терапия через носовую полость	25
1.2.5. Интраназальная фотобиомодулирующая терапия через полость носа и подслизистую оболочку.	33
1.2.6. Интраназальная фотобиомодулирующая терапия через клиновидную пазуху.....	37

1.2.7. Методы диагностики стрессорных реакций	40
1.2.7.1. Роль ВРС в оценке состояния ВНС.	40
1.2.7.2. Гормоны коры надпочечников, как показатели стресс-ответа..	51
Глава 2. Материалы, пациенты и методы исследования.....	54
2.1. Методика проведения септопластики.....	54
2.2. Методика анестезиологического пособия.	55
2.3. Распределение пациентов по группам.	55
2.4. Оценка вариабельности сердечного ритма.	58
2.5. Оценка острого постоперационного болевого синдрома.	59
2.6. Оценка концентрации кортизола в ротовой жидкости.	60
2.7. Статистическая обработка данных.....	61
Рисунок 2.3. Схема проведения исследования.	62
Глава 3. Эффективность различных схем фотобиомодулирующей терапии в раннем постоперационном периоде у пациентов после септопластики (результаты собственных исследований).	63
3.1. Острый болевой синдром в комплексной реабилитации пациентов после проведения септопластики	64
3.1.1. Оценка острой боли после септопластики по ВАШ	64
3.1.2. Оценка острой боли после септопластики по ЦРШ.....	67
3.1.3. Оценка острой боли после септопластики по ВШМ	69
3.1.4. Оценка острой боли после септопластики по средним значениям шкал.....	70

3.2. Влияние применения различных схем ФБМТ в раннем постоперационном периоде после септопластики на изменения вариабельности сердечного ритма	72
3.3. Изменения концентрации кортизола в ротовой жидкости, как показатель стрессовых реакций после септопластики.....	89
Заключение к главе 3.	91
Глава 4. Обсуждение полученных данных.....	92
4.1. Эффекты фотобиомодуляционной терапии в реабилитации пациентов после септопластики.....	92
4.2. Изменения концентрации кортизола в сыворотке крови при хирургическом стрессе	97
ВЫВОДЫ.....	98
Практические рекомендации	99
Перспективы дальнейшей разработки темы.	100
Список сокращений	100
Список использованной литературы.....	102

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность темы.

Особое положение в оториноларингологии занимает вопрос реабилитации пациентов после септопластики, куда включаются качественное анестезиологическое пособие, анальгетическая терапия, применение местных лекарственных средств. К примеру, ранее было продемонстрировано, что септопластика сама по себе (Kastyro I.V. et al., 2020), а также при некачественном анестезиологическом пособии провоцирует развитие дистресс синдрома – дисбаланс вегетативной нервной системы, выраженный болевой синдром и нарушение качества жизни в раннем послеоперационном периоде, что подтверждается изменениями variability сердечного ритма (Popadyuk V.I. et al., 2016).

Для уменьшения проявления побочных явлений после септопластики таких, как боль, отек тканей, воспаление, экхимоз и др. В последнее время все чаще применяется фотобиостимуляция (Karimi S. et al., 2020), которая улучшает и ускоряет репарацию тканей, а, следовательно, и заживление хирургической раны. Эти эффекты фотобиостимуляции основаны на улучшении внутриклеточного метаболизма кальция и ускорения синтеза аденозинтрифосфата в митохондриях (Su-chonwanit P. et al., 2018; Alegre-Sánchez A. et al., 2018). Фотобиомодуляционная терапия, является формой световой терапии. При ФБМТ используются неионизирующие источники света, такие как лазеры или светоизлучающие диоды (светодиоды) с длиной волны 0,6–1 мкм и мощностью менее 500 мВт на диод (Zein R. et al., 2018), чтобы вызвать фотохимическую реакцию, которая приводит к увеличению синтеза АТФ в митохондриях, передачи сигнала в биологических мембранах и клетках, синтеза ДНК, пролиферации клеток, дифференцировке и модуляции про- и противовоспалительных медиаторов, приводящих к уменьшению боли и воспаления Costa M.S. et al., 2010; Santos F.T. et al., 2019; Musstaf R.A. et al., 2019). ФБМТ широко используется для лечения

различных заболеваний – диабетические язвы, заболевания крови, костно-мышечные осложнения, ишемическая болезнь сердца, а также с целью заживления ран, снижения боли и воспаления, восстановления и регенерации тканей (Chung H. et al., 2012; Arany P.R. et al., 2014).

Обзор литературы показывает, что после септопластики ФБМТ применяется интраназально уже после удаления тампонов, либо сразу в случае наложения сплинтов (Naik K., 2016). При этом практически отсутствуют данные, где проведена оценка эффективности ФБМТ при воздействии во время тампонады в первые двое суток после септопластики. Изложенное выше обуславливает проведение исследования, направленного на поиск оптимальных методов реабилитации пациентов и обоснование применения ФБМТ в раннем постоперационном периоде после септопластики.

Цель исследования: изучить влияние фотобиомодулирующей терапии на развитие стрессорных реакций у пациентов в раннем постоперационном периоде после проведения септопластики.

Задачи исследования:

1. Разработать схемы применения фотобиомодулирующей терапии у пациентов после проведения септопластики в раннем постоперационном периоде.
2. Изучить выраженность болевого синдрома у пациентов после проведения септопластики на фоне применения различных методов реабилитации.
3. Выявить степень развития стрессорных реакций в зависимости от метода реабилитации пациентов в раннем постоперационном периоде при применении различных схем ФБМТ на основании оценки вариабельности сердечного ритма.

4. Оценить концентрацию кортизола в слюне пациентов в раннем постоперационном периоде на фоне применения ФБМТ после проведения септопластики.

Научная новизна исследования

1. Впервые разработана оптимальная схема применения ФБМТ для реабилитации пациентов в раннем периоде после проведения септопластики;
2. На основании оценки вариабельности сердечного ритма впервые показана степень стрессовых реакций у пациентов после септопластики с применением различных схем ФБМТ;
3. Впервые продемонстрирована зависимость развития острого постоперационного болевого синдрома от метода послеоперационной реабилитации пациентов, которым была проведена септопластика.

Внедрение результатов исследования.

Результаты настоящего исследования внедрены в учебный процесс кафедры оториноларингологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Полученные результаты применяются при хирургическом лечении и реабилитации пациентов с патологией полости носа и околоносовых пазух ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №67 имени Л.А. Ворохобова», ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана», ООО «Многопрофильный медицинский центр «МЕДПРАЙМ».

Теоритическая и практическая значимость.

Разработана схема применения фотобиомодулирующей терапии у пациентов после проведения септопластики. Показано, что ее применение в сочетании с общей анестезией, согласно концепции мультимодальной анальгезии, снижает интенсивность стрессовых реакций, уравнивает баланс вегетативной нервной системы, минимизирует интенсивность острого

постоперационного болевого синдрома, снижает активность эндокринной системы (снижается концентрация кортизола в ротовой жидкости) в ответ на хирургическое повреждение.

Положения, выносимые на защиту.

1. Использование фотобиомодулирующей терапии минимизирует выраженность стрессорных реакций организма в ответ на хирургическое повреждение перегородки носа при септопластике;
2. Фотобиомодуляция в течение первых 2-х постоперационных суток способствует снижению интенсивности острого постоперационного болевого синдрома;
3. ФБМТ, снижая интенсивность острых воспалительных реакций, снижает активность симпатической нервной системы и уровень кортизола в ротовой жидкости, что свидетельствует о снижении активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Апробация работы

Материалы исследования были представлены докладами и обсуждались на научно-практических конференциях различного уровня:

IX Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (май 2021, Москва), XX съезде оториноларингологов России (сентябрь 2021, Москва), X Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (май 2022, Москва), XIX Симпозиуме «Эколого-физиологические проблемы адаптации» (июль 2022, Казань).

Апробация работы проведена на заседании кафедры оториноларингологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ 30.08.2022 года, протокол №1.

По материалам диссертации опубликованы 6 научных работ, из которых 3 работы в международных базах цитирования WoS и SCOPUS и 3 работы в научных изданиях, включенных ВАК Министерства науки и

высшего образования Российской Федерации в перечень изданий, рекомендуемых для публикации основных научных результатов диссертации и список РУДН.

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Диссертация изложена на 130 страницах, содержит 17 рисунков, 14 таблиц. Список используемой литературы содержит 265 источников, в том числе 231- иностранные источники.

Глава 1. Стрессовые реакции и методы реабилитации после септопластики (обзор литературы).

1.1. Септопластика и стресс.

1.1.1. Значение болевого синдрома при проведении септопластики.

«Боль — генерализованная реакция всего организма, характеризуется активацией метаболических процессов, напряжением эндокринной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем до стрессового уровня» (Шухов В.С., 1990).

Минимизация острого болевого синдрома и предотвращение его перехода в хроническую форму у пациентов в послеоперационном периоде представляет область особого внимания в клинической практике, учитывая постоянный рост хирургических вмешательств в оториноларингологии (Пивоваров С.А., 2005).

Послеоперационный острый болевой синдром предшествует началу хронизации процесса и его превращению в хронический болевой синдром, формирование которого способствует и сопутствует острому периоду дистресса и депрессивному состоянию (Vickers E.R. et al., 2006).

По различным оценкам специалистов, от 32% до 76% пациентов, перенесших плановые и экстренные хирургические вмешательства, страдают от послеоперационного болевого синдрома (Pyati S., Gan T.J., 2007). Опрос пациентов показал, что интенсивность болевого синдрома является средней и высокой в 55% случаев, а 18% пациентов отметили, что интенсивность пережитой боли превысило ожидаемую (Svensson I. et al., 2001). По данным O. H. G. Wilder-Smith et al., до 44% хирургических пациентов жаловались на умеренную послеоперационную боль, а 24% пациентов вообще не испытывали достаточного облегчения своего состояния (Wilder-Smith O. H. G. et al., 2006).

Важность постоперационной аналгезии и сопутствующих методов послеоперационной реабилитации после ринологических хирургических вмешательств очевидна в свете увеличивающейся хронизации острого послеоперационного болевого синдрома в послеоперационном периоде как в условиях стационара, так после рутинной амбулаторной ринопластики (Mattila K. et al., 2005).

Зачастую отсутствует оценка качества острого болевого синдрома в первые послеоперационные дни. К примеру, при исследовании данного вопроса в клиниках Копенгагена не было обнаружено в протоколах ведения пациентов достоверной информации о структуре боли в течение первых трех дней после операции у 55% пациентов в 1-й день, у 71% – на 2-й день и у 84% – на 3-й день (Mathiesen O. et al., 2012).

Согласно данным L.G. Patrocínio, около 52% пациентов после проведения септопластики под местной анестезией испытывали в раннем послеоперационном периоде сильную боль в области носа и околоносовых пазух (Patrocínio L. G., 2007).

Таким образом, вопросы комплексной оценки болевого синдрома и его правильного купирования в различных областях медицинских знаний являются важными и актуальными по сей день.

1.1.2. Современные представления о патофизиологических механизмах формирования болевого ощущения.

Морфологическим субстратом для проведения болевого импульса от раздражаемого ноцицептора являются А β миелинизированные (для механо- и терморцепторов) и С немиелинизированные (для хеморцепторов) нервные волокна. К головному мозгу болевой импульс передается при помощи двух восходящих путей – специфического и неспецифического. Неоспиноталамический путь является специфическим и представлен А β -волокнами. По нему проводится эпикритическая боль, медиаторами для его

нервных волокон служат глутаминовая кислота, а участвуют в механизмах восприятия и оценки боли AMPA, NMDA, каинатные и метаботропные рецепторы. Палеоспиноталамический путь является неспецифическим и он проводит по С-волоконкам протопатическую боль. Его медиаторами являются глутамат и пептиды (тахикинины (субстанция Р, нейрокинин А), кальцитонингенсвязанный пептид, и холецистокинин). Хотя и принято считать, что в головном мозге нет определенных центров боли, полагается, что так называемый «сенсорный коллектор» находится в таламусе, в сенсомоторных областях коры больших полушарий боль локализуется, а в коре лобных долей возникают эмоциональные переживания (Pavlin D.J. et al., 2005).

1.1.2.1. Медиаторы воспаления и боль.

Хирургическая альтерация тканей провоцирует активацию ноцицепторов и выделение целого ряда различных классов медиаторов воспаления и боли, играющих ведущую роль в формировании болевой импульсации – так называемый «хирургический стресс-ответ», под которым, как правило, понимается совокупность патофизиологических изменений, спровоцированных метаболическими (активация симпатической нервной системы, гиперпродукция гормонов гипофиза, инсулинорезистентность) и воспалительными (иммунными) реакциями, индуцированными операционной травмой (Ежевская А.А. и соавт., 2012). В результате хирургических вмешательств в полости носа и околоносовых пазухах в организме запускается каскад стрессовых реакций (Кастыро И.В. и соавт., 2022), в развитии которых ведущую роль играют болевые импульсы, поступающие с места повреждения тканей в ЦНС по специфическим нервным волокнам (Голуб И.Е., Сорокина Л.В., 2005). Ноцицепция посредством нейрогуморальной регуляции инициирует активацию желез внутренней секреции и продукцию воспалительных цитокинов, что сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой,

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Результатом этого является увеличение концентрации гормонов стресса (Шуматов В.Б. и соавт., 2007; Хижняк А.А. и соавт., 2011; Любошевский П.А. и соавт., 2011).

Показано, что хирургическое вмешательство может провоцировать две фазы болевой стимуляции. Травматизация тканей во время хирургических вмешательств провоцирует массивный поток ноцицептивных импульсов. В постоперационном периоде продукты клеточного разрушения и сопровождающей ее воспалительной реакции сами по себе могут вызывать болевую импульсацию. Возникающая при этом первичная и вторичная сенситизация нейронов ведет к увеличению чувствительности тканей вокруг раны и клинически проявляется болевым синдромом (Шуматов В.Б. и соавт., 2008). В качестве прямых активаторов ноцицепторов особое значение имеют ацетилхолин, брадикинин, серотонин, кислая рН, аденозин трифосфат и аденонозин. По современным представлениям, для большого количества медиаторов известны специфические рецепторы на сенсорных окончаниях. В качестве источников этих медиаторов рассматриваются поврежденные клетки тканей (АТФ, калий, энзимы, понижение рН, брадикинин и др.), кровеносные сосуды (брадикинин, эндотелин), стволовые клетки (гистамин, протеазы, фактор роста нервов, фактор некроза опухоли и др.), лейкоциты (цитокины, простагландины, лейкотриены и др.), тучные клетки (гистамин, простагландины), а также различные антигены организма (Шуматов В.Б. и соавт., 2008; Wei T. et al., 2012; Henry J.L. et al., 2012). Достоверно доказано, что в условиях тканевого ацидоза усиливается аллогенное действие медиаторов

1.1.2.2. Регуляция сердечной деятельности, как показатель степени стресса в условиях ринохирургии.

Центральная нервная система реагирует на любое повреждающее организм воздействие активацией вегетативной нервной системы, которая в свою очередь прямо или косвенно активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Вегетативная нервная система через свои афферентные окончания определяет степень хирургической травмы и вызывает комбинированный ответ через свою эфферентную часть (Rassias A.J., Procorio M.A., 2003).

Во время действия интраоперационных и постоперационных болевых импульсов наблюдается взаимодействие между действием гормонов коры надпочечников и их мозгового вещества, происходят метаболические, энергетические, функциональные сдвиги, направленные на усиление кровоснабжения головного мозга и сердца за счет изменения сердечных сокращений, а также вазоконстрикции артериол во всех органах и тканях при воздействии катехоламинов (Baetgen E. R. von et al., 2009). Установлено, что уровень адреналина, кортизола и других маркеров воспаления в плазме крови и стресса значительно повышается в раннем послеоперационном периоде, особенно, в первые 24 часа после ринологических хирургических вмешательств как у пациентов, так и при проведении моделирования септопластики у крыс (Кастыро И.В. и соавт., 2021; Torshin V.I. et al., 2022). Симпатическая нервная система реагирует в ответ на хирургическое повреждение перегородки носа (Кастыро И.В. и соавт., 2021) увеличением концентрации в плазме крови адреналина, норадреналина и нейропептида Y.

Известно, что неправильное периоперационное обезболивание при хирургических вмешательствах в области полости носа и околоносовых

пазух как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде может вызывать срыв развития адекватных адаптивных механизмов, а также угнетение общей регуляции и напряжение высших вегетативных центров (Меладзе З.А. и соавт., 2008).

Пациенты, перенесшие хирургические вмешательства на челюстно-лицевой области с последующим развитием острого послеоперационного болевого синдрома, наличием послеоперационной гипоксии, вызванной тампонадой носа, составляют группу риска по ишемии миокарда (Mangano D.T. et al., 1991). Было доказано, что стимулы, спровоцированные действием вторичных факторов (стресс, психоэмоциональное напряжение, острая боль) и сопровождающиеся активацией симпатической нервной системы, в нормальном состоянии могут вызывать вазодилатацию коронарных сосудов и повышению частоты сердечных сокращений за счет роста титра циркулирующих в крови катехоламинов (Priebe H.-J., 2004). Однако эти явления на фоне периоперационного стресса могут вызвать парадоксальную вазоконстрикцию сосудов миокарда, особенно в атеросклеротических артериях с эндотелиальной дисфункцией (Bogaty P. et al., 2001) и повлиять на значения показателей вариабельности сердечного ритма.

1.1.2.3. Способы оценки болевого синдрома.

Болевой синдром – один из важнейших синдромов, который учитывается при дифференцировке диагноза в условиях оказания экстренной помощи пациенту. Точная и объективная оценка интенсивности и качества боли крайне необходимы для подобной диффдиагностики, а также выбора стратегии анальгетической терапии и дальнейшей оценки её эффективности в хирургической оториноларингологии.

Так как боль является субъективным и многомерным индивидуальным опытом человека, то оценка болевых ощущений на данный момент представляет собой отдельную крайне важную и серьёзную

проблему. Интенсивность и характер боли зависят от ряда факторов: психоэмоциональный фон, пол, возраст, пластичность нервной системы, нозология и другие факторы (Sansone R.A., Sansone L.A., 2012). Помимо этого, уровень боли может быть различным при его оценке врачом, самим пациентом, бригадой скорой помощи, родителем и др., что создает определенные трудности на начальном этапе госпитализации (Mantyselka P. et al., 2001).

В условиях отсутствия «золотого стандарта» в современной клинической практике разработан и используется ряд методов оценки боли: визуально-аналоговая шкала (Leino K.A. et al., 2011), цифровая рейтинговая шкала (Ornetti P. et al., 2011), невербальная шкала боли (Marmo L., Fowler S., 2010), вербальная рейтинговая шкала, манчестерская шкала боли (Lyon F., 2005), опросник боли МакГилла (Melzack R., 2001) и многие другие.

Наиболее часто как в клинической практике, так и научных исследованиях используются непрерывные (ВАШ) и категориальные шкалы (ВРШ, ЦРШ). Несмотря на широкое их распространение, до сих пор нет единого мнения по поводу рационального выбора и применения ни одной из них (McQuay H., 2005), хотя рекомендуется применять ЦРШ при хронических идиопатических болях (Dworkin R.H., 2005).

Метод аналоговых шкал. В различных исследованиях были предприняты попытки провести оценку и сравнение многих шкал. Так, было напечатано много работ по сравнению визуально-аналоговой, цифровой рейтинговой и вербально-рейтинговой шкалы. Например, S.P.de Leon, проведя опрос 30 студентов Автономного Университета штата Пуэбла (Мексика), показал, что коэффициент корреляции для визуально-аналоговой шкалы составил 0,818, для цифровой рейтинговой шкалы – 0,735, а для вербальной рейтинговой – 0,796 (Lara-Muñoz C., Leon S.P. de et al., 2004). В других своих исследованиях эти же авторы рекомендовали для опроса пациентов по поводу ощущаемой ими боли среди указанных шкал именно вербально-рейтинговую шкалу (Leon S. P. de et al., 2004). Также

предпочтение вербально-рейтинговой шкале отдавалось и при оценке хронических болей у пациентов онкологического профиля (Brunelli C., 2010). Были показаны любопытные результаты в оценке постоперационной боли и степени болевого стресса у пациентов после септопластики с помощью ВАШ в работе М.Т.М. Araújo et al. В частности, авторы выявили, что стрессорные реакции (подъем артериального давления, изменения кардиоритма и др.) наступают при средней оценке боли пациентами и выше 50 мм (Araújo M.T.M. et al., 2003).

Цифровая рейтинговая шкала как правило показывает хорошую достоверность практически у всех групп пациентов. Было выявлено P. Ornetti et al., что при сравнении ЦРШ и Артритического индекса Университетов Восточного Онтарио и МакМастера (WOMAC) у 1186 пациентов с остеоартрозом коленного или тазобедренного суставов коэффициент корреляции между ЦРШ и WOMAC, ВАШ и ЦРШ был высоким. Авторы заключили, что цифровая рейтинговая шкала является наиболее предпочтительной для оценки боли (Ornetti P. et al., 2011).

В исследовании I. Lund et al. хронических/идиопатических и нейрогенных болей при помощи ВАШ и ВРШ оказалось, что значение уровня боли было значимо ниже при оценке боли по визуально-аналоговой шкале, чем по вербальной шкале. Было отмечено, кроме того, что имелось расхождение между этими шкалами у большинства больных. Авторы отдали предпочтение вербальной рейтинговой шкале в оценке хронического болевого синдрома (Lund I. et al., 2005).

При этом в работе I.V. Kastyro et al. (2017) были приведены иные результаты. Оценивалась интенсивность болевого синдрома после проведения септопластики у мужчин и женщин с применением местной анестезии без общего наркоза. Так, женщины при испытываемой сильной и очень сильной боли показывали боль более сильную по ЦРШ, по сравнению с визуально-аналоговой и вербальной шкалой-«молнией». У мужчин таких расхождений не отмечалось. Авторы подчеркивают, что выбор шкалы для

оценки острого постоперационного болевого синдрома зависит не только от вида хирургического вмешательства, но и от гендерного фактора, фактора возраста, социокультурных факторов.

1.2. Фотобиомодулирующая терапия в оториноларингологической практике.

Фотобиостимуляция способна нетермически и неструктивно изменять функцию клеток и является основой для современного использования лазеров в ряде областей медицины. Интерес к ФБМ во всем мире подтверждается его использованием в более чем 85 учреждениях в более чем 37 странах. С тех пор, как в 1967 году было опубликовано первое исследование, в ряде журналов по всему миру было опубликовано около 2500 статей, и о ценности ФБМ сообщается гораздо лучше, чем предполагается. Имеющаяся научная база достаточно обоснована для того, чтобы быть уверенными в одновременной безопасности и эффективности ФБМ. Многие исследования были опубликованы в региональных или национальных изданиях, которые не индексируются в международных базах данных. В связи с этим данные по применению ФБМТ достаточно разрозненны (Moshkovska T., Mayberry J., 2005).

Фотобиомодулирующая терапия (ФБМТ), ранее известная как низкоуровневая лазерная/световая терапия, является многообещающим методом, основанным на облучении ткани фотонами в красном и ближнем инфракрасном спектре (600–1100нм). Могут применяться различные источники света, включая лазеры и светодиоды. (Zein R. et al., 2018). ФБМТ широко используется для лечения различных состояний, таких как заживление ран, боль и воспаление, диабетические язвы, заболевания крови, осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата, ишемическая болезнь сердца, а также восстановление и регенерация тканей (Chung J. et al., 2012; Arany P. R. et al., 2014). Более того, ФБМТ постоянно привлекает интерес к широкому спектру применений в области головного мозга, начиная

от нейротравм, нейродегенерации и нервно-психических расстройств и заканчивая улучшением функций мозга у здоровых людей (Salehpour F. et al., 2018a, 2018b; Caldieraro M. A. et Cassano P., 2019; Chan A. S. et al., 2019).

Для выяснения механизмов и эффектов фотобиомодулирующей терапии при поражениях слизистой оболочки полости носа и рта, были выполнены несколько исследований на животных, показывающие, что ФБМТ способствует заживлению ран на слизистой оболочке полости рта за счет модулирования воспалительного процесса. Кроме того, данные показывают, что разница во времени восстановления может быть связана с количеством энергии, приложенной к поверхности ткани, которая не должна быть ни слишком высокой, ни слишком низкой (Simoes A. et al. 2015; Tuner J. et al. 2015).

1.2.1. Интенсивность ФБМТ и клинический эффект.

Cotomacio, Campos, Nesadal de Souza, Arana-Chavez, Simoes (2017) недавно продемонстрировали, что меньшая энергия (например, 0,24 Дж), приложенная к области поражения, приводит к более короткому времени восстановления, чем более высокая энергия, приложенная к одной точке (например, 0,24 Дж, приложенная к четырем точкам вокруг очаг поражения или 1 Дж по центральной точке).

Было показано, что для лечения 5-фторурацил-индуцированного воспаления слизистой оболочки полости рта у хомяков, протокол с низкой энергией (0,24 Дж) продемонстрировал лучшие результаты в отношении снижения биомаркеров воспаления и восстановления тканей, чем протоколы с более высокой энергией ФБМ (1 и 1,2J) (Cotomacio C.C. et al., 2021).

Биологический эффект фотобиомодулирующей терапии хорошо известен в литературе благодаря ее большому потенциалу в восстановлении тканей и уменьшении воспаления. Несмотря на широкую доступность протоколов ФБМТ не имеется ясных ответов о наилучших параметрах для

лечения пациентов. Несмотря на широкий спектр вариантов протоколов, большинство (около 70%) из тех, которые встречаются в литературе, направлены на профилактику или лечение воспаления слизистой оболочки полости рта и носа с использованием энергии до 1 Дж на точку (Cotomacio C. S. et al, 2020). Известно, что применение низкоэнергетического лазера (0,24 Дж) показало лучшие результаты в отношении уменьшения концентрации биомаркеров воспаления и восстановления 5-ФУ-индуцированного воспаления слизистой оболочки полости рта (Cotomacio C.S. et al., 2021). Аналогичные результаты были продемонстрированы в другом исследовании с использованием еще более низкой энергии на единицу поверхности (Andrade Vitoria et al., 2018). Кроме того, как и в другой работе (Cotomacio et al., 2017), группы, обработанные протоколами с высокой энергией (1 Дж или 1,2 Дж), примененными к одной или нескольким точкам, показали более длительное время восстановления. В другом исследовании, посвященном индуцированному воспалению полости рта у хомяков, Cruz E. D. et al. (2015) использовали маломощный лазер с более высокой энергией 4,4 Дж (120 Дж/см², 40 МВт) на точку. Авторы наблюдали заживление раны только на 10-й день, а результат также был обнаружен в настоящем исследовании в отношении группы, получавшей меньшее количество энергии на 7-й день.

Таким образом, меньшее количество энергии, приложенной перпендикулярно и по центру к повреждению, показывает более быстрый процесс восстановления по сравнению с теми, которые были обнаружены Cruz E. D. et al. (2015). В дополнение к количеству энергии, тип облучаемой ткани также влияет на ФБМТ. В аналогичном исследовании, в котором использовалась ФБМТ для восстановления повреждений, вызванных на коже спины крыс (de Castro et al., 2020), авторы обратили внимание на то, что пять точек облучения с энергией 0,28 Дж каждая (общая энергия 1,4 Дж) была лучше для восстановления, чем одна точка облучения с более высокой (1,4 Дж) или более низкой энергией (0,28 Дж). Этот факт вызывает дискуссию о различии в реакции каждого типа ткани и ее способности поглощать и

рассеивать различные количества энергии. Хотя низкоэнергетический лазер, по-видимому, более полезен для слизистой оболочки полости рта, а большее количество точек, обработанных низкой энергией, является лучшим вариантом для тканей кожи. Эти исследования показали, что существует несколько параметров, которые могут препятствуют воздействию ФБМТ на поверхность облученной ткани. Следовательно, высокие энергии оказывают ингибирующее действие, а низкие энергии оказывают биостимулирующее действие на ткани (Cotomacio C. S. et al., 2017; Tuner J. et al., 2015), что связано с типом ткани и способом нанесения.

1.2.2. Гистологические изменения при использовании ФБМТ.

Что касается гистологических результатов, другие исследования индукции воспаления слизистой оболочки полости рта также показали аналогичные результаты, описанные в нашей работе: такие как воспалительный инфильтрат и меньшее количество грануляционной ткани в группе, получавшей только индукцию воспаления слизистой оболочки полости рта (т.е. без лечения), а также организация коллагена, меньший воспалительный инфильтрат и значительный ангиогенез в группе, получавшей лечение с помощью ФБМТ (França et al., 2009; Lopes N. N. F. et al., 2020). Однако Maligieri et al. (2017) оценили концентрацию коллагена после использования ФБМТ по красной длине волны для лечения ожогов, вызванных на коже крыс, и не обнаружили различий между группами, как это также продемонстрировано в настоящем исследовании. Более того, Maligieri L. A. O. et al. (2017) обнаружили различия между группами в отношении маркеров воспаления. Аналогичным образом, настоящее исследование показало большие различия для NF-κB и TNF-α, чем для биомаркеров репарации. Curra et al. (2015) количественно определили концентрацию NF-κB p65 в слизистой оболочке полости рта хомяков, получавших ФБМТ, при 1,44 Дж (6 точек по 0,24 Дж) и обнаружили

связанное с этим увеличение уровней NF-κB при менее тяжелых степенях воспаления слизистой оболочки полости рта, что отличалось от результатов настоящего исследования.

С другой стороны, Sonis S. T. et al. (2011) также связали более высокие уровни активного NF-κB и провоспалительных цитокинов со стадиями развития воспаления слизистой оболочки полости рта. Воспаление на ранней стадии в основном связано с активацией канонического пути NF-κB (Chen et al., 2005; Gilmore T. D., 2006), который был обнаружен в настоящем исследовании. В целом, увеличение NF-κB предшествует высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, который остается активным до окончания действия повреждающего стимула (Al- Dasooqi N. et al., 2013). Campos L. et al. (2016) использовали аналогичные параметры (1,2 Дж) и обнаружили, что концентрация TNF-α была одинаковой между группами ФБМТ и контрольной (без лечения). В этом исследовании концентрации TNF-α были ниже во всех группах, получавших более низкие энергии ФБМТ (т.е. 0,24 Дж и 1 Дж) на 7-й день. Группа, получавшая такое же количество энергии, использованное в исследовании Campos et al. (2016) (1.2 J), показала такое же улучшение только на 10-й день.

В клиническом исследовании Oton-Leite A. F. et al. (2015) также показали, что концентрация провоспалительных цитокинов, по-видимому, связана с тяжестью воспаления слизистой оболочки полости рта. Авторы сравнили образцы слюны двух групп пациентов, проходивших химиотерапию и лучевую терапию головы и шеи, в которых одна группа получала ФБМТ (0,24 Дж на балл), а другая – нет. Авторы обнаружили, что снижение уровней IL-1, TNF-α и матриксных металлопротеиназ связано с более высокой скоростью регенерации тканей. Интересно подчеркнуть, что если точки облучения в группе с использованием более высокой энергии (1,2 Дж) были применены на расстоянии 0,5–1,0 см, результаты были бы другими, поскольку можно было бы избежать дублирования параметров. Клинические результаты, по-видимому, лучше, когда меньшие энергии

прикладываются к большему количеству точек на слизистой оболочке полости рта, при условии соблюдения расстояния между ними (Medeiros-Filho J. V. et al., 2017; Salvador D. R. N. et al., 2017).

При сравнении трех протоколов ФБМТ для лечения 5-ФУ-индуцированного воспаления слизистой полости рта у хомяков использование более низкой энергии (0,24 Дж) показало лучшие результаты в отношении снижения биомаркеров воспаления и восстановления тканей, чем более высокая энергия (1 и 1,2 Дж). Более того, группа, получавшая более высокую энергию (всего 1,2 Дж), показала замедленный процесс регенерации по сравнению с группами, получавшими более низкую энергию, но это все же лучше, чем в группе без лечения. Однако необходимы дальнейшие дозиметрические исследования с использованием временного анализа для правильного определения и индивидуализации протоколов для каждой клинической ситуации (Cotomacio S.C. et al., 2021).

1.2.3. Системные эффекты фотобиомодулирующей терапии.

В качестве альтернативы для преодоления некоторых ограничений ФБМТ была предложена интраназальная ФБМТ для обеспечения эффективного облучения префронтальных областей и некоторых лимбических структур головного мозга (Pitzschke A. et al., 2015; Cassano C. et al., 2019). Интраназальная ФБМТ — это терапевтический подход, который основан на введении одного или двух небольших портативных зондов, оснащенных лазером/светодиодом, в носовую полость. Показано, что применение И-ФБМТ через носовую полость потенциально может улучшить симптомы, связанные с нейронной дисфункцией, вызванной инфарктом головного мозга (Xiao X. et al., 2005), легкой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) (Bogdanova, Y. et al., 2017), умеренными когнитивными нарушениями (УКН) (Salehpour F. et al., 2019), болезнью Альцгеймера (БА) (Saltmarche A. E. et al., 2017; Chao L. L., 2019), БП (Li Q. et al., 1999b), депрессией и

тревогой (Caldieraro M. A. et al., 2018), шизофренией (Liao Z., 2000) и бессонницей (Xu C. et al., 2001; Saltmarche A. E. et al., 2017). К примеру, М.В. Ильинская и соавт. показали, что при тонзиллэктомии лишь под местной анестезией повышается метаболизм в правых лобной и височной долях, правом миндалевидном теле. Это свидетельствует о повышенных стрессовых реакциях. Именно в этих областях в условиях стресса может дополнительно синтезироваться кортиколиберин (Попадюк В.И. и соавт., 2016; Кастыро И.В. и соавт., 2016а; Кастыро И.В. и соавт., 2016б; Попадюк В.И. и соавт., 2017).

Системные эффекты интраназального облучения через клетки и компоненты крови, могут способствовать наблюдаемым нейротерапевтическим эффектам (Hennessy M. et Hamblin M.R., 2016). Ткань вокруг полости носа имеет обильные кровеносные капилляры с относительно медленным кровотоком. Было показано, что И-ФБМТ улучшает реологию крови (Liu T. C. et al., 2012), снижает вязкость крови (Liu T. C. et al., 2012) и улучшает состояние свертываемости крови (Gao X. et al., 2008) при различных заболеваниях. Исследования показали связь гемореологии и когнитивных функций (Elwood P. C. et al., 2001) и состояний психики (Gao Z. S. et al., 2004). Было высказано предположение, что системные эффекты И-ФБМТ через механизмы облучения крови также могут в итоге привести к нейропротекторным эффектам в головном мозге (Xiao X. et al., 2005; Hennessy M. et Hamblin M. R., 2016; Caldieraro M. A. et al., 2018). Исследования показали, что интраназальное облучение крови имеет сходные неврологические результаты с внутривенной или внутрисосудистой лазерной терапией (Jing W. Y. Z., 1999; Dou Z. et al., 2003). Показано, что внутрисосудистое лазерное облучение улучшает региональный мозговой кровоток (РМК) и функцию мозга у пациентов с церебральным инфарктом (Song-Lin X., 1997; Xiao X. et al., 2001). Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что облучение компонентов крови и эндотелия сосудов может играть определенную роль в системных эффектах, вызванных интраназальным методом (Xiao X. et al., 2005; Va M., 2015).

Помимо портативных интраназальных аппликаторов, недавно была предложена И-ФБМТ с использованием источников света, имплантированных глубоко в полость носа, в качестве метода обеспечения достаточной световой энергии глубоких структур ЦНС (DiMauro T. M. et al., 2014, 2018; Pitzschke A. et al., 2015; Cassano P. et al., 2019). Существует предположение, что, поскольку решетчатая пластинка решетчатой кости в значительной степени проницаема для красного/инфракрасного света, поток терапевтических фотонов может легко достигать префронтальной коры (ПФК) головного мозга по этому пути (Cassano P. et al., 2019). Имитационное моделирование в Монте-Карло показало, что размещение источника светодиодов рядом с пластиной решетчатой кости приводит к самым высоким значениям потока, достигающим вентромедиальной области ПФК (вМПФК) и вентромедиальной орбитофронтальной коры (вМОФК), по сравнению с транскраниальным расположением источника света на голове в точках Fp1-Fpz-Fp2 [система электроэнцефалограммы (ЭЭГ)] (Cassano P. et al., 2019). Интраназальное расположение источника света вблизи решетчатой пластины также может привести к преимущественной доставке света в гиппокамп и миндалину по сравнению с тем, когда световой зонд помещается в среднюю часть носовой полости (Cassano P. et al., 2019). Кроме того, было экспериментально доказано, что трансфеноидальное освещение компактной части черной субстанции (кЧС) достижимо, когда источник света помещен в клиновидную пазуху (Pitzschke A. et al., 2015).

1.2.4. Интраназальная фотобиомодулирующая терапия через носовую полость.

Интраназальный метод введения признан многообещающим путем доставки терапевтических средств для лечения заболеваний полости носа и ОНП (например, астмы, простуды, кашля и синусита). (Marianecchi S. et al., 2017). Кроме того, носовая полость служит прямым путем к мозгу, так что

назальное введение является эффективным и неинвазивным вариантом доставки экзогенных терапевтических средств в ЦНС (Frey W., 1991). Эпителиальная ткань в полости носа имеет хорошее кровоснабжение. В последнее время назальный путь рассматривается как метод доставки системных терапевтических средств в головной мозг через системный кровоток (Jiang Y. et al., 2015). И-ФБМТ через носовую полость включает в себя простой процесс прикрепления небольшого лазерного диода или светодиода односторонне/двусторонне к носу. Исследования применения И-ФБМТ становятся все более распространенными и несколько интраназальных портативных устройств как для клинического, так и для домашнего использования стали коммерчески доступными. И-ФБМТ — это недорогая и практически безболезненная технология, которую можно легко применить в домашних условиях без в какого-либо медицинского персонала, помогая повысить комфорт пациента. Кроме того, имеющиеся в продаже портативные устройства И-ФБМТ работают от батареи небольшого размера, что делает эту технологию подходящей для самостоятельного применения. Эти устройства доступны для широкого применения как с красными, так и с ближними инфракрасными диодами, излучающими волн в 600–680 нм и 800–850 нм. Эти типы аппликаторов, как правило, регулируются для выбора продолжительности лечения, а также для выбора режима непрерывного или импульсного облучения. В И-ФБМТ облучение в режиме импульсной волны (ИВ) имеет некоторые преимущества. Во-первых, источник света, находящийся в непосредственном контакте с полостью носа и тканями, может вызвать чрезмерное нагревание, ИВ могут уменьшить тепло, связанное с освещением, сделав паузу и позволив ткани остыть. Во-вторых, недавние результаты выявили полезные нейробиологические эффекты определенных световых частот, таких как 10, 40 и 100 Гц (Salehpour F. et al., 2018b). Показано, что ФБМТ при частоте 10 Гц ИВ оказывает нейротерапевтическое действие у пациентов с когнитивными и психологическими проблемами. (Morries L. D. et al., 2015; Berman M. H. et al.,

2017; Saltmarche A.E. et al., 2017). В-третьих, частота пульса 40 Гц может усилить гамма-волны мозга; аналогичное усиление с помощью видимого спектра снижает уровни β -амилоида ($A\beta$) и фосфорилирование у животных с БА (Iaccarino N. F. et al., 2016). Портативные устройства И-ФБМТ, специально предназначенные для режима ИВ с частотой 40 Гц, были протестированы для улучшения концентрации и когнитивных функций у пациентов с БА (Chao L. L., 2019) и для модуляции нервных колебаний у здоровых людей (Zomorodi R. et al., 2019). В-четвертых, пациенты с БА, получавшие глубокую стимуляцию мозга частотой 60 Гц, продемонстрировали значительное улучшение глотания и двигательных симптомов (Xie T. et al., 2015). И-ФБМТ при частоте 60 Гц ИВ следует дополнительно исследовать на предмет нейродегенеративных заболеваний в клинических исследованиях.

Портативные устройства, представленные на рынке, позволяют вводить источник света в носовую полость. Из-за расположения источника света на внутренней стороне кончика носа кажется, что свет будет поглощаться в основном поверхностно слизистой оболочкой носа и окружающими тканями. Имитационное исследование (Cassano P. et al., 2019) с использованием света с длиной волны 810 нм показало, что среди структур ЦНС вМПФК и вМОФК получают наибольшее количество света, но все же только незначительная доля первичных фотонов ($\sim 0,001\%$) доставляется этим методом облучения. Другими словами, что касается пикового светового потока с помощью коммерчески доступного устройства, то он составляет всего 0,014 и 0,025 Дж/см². Дальнейшее моделирование показало, что поток фотонов в миндалевидное тело и гиппокамп был на два порядка ниже, чем в вМПФК и вМОФК. Все эти результаты показывают, что И-ФБМТ через носовую полость не подходит для проведения света к структурам мозга, особенно лимбическим (Cassano P. et al., 2019).

Были предложены системные эффекты И-ФБМТ через носовую полость путем облучения клеток и компонентов крови в качестве возможного

механизма действия данного вмешательства (Xiao X. C. et al., 2005; Hamblin M. R., 2016; Hennessy M. et Hamblin M. R., 2016; Caldieraro M. A. et al., 2018). Учитывая неинвазивный и относительно недорогой характер, И-ФБМТ может дать тот же терапевтический результат, что и метод внутривенного облучения крови (Xiao X. C. et al., 2005). Было продемонстрировано, что интраназальное лазерное облучение было столь же эффективным, как и внутрисосудистое облучение крови, в улучшении региональной СЦК и функции мозга у пациентов, перенесших инфаркт головного мозга (Xiao X. C. et al., 2005). Было показано, что 10 дней дистанционного предварительного кондиционирования ФБМТ (670 нм, 4,5 Дж/см²; доставляется в спину и задние конечности) защищают от метил-4-фенил-1, 2, 3, 6-тетрагидропиридин-индуцированной невропатологии у мышей посредством модуляции различных молекулярных путей в головном мозге, включая усиление клеточной сигнализации и миграции (включая передачу сигналов CXCR4+ стволовыми клетками и адипоцитокинами), пути реакции на окислительный стресс и модуляцию гематоэнцефалического барьера (Ganeshan V. et al., 2019).

Что касается прямого облучения крови, то носовая полость имеет богатое артериальное кровоснабжение, обеспечиваемое как внутренними, так и наружными сонными артериями. Анатомически ветви внутренней сонной артерии включают переднюю и заднюю решетчатые артерии. Решетчатые артерии представляют собой ветви офтальмической артерии, спускающиеся в полость носа через решетчатую пластинку, питающую верхнюю часть носовой перегородки и боковые стенки носа. Наружные сонные ветви состоят из клиновидно-небной артерии, большой небной артерии, верхней губной артерии и боковых носовых артерий. Клиновидно-небная артерия, конечная ветвь верхнечелюстной артерии, является главной артерией задней полости носа, входящей через клиновидно-небное отверстие и снабжающей значительную часть перегородки и боковой стенки. Верхняя губная ветвь лицевой артерии кровоснабжает переднюю часть носа и носовую

перегородку. Кроме того, преддверие носа кровоснабжается из боковой носовой артерии (Moore K. et al., 1999; MacArthur F. J. et McGarry G. W., 2017). Кроме того, эти артерии образуют анастомозы друг с другом, в основном в передней части носа, в области, образующей сплетение Киссельбаха. Сплетение Киссельбаха представляет собой богатую анастомозами сосудистую область в передне-верхнем квадранте носовой перегородки, над перегородочным хрящом, где анастомозируют все вышеупомянутые артерии. Вены носа следуют за артериями и впадают в крыловидное сплетение, кавернозный синус и глазную вену (Ritter F. N., 1970; Koh E. et al., 2000; Rajagopal M. et Paul J., 2005).

Известно, что И-ФБМТ через носовую полость улучшает насыщение крови кислородом и приводит к повышению уровня аденозинтрифосфата в различных тканях, включая головной мозг. ФБМТ поглощается кровью с использованием как видимого, так и инфракрасного света и приводит к частичной фотохимической диссоциации комплексов гемоглобин лиганд (например, O₂, диоксид углерода, оксид азота (NO)) (Vladimirov Y. A. et al., 2004; Walski T. et al., 2015, 2018). Результатом вызванной светом фотодиссоциации оксигемоглобина является снижение насыщения артерий кислородом (SpO₂) в кровеносных капиллярных сосудах с последующим значительным обогащением местной тканевой оксигенации (Asimov M. et al., 2007; Yesman S. et al., 2016; Gisbrecht A. et al., 2017). Данные также свидетельствуют о том, что гемоглобин может поглощать 660 нм фотонов и может усиливать действие лазерного излучения на лимфоциты крови (Stadler I. et al., 2000). Более того, высвобождение небольших количеств NO (одного из наиболее важных факторов, влияющих на микроциркуляцию) увеличивает расширение сосудов и, следовательно, улучшает перфузию, что способствует улучшению доставки кислорода к тканям. Также И-ФБМТ через носовую полость может быть потенциально эффективным методом лечения гипоксически-ишемической черепно-мозговой травмы, а также нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний. Действительно,

производство NO из эндотелия снижается у пациентов с депрессией (Chrapko W. et al., 2006). Аналогичным образом, гипертония вызывает окислительный стресс в эндотелиальных клетках и снижает биодоступность NO, что впоследствии ухудшает когнитивные функции (Bomboi G. et al., 2010). И-ФБМТ через носовую полость не может модулировать высвобождение NO ни из эндотелия, ни из тромбоцитов, и, в свою очередь, может улучшить цереброваскулярное кровообращение при вышеупомянутых заболеваниях. С другой стороны, системное воздействие ФБМТ крови на кровообращение может быть следствием конформационных изменений в мембранных свойствах красных кровяных телец (эритроцитов). Поглощение красного/инфракрасного света нарушает водородные связи, что, в свою очередь, приводит к их разрушению и усилению диссоциации молекул воды на границах раздела мембран (Szymborska-Małek K. et al., 2018), вызывая структурные изменения в мембранных белках эритроцитов и текучесть липидных бислоев, модулируя таким образом активность мембранных ионных насосов в эритроцитах (Komorowska M. et al., 2002; Kujawa J. et al., 2004; Walski T. et al., 2015). Это, в свою очередь, приводит к улучшению деформируемости эритроцитов, содержанию АТФ и нормализации осмотических свойств (Wang H. et al., 2016). Кроме того, увеличение электрокинетического потенциала мембраны может непосредственно способствовать улучшению реологии крови за счет уменьшения агрегатов, что улучшает кровообращение. Агрегация приводит к тому, что эритроциты образуют тельца, которые напоминают стопки монет, блокирующие капиллярный поток (Chludzińska L. et al., 2005).

Также сообщалось, что поглощение лазера с длиной волны 810 нм эритроцитами приводит к увеличению активности АТФазы и изменению мембранных белков эритроцитов (Kujawa J. et al., 2004). Считается, что трансформация мембран эритроцитов является механизмом долгосрочного улучшения вязкости крови и кровообращения после ФБМТ (Komorowska M. et al., 2002; Kujawa J. et al., 2004; Walski T. et al., 2015).

Хорошо известно, что гемоглобин, как и другие металлопорфирины, может испускать флуоресценцию, когда он возбуждается видимым фемтосекундным импульсным лазерным излучением. В исследовании Zheng W. et al. (2011) был протестирован свет в диапазоне длин волн от 600 до 750 нм, и самая высокая флуоресценция гемоглобина испускалась, когда длина волны возбуждения была ниже 700 нм. Биофотоны с синей длиной волны испускались эритроцитами в виде биолюминесценции. Возможно, что ФБМТ крови с использованием красного света может также индуцировать биолюминесцентное излучение синего света от гемоглобина, которое в свою очередь, может значительно увеличить кровоток, улучшить опосредованную потоком дилатацию, высвободить циркулирующие NO и нитрозосоединения, как недавно показали Stern M. et al. (2018).

В дополнение к описанным изменениям в оксигенации тканей и модификациям структуры эритроцитов, системный эффект И-ФБМТ через носовую полость посредством облучения клеток крови может быть напрямую связан с механизмом модуляции гемостаза. С одной стороны, обратимое подавление чувствительности тромбоцитов к различным агонистам и снижение активности ферментов в каскаде арахидоновой кислоты в зависимости от дозы ФБМТ (Rola P. et al., 2017; Drohomirecka A. et al., 2018), что приводит к выводу, что ФБМТ может предотвращать апоптоз тромбоцитов и продлевать их продолжительность жизни при патологических состояниях (Yang J. et al., 2016; Zhang Y. et al., 2016, 2018). Данные показали, что частота дыхания митохондрий и уровни АТФ нарушаются в тромбоцитах крови пациентов с депрессией (Hroudová J. et al., 2013). ФБМТ действует посредством увеличения клеточного энергетического метаболизма, облучая циркулирующие митохондрии в тромбоцитах интраназальным путем. Подобное действие может быть объяснено побочным или абсцедирующим эффектами, наблюдаемыми при системном лечении (Sommer A. P. et Trelles M. A., 2014).

Широкий спектр исследований иммунных клеток продемонстрировал, что прямое воздействие на ткани красного/инфракрасного света может уменьшить приток полиморфноядерных лейкоцитов в целевой очаг воспаления, тем самым уменьшая окислительный всплеск (Oliveira M. C. et al., 2014; Walski T. et al., 2018). Отдаленное нейропротекторное действие опосредованных кровью эффектов и-ФБМТ через носовую полость может быть парадоксальным образом связан с модуляцией образования активных форм кислорода (АФК) (Karu T. I. et al., 2005). АФК играют важную роль в регуляции путей передачи сигнала и экспрессии генов. Роль АФК имеет решающее значение для перепрограммирования поляризации макрофагов на фенотип M2, который высвобождает противовоспалительные медиаторы, связанные с восстановлением тканей (Zhang Y. et al., 2013; Cheon S. Y. et al., 2017). Этот механизм соответствует предыдущим докладам, которые показали, что у крыс с повреждением спинного мозга ФБМТ с длиной волны 810 нм изменял состояние поляризации макрофагов / микроглии на фенотип M2 и повышал экспрессию противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-4 и IL-13 (Song J. W. et al., 2017), но подавлял провоспалительный IL-6 (Byrnes, K.R., 2005), приводящий к альтернативной активации макрофагов.

Помимо системного воздействия на компоненты крови, было предложено несколько других возможных путей, которые могли бы опосредовать И-ФБМТ, включая воздействие на обонятельный нерв и луковицу, обонятельный эндотелий, вегетативную нервную систему и лимфатическую систему (Liu T. C. et al., 2010). В качестве возможных путей была предложена системная активация мезенхимальных стволовых клеток / стромальных клеток костного мозга (МСК) в костном мозге носа (Liu T. C. et al., 2012) и клеток обонятельной оболочки (другой тип стволовых клеток) в слизистой оболочке носа (Hennessy M. et Hamblin M. R., 2016).

1.2.5. Интраназальная фотобиомодулирующая терапия через полость носа и подслизистую оболочку.

Как упоминалось выше, использование портативных аппликаторов через носовую полость обеспечивает лишь незначительное количество световой энергии в более глубокие структуры мозга (Cassano P. et al., 2019). Более того, что касается транскраниального метода, ограниченное проникновение света через череп остается основным препятствием для стимуляции подкорковых нейронов И-ФБМТ. Сообщалось, что только 2% лазерного излучения с длиной волны 1064 нм может проходить через надглазничную лобную кость (Barrett D.W. et Gonzalez-Lima F., 2013). Было показано, что 0,5% светодиодного света с длиной волны 633 нм и 2,1% светодиодного света с длиной волны 830 нм проникают через 1 см лобной части черепа и вышележащие ткани в модели трупа (Jagdeo J. R. et al., 2012). Кроме того, в 2.9% было показано, что свет с длиной волны 810 нм от мощного лазерного устройства проникает через 3 см кожи головы, черепа и ткани головного мозга (Henderson, T.A. et Morries, L.D., 2015). Учитывая эти измерения, значительное ослабление светового потока приведет к недостаточной дозе и последующей неадекватной фотостимуляции подкоркового серого и белого вещества.

Недавно были предложены и описаны имплантируемые устройства И-ФБМТ для преодоления ограничений портативных устройств, а также метода транскраниального облучения. При использовании имплантируемого интраназального светового устройства отпала бы необходимость в частых посещениях для пациентов, нуждающихся в долгосрочном лечении. Была предложена простая процедура имплантации миниатюрных светодиодов в подслизистые карманы в доступных областях носа. Эта последняя процедура потребовала бы только местной анестезии, только амбулаторной хирургии и позволила бы размещение (а затем удаление) постоянного подслизистого светодиода (Cassano P. et al., 2019). Однако подслизистое размещение

миниатюрных светодиодов потенциально ограничено их единственной относительной близостью к решетчатой пластинке.

Решетчатая пластинка является частью решетчатой кости, которая отделяет мозг от полости носа. Она расположена между передней черепной ямкой и носовой полостью, простирающейся кпереди от галиевой кости до клиновидной плоскости. При толщине около 1 мм решетчатая пластина располагается под ПФК и образует крышу полости носа. Примерно половина его поверхности содержит очень маленькие отверстия, обеспечивающие опору, через которую волокна обонятельного нерва входят и выходят (Erdem G. et al., 2004). Обонятельная луковица — это часть мозга, лежащая над полостью носа на верхней поверхности решетчатой пластинки и расположенная ниже базальной лобной доли (Masurkar A. V. et Chen W. R., 2009). Обонятельная дисфункция может указывать на риск возникновения некоторых нейродегенеративных заболеваний, таких как УКН, деменция, БП и нервно-психические осложнения БП (Wilson R. S. et al., 2010). Считается, что у взрослых млекопитающих нейрогенез происходит только в обонятельной луковице и в зубчатой извилине гиппокампа, а у людей — только в гиппокампе (Bergmann O. et al., 2015). Было показано, что 810 нм т-ФБМТ замечательно стимулирует нейрогенез и усиливает регуляцию мигрирующих нейрогенерирующих клеток в зубчатой извилине и субвентрикулярной зоне у мышей с ЧМТ (Xuan W. et al., 2014). Хотя на сегодняшний день ни одно исследование еще не продемонстрировало индукцию нейрогенеза в обонятельной луковице после ФБМТ, прямое облучение этой области может потенциально активировать нервные стволовые клетки.

Митохондриальный комплекс IV (Цитохром с оксидаза (ССО)) является основным местом для первоначального поглощения красного/ближнего инфракрасного фотонов (Karu T. I., 2010). Считается, что поглощение света ССО приводит к увеличению выработки АТФ, модуляции NO и увеличению насыщения тканей кислородом и кровотока (de Freitas L. F.

et Hamblin M. R., 2016). Длины волн 650 и 850 нм, передаваемые с помощью волоконно-оптической технологии, потенциально могут глубоко проникать через носовую полость (Zubia J. et Arrue J., 2001). Видимый свет в синем и зеленом спектре (400–540 нм) имеет значения проникновения <0,1% через кость человеческого черепа; можно было бы ожидать гораздо меньшего проникновения в мозг, если бы были рассмотрены все промежуточные ткани (Litscher D. et Litscher G., 2013). Поэтому эти длины волн обычно считаются неподходящими для т-ФБМТ у людей; однако применение синих или зеленых диодов для И-ФБМТ может быть альтернативным вариантом из-за их полезных биологических эффектов. Лазер с длиной волны 532 нм имеет глубину проникновения в мягкие ткани всего 0,8 мм (Te Alexis E., 2006). Можно было бы представить, что, если источник лазера с длиной волны 532 нм имплантировать в непосредственной близости от решетчатой пластинки, зеленый свет может адекватно облучать ткань нервных волокон внутри решетчатой пластинки (толщиной 1 мм). Однако сомнительно, чтобы вся обонятельная луковица (толщиной 3 мм) могла быть достаточно облучена этой длиной волны. Исследования показали, что зеленый лазер с длиной волны 532 нм может повышать уровни АТФ и пролиферацию клеток *in vitro*, за счет модуляции активности митохондриального комплекса III (цитохромы b, c1 и c) (Fukuzaki Y. et al., 2013). Было также показано, что облучение лазером с длиной волны 532 нм способствует миграции ГАМКергических нервных стволовых / прогениторных клеток в более глубокие слои неокортекса мыши (Fukuzaki Y. et al., 2015). Более того, было высказано предположение, что синий свет с длиной волны 420 нм может эффективно увеличивать синтез АТФ за счет регуляции комплекса I митохондрий (NADH-дегидрогеназа) (Karu T. I, 1988).

Как уже упоминалось, из-за наличия очень маленьких отверстий в решетчатой пластинке большая часть фотонов, испускаемых источником света, расположенным вблизи решетчатой пластины, может непосредственно достигать обонятельных нервных волокон и обонятельной луковицы, а также

ПФК. ПФК хорошо связана со структурами мозга, участвующими в памяти, сенсорном восприятии и эмоциях, такими как таламус, базальные ганглии, гипоталамус, миндалевидное тело и гиппокамп. вМПФК расположена в нижней части полушарий головного мозга, ниже дорсомедиальной ПФК и относится ко всей области ПФК как в вентральном, так и в медиальном положении ниже уровня мозолистого тела (Netter F. H., 2017). Существуют анатомически и/или функционально специализированные субрегионы в рамках вМПФК, которые связаны с его функциональными областями. Передний/прегенуальный вМПФК и вентральный стриатум участвует в принятии решений, задний /субгенуальный вМПФК и миндалевидное тело участвуют в эмоциях, а передний /прегенуальный вМПФК и дорсомедиальный вМПФК, прекунеус и височно-теменная кора участвуют в социальном познании (Myers-Schulz B. et Koenigs M., 2012; Roy M. et al., 2012). На самом деле, передняя/ перигенуальный субрегион вМПФК связана с положительной валентностью, такой как ценность вознаграждений, а также задний/подродовой субрегион ассоциируется с негативной валентностью, такой как угроза и страх (Hiser J. et Koenigs M., 2018). ОФК расположена на вентральной поверхности лобной доли непосредственно над орбитами, в которых расположены глаза, и простирается кзади от лобного полюса до островка и вентрально, от ростральной борозды на медиальной стенке до вентролатеральной выпуклости, образуя лобное основание мозга. ОФК участвует в обучении (награды и наказания), эмоциональном контроле и поведении, управляемом эмоциями, принятии решений, а также социальной и эмоциональной обработке (Clark D. L. et al., 2018).

Обонятельный эпителий представляет собой специализированную эпителиальную ткань, выстилающую полость носа, примерно на 7 см выше и кзади от ноздрей. Эпителиальный слой составляет около 60 мкм толщины. Учитывая его положение в носовой полости (тесном контакте с решетчатой пластиной, его можно было бы предложить в качестве возможного места для имплантации зонда при и-ФБМТ. Очень важно отметить, что, этот эпителий

содержит чувствительные клетки, участвующие в обонянии (Choi R. et al., Goldstein B. J., 2018), следует соблюдать осторожность при использовании этой ткани в качестве места для имплантации светового зонда. Если имплантируемое световое устройство расположено на уровне решетчатой пластины, обонятельная луковица и вМПФК могут быть эффективно облучаться. Исследования на голове трупа показали, что интраназальная доставка красного/инфракрасного света потенциально может освещать переднемедиальную и заднемедиальную части ОФК (DiMauro T. M. et al., 2018). Моделирование методом Монте-Карло также показало, что когда источник света расположен в непосредственной близости от решетчатой пластинки, осаждение энергии на вМПФК в 46 и 658 раз больше, чем когда источник света имплантирован в среднюю полость носа (Cassano P. et al., 2019). Кроме того, позиционирование источника света в решетчатой пластинке привело к более высокому световому потоку (по крайней мере, на два порядка) на вМПФК и вМОФК по сравнению с дорсолатеральной ПФК. Исследование также показало, что, хотя структуры лимбической системы, такие как миндалевидное тело и гиппокамп, получают лишь незначительную световую энергию от источника, расположенного в носовой полости, расположение в средней части носовой полости, так и решетчатой пластинки может обеспечить несколько более высокое осаждение света, но все же недостаточное (~ 0,01% первичных фотонов), в вышеупомянутые регионы (Cassano P. et al., 2019).

1.2.6. Интраназальная фотобиомодулирующая терапия через клиновидную пазуху

Имплантируемое оптическое волокно можно было бы провести через носовую полость и поместить в клиновидную пазуху (DiMauro T. M. et al., 2008, 2014, 2018; Pfleiderer M. et al., 2017). Например, кончик оптического волокна, подключенный к портативному лазерному/светодиодному

источнику, может быть вставлен и помещен в качестве постоянного устройства в клиновидную кость при прямой эндоскопической визуализации (DiMauro T. M. et al., 2008). Однако эта процедура потребовала бы сложной хирургической операции на носу [ухе, носу и горле (ЛОР)]: под общим наркозом необходимо поместить устройство в малодоступную и очень хрупкую костную структуру. Клиновидные пазухи представляют собой парные пространства внутри тела клиновидной кости, которые открываются в свод носовой полости через клиновидно-сетчатую выемку, проходящую через ее переднюю стенку (Wiebracht N. D. et Zimmer L. A., 2014). Он расположен выше крыши решетчатой пазухи, кавернозной пазухи, зрительного нерва, обонятельного нерва и турецкого седла, а также ниже носовых полостей, перед носовыми полостями и задними воздухоносными клетками решетчатой пазухи, кзади от содержимого средней черепной ямки и латерально к кавернозному синусу и полости черепа (Budu V. et al., 2013).

Клиновидная пазуха также прилегает к важным структурам лимбической системы (например, гипофизу, миндалевидному телу, гипоталамусу и гиппокампу). Гипофиз подвешен к самой нижней части гипоталамуса (под мозгом) с помощью стебля гипофиза или инфундибулума. Гипофиз расположен в гипофизарной ямке клиновидной кости и окружен турецким седлом (Amar A. P. et Weiss M. H., 2003). Гипофиз считается главной железой организма, потому что он регулирует деятельность большинства других желез, выделяющих гормоны. Миндалевидное тело расположено глубоко и медиально в височных долях головного мозга и перед гиппокампом. Миндалевидное тело расположено латерально и несколько сзади клиновидной пазухи. Миндалевидное тело имеет проекции на несколько структур, включая дорсомедиальный таламус, ретикулярное ядро таламуса, гипоталамус, ядра тройничного нерва и лицевой нерв, а также латеродорзальное тегментальное ядро, что позволяет ему влиять на различные поведенческие функции (Gloor P., 1978). Миндалевидное тело участвует в обработке эмоциональных реакций, таких как страх,

беспокойство и агрессия, память, восприятие выражений лица и принятие решений (Ehrlich I. et al., 2009). Гипоталамус расположен рядом с гипофизом по обе стороны от третьего желудочка и чуть выше и немного кзади от клиновидной пазухи. Гипоталамус взаимосвязан со стволом головного мозга и ретикулярной формацией, лимбическими структурами, включая миндалевидное тело и перегородку, и областями вегетативной нервной системы (Parent A. D. et Perkins E., 2018). Гипоталамус участвует в регуляции эндокринной системы, температуры тела, потребления пищи и воды, размножения и сексуального поведения, циркадных ритмов, усталости, сна, эмоциональных реакций и функции памяти (Parent A. D. et Perkins E., 2018). Гиппокамп представляет собой выпуклую структуру, состоящую из ткани серого вещества внутри парагиппокампальной извилины, которая расположена в височной доле ниже коры головного мозга и образует медиальные стенки нижних рогов боковых желудочков. Самая передняя часть гиппокампа также простирается выше и сзади клиновидной пазухи (Netter F. H., 2017). Гиппокамп опосредует несколько высших когнитивных функций, таких как обучение, память (в частности, долговременная память), пространственная навигация, регуляция функций гипоталамуса и эмоций (Anand K. S. et Dhikav V., 2012; Insausti R. et Amaral D. G., 2012).

Вполне возможно, что клиновидная пазуха потенциально может быть использована в качестве места расположения имплантированного источника света, который мог бы обеспечить терапевтическое количество света для лимбических структур (DiMauro T. M. et al., 2014). Pitzschke A. et al. (2015) предприняли попытку экспериментально изучить возможность проведения света и распределения фотонов с помощью трансфеноидального подхода, чтобы добиться достаточного облучения компактной части черной субстанции (кч ЧС) на человеческом трупe. Они соединили рассеиватель света на основе оптического волокна с лазерным диодом, излучающим различные длины волн 671 или 808 нм, а затем зонд вводили в полость носа и помещали в клиновидную пазуху по направлению к кчЧС под

эндоскопическим контролем. Их измерения показали, что 0,03% от 671 нм и 0,36% от 808 нм света, излучаемого оптическим волокном, могут достигать кЧС (Pitzschke A. et al., 2015). При использовании источников света достаточной мощности эти проценты доставляемого света могли бы обеспечить достаточное фотостимулирующее воздействие на целевую ткань кЧС. КЧС является основным выходом для цепи базальных ганглиев. Дофаминергические нейроны кЧС спинного полосатого тела через нигростриатальный путь, а также к латеральному и медиальному бледному телу системы базальных ганглиев и субталамическому ядру (Cragg S. J. et al., 2004). Черная субстанция играет важную роль в поиске вознаграждения, моторном планировании и движении (Plango A. et al., 2014). Вполне вероятно, что при использовании трансфеноидального освещения разумная доля первичной световой энергии может быть отложена в гипофизе и, возможно, даже в миндалевидном теле, гипоталамусе и передней части гиппокампа, прежде чем достичь компактной части черной субстанции.

1.2.7. Методы диагностики стрессорных реакций

1.2.7.1. Роль ВРС в оценке состояния ВНС.

Вариабельность сердечного ритма представляет собой физиологическое явление изменений частоты сердечных сокращений. В том числе и в состоянии покоя в организме происходят спонтанные колебания R-R-интервалов между двумя последовательными ударами сердца. Анализ variability сердечного ритма распространено широко во множестве исследований и играет особую роль в описании нарушений деятельности вегетативной нервной системы, отслеживании изменений нормального баланса ВНС, оценке вегетативных колебаний после различных хирургических вмешательств и прогнозировании различных состояний человека (Kastyro I.V et al., 2021).

Спектральный анализ variability сердечного ритма – это неинвазивный и простой способ в оценке вегетативной регуляции сердца (Ziemssen T., Siermann T., 2019). В частотной области широко применяются два параметра, полученные из спектрального анализа: мощность низкочастотного компонента (0,04–0,15 Гц), который отражает симпатические и вагусные воздействия; мощность высокочастотного компонента (0,15–0,40 Гц), который характеризует модуляцию тонуса блуждающего нерва. Помимо этого, соотношение LF/HF (вагосимпатический индекс) указывает на баланс между симпатическими и блуждающими тонами (Malik M. et al., 1996).

Для спектрального анализа ВСР необходимо осуществить ряд процедур предварительной обработки. Этапы предварительной обработки включают в себя выборку и оцифровку, идентификацию артефактов, редактирование данных R-R, отклонение интервалов R-R, последовательность данных N-N; для некоторых методов (например, быстрого преобразования Фурье) необходима интерполяция и выборка тахограммы (Malik M. et al., 1996). Важно отметить, что все этапы предварительного анализа могут в значительной мере оказать влияние на результаты анализа variability сердечного ритма.

Прежде всего, устройство должно иметь достаточную частоту дискретизации. Низкая частота дискретизации (<200 Гц) может повлиять на идентификацию комплекса QRS и привести к неточным интервалам RR, а затем к искаженному анализу ВСР (Malik M. et al., 1996). Рекомендуется, чтобы частота дискретизации не была ниже 250 Гц.

Перед спектральным анализом необходимо тщательно анализировать ЭКГ для того, чтобы удалить артефакты, эктопические сокращения сердца и аритмические изменения. Так как анализ ВСР основан на синусовом ритме, и если его не дифференцировать от артефактов и несинусовых событий, то эти события могут привести в дальнейшем к ошибкам (Kuusela T., 2013). Для анализа variability сердечного ритма коротких записей ЭКГ, если

возможно, необходимо выбрать участки ЭКГ, которые не содержат артефактов, экстрасистолий и аритмических очагов. Если выбранные данные включают технические артефакты, например, пропущенные комплексы PQRS и электрические помехи, то можно редактировать данные с помощью правильной интерполяции на основе соседних интервалов RR (Kuusela T., 2013). В то же время, методы технической коррекции эктопических событий являются не вполне точными. Существуют различные подходы для уменьшения влияния на анализ ВСР эктопических очагов, в том числе удаление экстрасистол и многочисленных методов интерполяций (Peltola M.A., 2012). В целом, простое удаление экстрасистолических эпизодов не рекомендуют многие авторы, так как в этом случае происходит потеря участков ЭКГ и в дальнейшем возникает искажение мощностей LF и HF (Peltola M.A., 2012). Выбор методов анализа ЭКГ зависит от типа эктопических ударов, качества записи данных и изучаемых групп. Для желудочковой экстрасистолии период между нормальными сердечными сокращениями до и после преждевременного сердечного сокращения примерно в два раза длиннее среднего значения R-R-интервалов, и компенсаторная пауза между двумя соседними нормальными комплексами PQRS может быть вполне нормальной (Kuusela T., 2013). Тем не менее, наджелудочковые экстрасистолии могут снижать активность синоатриального узла, при этом возможно использование более сложных аналитических методик (Mateo J., Laguna P., 2003).

Как правило, большинство авторов рассматривают источники краткосрочных и суточных записей ЭКГ для оценки ВСР. При этом, отдельно обсуждение ультра-краткосрочного анализа ВСР не принимается во внимание. Так, считается, что подобные записи являются противоречивыми и ненадежными для ультракоротких значений вариабельности сердечного ритма в условиях отсутствия исследований по их физиологическому происхождению (Shaffer F., Ginsberg J.P., 2017).

Краткосрочный анализ ВСР. Два отдельных, но пересекающихся процесса генерируют краткосрочные измерения ВСР. Первый источник – это сложные и динамичные отношения между симпатической и парасимпатической нервными системами. Второй источник подразумевает регуляторные механизмы, которые контролируют частоту сердечных сокращений посредством дыхательной синусовой аритмии, барорецепторного рефлекса (контроль артериального давления с отрицательной обратной связью) и ритмические изменения в тоне сосудов (Gevirtz R.N. et al., 2016). Дыхательная синусовая аритмия вызывает ускорение и замедление работы сердца через контроль тону блуждающего нерва (Karemaker J.M., 2009).

У здорового человека в сердце существует динамическая связь между парасимпатикой и симпатикой. Контроль со стороны парасимпатического отдела ВНС преобладает в покое, в результате чего средняя частота сердечных сокращений составляет 75 ударов в минуту. Парасимпатическая нервная система может замедлить работу сердца до 20 или 30 ударов в минуту или остановить сердце на короткое время. Это прекрасно показывает характер влияния блуждающего нерва, который называется усиленный антагонизм (Olshansky B. et al., 2008).

ПСН оказывает свои эффекты быстрее (< 1 с), чем СНС (> 5 с). Поскольку симпатикотония и ваготония способны вызывать антагонистические эффекты на сердечную деятельность, например, тахикардия и брадикардия, их влияние на сердце зависит от текущего баланса и активности ВНС. Хотя СНС может подавлять активность ПСН, она также может и увеличивать ваготонию (Gellhorn E., 1957). Резкое увеличение импульсации блуждающего нерва к сердцу может возникнуть после воздействия стресса высокой интенсивности уровня, что проявляется в виде повышенной активности желудка ночью и астматических симптомов (Ballard R.D., 1999).

Соотношение между СНС и ПСН является довольно сложным линейным и нелинейным явлением. Признано, что это соотношение не следует описывать как систему с «нулевой суммой», которую можно охарактеризовать, как «маятник» (Shaffer F., Ginsberg J.P., 2017). Повышенная активность парасимпатического отдела ВНС может быть связана с уменьшением, увеличением или отсутствием изменений в активности симпатической нервной системы. В частности, после аэробных упражнений восстановление частоты сердечных сокращений сразу включает реактивацию парасимпатической нервной системы, в то время как остается повышенной уровень симпатикотонии (Billman G.E. et al., 2015).

Аналогично, обучение пациентов медленному дыханию во время симпатикотонии может задействовать обе части вегетативной нервной системы и увеличить дыхательную синусовую аритмию. Сложная взаимосвязь между нервной активностью СНС и ПСН означает, что соотношение между LF и HF их мощность не всегда будет отражать баланс вегетативной нервной системы (Billman G.E., 2013).

Суточная ВСР. Циркадные ритмы, температура тела, обмен веществ, цикл сна и ренин-ангиотензиновая система способствуют 24-часовым регистрациям вариабельности сердечного ритма, которые представляют собой «золотой стандарт» для клинической ее оценки (Shaffer F. et al., 2014). Подобные записи большее прогностическое значение, чем краткосрочные записи ЭКГ (Kleiger R.E. et al., 2010). Хотя в различных исследованиях рассчитывают 24-часовые и краткосрочные измерения вариабельности сердечного ритма, как правило используются одни и те же математические формулы, которые не могут заменить друг друга, при этом их физиологическое значение может сильно расходиться (Kuusela T., 2013).

Сравнение краткосрочного и долгосрочного анализа ВСР. Сердечно-сосудистая система является пространственно-временной системой. Она построена из динамической сети взаимосвязанных петель обратной связи. Частота сердечных сокращений, АД и параметры ВСР

колеблются постоянно в состоянии покоя, а также при воздействии различных внутренних и внешних раздражителей (Ziemssen T. et al., 2013). Можно оценить параметры variability сердечного ритма в состоянии покоя и активном состоянии, стоя, в различные фазы сна, реакцию ВСР на лекарства, при воздействии различных факторов стресса (Li K. et al., 2019). Выбор наиболее подходящего временного отрезка для анализа variability поможет оптимизировать его применение.

Измерения ВСР в частотной области и их значение.

Диапазон ULF. Для оценки ультранизкочастотного диапазона ($\leq 0,003$ Гц) необходим период записи не менее 24 ч (12) и сильно коррелирует с индексом временной области SDANN (Bigger J.T. Jr. et al., 1992). Несмотря на то, что не существует единого мнения относительно механизмов, генерирующих энергию ULF, она связана с очень медленными биологическими процессами. Изменения циркадных ритмов могут быть отражены изменениями ULF, а также являться основной движущей силой этого ритма (Shaffer F. et al., 2014). Температура тела, обмен веществ и ренин-ангиотензиновая система активируются и продолжают работать в течение длительного периода времени и также могут влиять на эти частоты (Bonaduce D. et al., 1994). Существуют разногласия по поводу роли парасимпатической и симпатической нервных систем относительно их роли в изменениях этого спектра. Различные психические расстройства показывают четкие циркадные паттерны в течение 24 ч, особенно во время сна (Stampfer H.G., 2013).

Диапазон VLF. Для диапазона очень низких частот (0,0033–0,04 Гц) требуется период записи не менее 5 минут, но его лучше всего оценивать по результатам обработки 24-часовых записей ЭКГ. В 5-минутных отрезках имеется около 0–12 полных периодов колебаний (Kuusela T., 2013). В то время как все низкие значения всех 24-часовых записей и анализа ВСР могут прогнозировать высокий риск неблагоприятных исходов, мощность очень

низких частот наиболее тесно связана со смертностью от множества причин, чем мощность низких или высоких частот (Tsuji H. et al., 1994; Tsuji H. et al., 1996; Hadase M. et al., 2004).

Было показано, что низкая мощность очень низкочастотного компонента ВСП была связана со смертью от аритмии (Bigger J.T. Jr. et al., 1992) и с посттравматическим стрессовым расстройством (Shah A.J. et al., 2013). В нескольких исследованиях низкая мощность VLF была связана с развитием сильных воспалительных реакций (Lampert R. et al., 2008). Наконец, VLF имел корреляцию с низким уровнем тестостерона, в то время как другие биохимические маркеры, опосредованные влиянием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, в частности, кортизол, данной взаимосвязи не имели (Theorell T. et al., 2007).

VLF сильно коррелирует с SDNN Index, которая в среднем составляет стандартные отклонения из 5 минут для всех интервалов NN за 24-часовую запись ЭКГ. Не до конца ясны физиологические механизмы, которые могут описать изменения в этой полосе (Kleiger R.E. et al., 2005). Интрамуральная кардиальная нервная система, вероятно, вносит вклад в ритм VLF, а симпатическая нервная система в значительной мере влияет на амплитуду и частоту колебаний этого показателя (Shaffer F. et al., 2014).

Энергия очень низкочастотного компонента может также генерироваться физической нагрузкой (Bernardi L. et al., 1996), терморегуляторными изменениями, влиянием ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальными факторами на сердце (Claydon V.E. et al., 2008). Активность парасимпатической нервной системы способствует увеличению мощности VLF, так как парасимпатическая блокада почти полностью устраняет мощность очень низкочастотного компонента (Taylor J.A. et al., 1998). В то же время, симпатическая блокада никак не влияет на изменения мощности VLF, а активность очень низких частот может наблюдаться у пациентов с тетраплегией, у которых нарушена симпатическая иннервация сердца и легких (Berntson G.G. et al., 1997).

В работах многих авторов (Armour J.A., 2003; Kember G.C. et al., 2000; Kember G.C. et al., 2001) было показано, что ритм очень низких частот создается за счет активации афферентных интрамуральных кардиальных нейронов. Данная ситуация стимулирует на различных уровнях обратную связь, а также обратную связь в нервной системе сердца, между сердцем, внекардиальными ганглиями и спинным мозгом. Ряд экспериментальных данных говорит о том, что сердце по своей природе генерирует ритм VLF и эфферентную активность симпатической нервной системы после физической активности, а реакции на стрессорные воздействия изменяют его амплитуду и частоту.

Диапазон LF. Низкочастотный спектр (0,04–0,15 Гц) как правило регистрируется в течение как минимум 2-минутного отрезка записи ЭКГ (Shaffer F. et al., 2014). Данная область ранее называлась диапазоном барорецепторов, так как она в основном отражает активность барорецепторов во время отдыха (McCraty R., Shaffer F. 2015). Изменения мощности низких частот могут быть получены как с помощью стимуляции симпатической и парасимпатической нервных систем, так и посредством регуляции артериального давления через барорецепторы (Lehrer P.M. et al., 2007), в первую очередь с помощью ПСН (Reyes del Paso G.A. et al., 2013), или единственной лишь активностью барорефлексов (Goldstein D.S. et al., 2011). Вероятнее всего, симпатическая нервная система не генерирует ритмы значительно выше 0,1 Гц. При этом можно наблюдать, как вагусная активность влияет на сердечные ритмы до 0,05 Гц (ритм 20 с). В состоянии покоя спектр LF может отражать барорефлексную активность, а не сердечную симпатическую иннервацию (Shaffer F. et al., 2014).

В периоды медленного дыхания вагусная активность может легко генерировать колебания в ритмах сердца, которые переходят в диапазон низких частот (Lehrer P.M. et al., 2008). В связи с этим связанные с дыханием эфферентные вагусно-опосредованные взаимодействия в значительной мере отражены в диапазоне низких частот ВСР, когда частота дыхания ниже 8,5 в

минуту или на высоте глубокого вдоха (Bron T.E. et al., 1992; Tiller W.A. et al., 1996).

Диапазон HF. Высокочастотный компонент ВСР, называемый также дыхательный спектр (0,15–0,40 Гц), как правило регистрируется в течение минимального периода 1 мин записи электрокардиограммы. Для младенцев и детей, которые дышат чаще, чем взрослые, диапазон покоя может быть скорректирован до 0,24–1,04 Гц (Quintana D.S. et al., 2016). Диапазон высоких частот отражает парасимпатическую активность и называется дыхательным спектром, так как именно он соответствует вариациям частоты сердечных сокращений, связанным с дыхательным циклом. Эти фазовые изменения частоты сердечных сокращений известны как дыхательная синусовая аритмия и могут не являться единственным отражением парасимпатического контроля за сердечной деятельностью (Grossman P., 2007).

Ускорение сокращений сердца происходит во время вдоха и замедляется оно во время выдоха. Во время вдоха сердечно-сосудистый центр ингибирует влияние блуждающего нерва, что приводит к увеличению сокращений сердца. И наоборот, во время выдоха сердечно-сосудистый центр восстанавливает отток импульсов из центра блуждающего нерва, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений за счет выделения ацетилхолина (Eckberg D.L., Eckberg M.J., 1982). Полная парасимпатическая блокада практически исключает колебания в диапазоне низких частот и снижает мощность в диапазоне HF (Shaffer F. et al., 2014).

Мощность высоких частот с измерениями во временной области pNN50 и RMSSD коррелирует сильно (Kleiger R.E. et al., 2005). Мощность HF может увеличиваться ночью и снижаться днем (McCraty R., Shaffer F., 2015). Уменьшение мощности высоких частот связано нарушениями в психо-эмоциональной сфере: стрессом, паникой, тревогой или беспокойством. Изменения тонуса парасимпатической нервной системы способствует поддержанию динамической вегетативной регуляции, важной для нормального функционирования сердечно-сосудистой системы. Дефицит

торможения блуждающего нерва связан с повышенной заболеваемостью (Thayer J.F., 2010).

Диапазон высоких частот и дыхательная синусовая аритмия не характеризуют изменения тонуса блуждающего нерва. У здоровых людей дыхательная синусовая аритмия может быть увеличена при помощи медленного и глубокого дыхания. Изменения частоты дыхания могут приводить к серьезным сдвигам в амплитуде дыхательной синусовой аритмии, не влияя при этом на вагальный тонус, а это может свидетельствовать о среднем изменении частоты сердечных сокращений в различных условиях: например, смена отдыха и тренировки (Grossman P., 2017). P. Grossman предложил следующую пробу: если замедлить дыхание до 6 эпизодов в минуту, то будет наблюдаться увеличение частоты сердечных сокращений, по сравнению с нормопноэ (15 дыхательных движений в минуту). В течение этого времени средняя частота сердечных сокращений не должна изменяться в значительной мере, потому что тонус вагуса не поменялся (Grossman P., 2017).

В то же время, мощность высоких частот указывает на парасимпатическую модуляцию частоты сердечных сокращений и она не характеризует тонус блуждающего нерва. Если сдвиги в мощности высокочастотного компонента вариабельности сердечного ритма отражают сдвиги в импульсации вагуса, то они должны приводить к соответствующим изменениям сердечных сокращений. Но дыхание с разными скоростями в диапазоне 9–24 вдохов/мин, которое изменяет мощность HF, не меняет средней частоты сердечных сокращений. Дыхательная синусовая аритмия и тонус парасимпатической нервной системы диссоциируют во время больших изменений активности симпатической нервной системы, химической блокады синоатриального узла, а также тогда, когда интенсивная эфферентная импульсация по вагусу может резко замедлить сердцебиение во время вдоха и выдоха (Grossman P., Taylor E.W., 2007). Изменения частоты и объема дыхательных движений могут заметно изменить некоторые

показатели вариабельности сердечного ритма (HF-мощность, $pNN50$, RMSSD), фактически не влияя на тонус блуждающего нерва.

Соотношение LF/HF – вагосимпатический индекс. Отношение мощности LF к HF (отношение LF/HF) называется вагосимпатическим индексом и изначально высчитывалось на основании анализа 24-часовых записей ЭКГ, в течение которых активность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы вносят вклад в LF-мощность, а активность парасимпатической нервной системы в первую очередь вносит вклад в мощность диапазона высоких частот. Во многих исследованиях ставилась цель оценить соотношение между активностью различных отделов вегетативной нервной системы (Shaffer F. et al., 2014).

Идея, лежащая в основе отношения LF к HF, заключается в том, что мощность низких частот может генерироваться симпатической нервной системой, тогда как мощность высоких частот генерируется парасимпатической нервной системой. В этой модели низкое соотношение LF/HF отражает парасимпатическое влияние или ваготонию. Это было замечено в то время, когда организм сохраняет энергию и участвует в поведении "ухаживай и дружи". Напротив, высокие показатели соотношения LF/HF указывали на доминирование симпатически - симпатикотонию, которая возникает в условиях поведения типа «бей или беги» или парасимпатической абстиненции (Shaffer F. et al., 2017).

G.E. Billman поставил под сомнение убеждение (Billman G.E., 2013), что соотношение LF/HF оценивает «симпато-вагальный баланс» (Pagani M. et al., 1986). Во-первых, мощность низких частот не является чистым показателем активности симпатической нервной системы. Половина изменчивости в этой частотной полосе обусловлена влиянием парасимпатического отдела ВНС, а меньшая доля обусловлена факторами неопределенными до сих пор. Во-вторых, взаимодействия тонуса парасимпатического и симпатического звеньев ВНС являются сложными, нелинейными и часто невзаимными. В-третьих, смешивание с механизмами

дыхания и частоты сердечных сокращений в состоянии покоя создает неясность в отношении вкладов симпатической и парасимпатической нервных систем в отношении LF/HF в течение всего периода измерения.

F. Shaffer et al. показали, что отношение LF/HF является спорным, так как разные процессы, по-видимому, генерируют разные значения для суточных и коротких записей ЭКГ, и эти значения плохо коррелируют между собой (Shaffer F. et al., 2014). Кроме того, роль симпатикотонии в мощности LF сильно зависит от условий тестирования. Например, когда рассчитывается показатель LF в момент, когда пациент сидит в вертикальном положении в состоянии покоя, основным вкладом является активность парасимпатической нервной системы и активность барорефлекса, а не активность симпатической нервной системы (Kember G.C. et al., 2001). Следовательно, интерпретация базовых соотношений LF/HF в течение 5 минут записи ЭКГ в состоянии покоя зависит от конкретных условий.

1.2.7.2. Гормоны коры надпочечников, как показатели стресс-ответа

Хирургическое вмешательство вызывает, как правило, альтерацию тканей и, как следствие, провоцирует болевой синдром (Paola A. et al., 2015). В ответ на активацию ноцицепторов в кровь происходит выброс гормонов стресса, мишенями которых служат гиппокамп, префронтальная кора и миндалевидное тело, а также те области мозга, которые участвуют в сложных механизмах кратковременной и долговременной памяти (Cahill L., McGaugh J.L., 1998).

Увеличение концентрации в плазме крови гормонов в острую фазу хирургического стресса с физиологической точки зрения крайне важно. Во время физиологического сна, функциональное состояние функциональных связей между неокортексом и гиппокампом может быть модулировано, согласно данным некоторых авторов, кортизолом (Payne J.D., Nadel L., 2004). Повышенный уровень кортизола может нарушать нормальную связь между

этим структурами головного мозга, затрудняя процесс консолидации памяти (Payne J.D., Nadel L., 2004). В свою очередь, снижение уровня кортизола, а это наблюдается во время медленной фазы сна, считается решающим для активации памяти. Другие нейроэндокринные факторы, выделяющиеся в ответ на стрессовое воздействие, в том числе пролактин, также могут быть вовлечены в регуляцию функции памяти (Radulovic J. et al., 1999; Croiset G. et al., 2000). Пролактин увеличивает экспрессию кортикотропин-релизинг-фактора (КРФ), значение которого является важным для повышения качества обучения посредством воздействия его на рецепторы гиппокампа КРФ-R1 независимо от его косвенного снижения активности стресс-индуцированной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (Torner L. et al., 2001; Donner N. et al., 2007), вероятно, опосредованным изменениями нервных связей с паравентрикулярным ядром гипоталамуса (Blume A. et al., 2009). Переменное ингибирование АКТГ-стимулированной продукции кортизола анальгетическими фармакологическими средствами была продемонстрирована в ряде клинических исследований (Marana E. et al., 2010).

Секреция кортизола повышается в результате активации коры надпочечников гормоном аденогипофиза – АКТГ. Большая его концентрация и концентрация, соответственно, кортизола в плазме крови могут быть определены через несколько минут после начала хирургического вмешательства и рост их концентрации связан с интенсивностью хирургического повреждения, то есть объема хирургического вмешательства (Nicholson G. et al., 1998). Кортизол, помимо свойственных ему известных метаболических эффектов, оказывает противовоспалительное действие за счет снижения выработки медиаторов воспаления (Desborough J.P., 2000).

Физиологический механизм обратной связи, приводящий к торможению синтеза АКТГ в связи с увеличением концентрации кортизола в плазме крови, нарушается в ходе хирургического вмешательства, тогда как

секреция кортизола может быть уменьшена при помощи анальгетиков (Marana E. et al., 2010).

Эндокринная система активируется афферентными нервными импульсами от места повреждения тканей. При их повреждении в областях Захарьина-Геда эти импульсы идут по сенсорным нервным волокнам через задние корешки спинномозговых нервов в головной мозг, где, в свою очередь, активируется гипоталамус. После открытия цитокинов была выдвинута идея того, что местные вещества могут влиять на некоторые изменения, связанные с хирургическим вмешательством.

Уровни кортикостерона в плазме можно рассматривать как внешний маркер активности центральной нервной системы, в частности лимбико-гипоталамической системы, поскольку контроль ГГА осью основан на длинных и коротких петлях обратной связи, частично действующих через лимбическую систему. Утверждалось, что нарушения уровня кортизола в плазме, которые обнаруживаются при депрессивных состояниях, являются результатом таких изменений (Katz R.J. et al., 1981).

Pyinskaya M. et al. (2017) на примере тонзиллэктомии показали, что неадекватное анестезиологическое пособие во время проведения оториноларингологических хирургических вмешательств приводит к выбросу значительного количества кортизола в плазму крови. Так, в их работе у пациентов с общим наркозом кортизола в плазме крови было значительно меньше, чем у тех, которым тонзиллэктомия проводилась только с применением местной инфильтрационной анестезии.

Глава 2. Материалы, пациенты и методы исследования.

Исследование проводилось в клинике оториноларингологии кафедры оториноларингологии медицинского института Российского университета дружбы народов на клинической базе в ГКБ № 67.

Было проведено рандомизированное, проспективное клиническое исследование оценки стрессовых реакций и путей их минимизации у пациентов после септопластики при помощи фотобиомодулирующей терапии.

2.1. Методика проведения септопластики.

В период с 2020 по 2022 гг. в исследовании приняло участие 124 пациента с искривлением перегородки носа, которым была проведена септопластика. В исследование включались мужчины без сопутствующей соматической патологии в возрасте от 18 до 46 лет.

После воздействия средств для общей анестезии, проводилась гидроотсепаровка слизисто-надхрящичного листков при помощи раствора местного анестетика. После этого проводился разрез по переднему краю четырехугольного хряща и механическим путем осуществлялась тупая дальнейшая отсепаровка слизисто-надхрящичного слоя. После выделения четырехугольного хряща и его удаления, а также выделения костного отдела перегородки носа проводилось удаление искривленных частей и, при необходимости, сбивание костного гребня при помощи долота и молотка. Затем удаленный хрящ выпрямляли, вырезали искривленные участки, непригодные к последующей репозиции. После этого хрящ имплантировали обратно между двумя слизисто-надхрящичными листками. После этого проводилось ушивание разреза кетгутовым шовным материалом. На каждом этапе проводили гемостаз при помощи марлевых турунд, пропитанных раствором эпинефрина. Далее оценивали полость носа на предмет

кровотечения. На заключительном этапе хирургического вмешательства проводили переднюю тампонаду поролоновыми тампонами в перчаточной резине на период до 48 часов.

2.2. Методика анестезиологического пособия.

При проведении септопластики использовалась местная инфильтрационная анестезия с применением 2% раствора прокаина, а для снижения риска интраоперационного носового кровотечения добавляли 0,1% раствора эpineфрина. В качестве обезболивающего препарата у всех пациентов внутримышечно применялся кетаролак (60 мг) в вечернее время.

В качестве общей анестезии, кроме местной анестезии, применялись следующие медикаментозные средства: фентанил, пропофол, цисатракурия безилат (нимбекс), транексамовую кислоту (транексам), атропин и метоклопрамид (церукал).

2.3. Распределение пациентов по группам.

После септопластики фотобиомодулирующую терапию проводили пациентам 1-3 групп через 4-5 часов после окончания септопластики. При этом головки излучателя генерировали инфракрасное импульсное лазерное излучение с длиной волны 0,890 мкм и установленной мощностью 10 Вт (аппарат «ЛАЗМИК-01», Россия). Головки излучателя устанавливались в проекции латерального хряща и большого хряща крыла носа с обеих сторон в течение 2 мин (табл. 2.1).

Во второй группе (31 человек) дополнительно по описанной схеме проводили ФБМТ через сутки после септопластики.



Рисунок 2.1. Лазерный аппарат «ЛАЗМИК-01» для проведения ФБМТ.

В третьей группе (31 пациент) ФБМТ проводилась через 4-5 часов и 24 часов после окончания септопластики, когда в полости носа были установлены передние тампоны также головками с излучением в инфракрасном диапазоне на крылья носа в течение 2-х мин. с каждой стороны. Кроме того, в этой группе после удаления передних тампонов из полости носа через 48 ч после операции проводили интраназальную ФБМТ с насадкой в непрерывном, модулированном режиме работы в красном оптическом диапазоне, с длиной волны 0,63 мкм и с мощностью излучения 8 мВт. Головки устанавливались в обе половины носа на 2 мин (аппарат «ЛАЗМИК-01», Россия) (рис. 2.1).

Четвертую группу (группу сравнения) (31 человек) составили пациенты, которым не проводилась фотобиомодулирующая терапия (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Дизайн исследования.

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	итого
Количество пациентов	n=31	n=31	n=31	n=31	n=124
Возраст (лет)	18-43	19-46	20-42	18-44	
Вид тампонады носа	Тампонада поролоновыми тампонами в перчаточной резине				
Удаление тампонов	Через 2 суток				
Оценка кортизола в ротовой жидкости	n=12	n=14	n=13	n=11	
	До операции, через 5, 24, 48 часов после операции				
ФБМ терапия	Через 4-5 часов после септопластики	Через 4-5 часов, 24 часа после септопластики	Через 4-5, 24 и 48 часов после септопластики	нет	n=93
	инфракрасное импульсное лазерное излучение с длиной волны 0,890 мкм и установленной мощностью 10 Вт на крылья носа	инфракрасное импульсное лазерное излучение с длиной волны 0,890 мкм и установленной мощностью 10 Вт на крылья носа	<ul style="list-style-type: none"> • инфракрасное импульсное лазерное излучение с длиной волны 0,890 мкм и установленной мощностью 10 Вт на крылья носа • непрерывный, модулированный режим работы в красном оптическом диапазоне, с длиной волны 0,63 мкм и с мощностью излучения 8 мВт интраназально 		
Местная инфильтрационная анестезия	sol. Procaini 1% (250 mg), sol. Epinephrini 0,1% (10 mg)				
Общая анестезия	sol. Phentanyli (30 mkg/ml), sol. Propofoli (150 mg), sol. Nimbexi (6 mg), sol. Traneksami (1000 mg), sol. Atropini (0,5 mg), sol. Cerucali (10 mg)				
Анальгетическая терапия в день операции в 20-22 вечера	sol. Ketorolaci (60 mg)				

Оценка боли	Визуально-аналоговая шкала, цифровая рейтинговая шкала, вербальная шкала-«молния» через 4 часа, 6, 24 и 48 часов после операции. Обработка данных: <ul style="list-style-type: none"> • Подсчитывалось среднее значение по 3-м шкалам для каждого пациента, затем среднее в группе. Анализируются значения для каждой шкалы между мужчинами и женщинами в зависимости от вида анестезии и площади выполнения септопластики.	
Оценка variability сердечного ритма	<i>Анализ в частотной области:</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. общая мощность спектра (Total Power) (Гц, мс²), 2. ультранизкие частоты (ULF) (Гц, мс²), 3. очень низкие частоты (VLF) (Гц, мс²), 4. низкие частоты (LF) (Гц, мс²), 5. высокие частоты (HF) (Гц, мс²), 6. очень высокие частоты (VHF) (Гц, мс²) 	<ul style="list-style-type: none"> • Общее за периоперационные сутки • За день • За ночь • Через 24 часа • Через 48 часов

Продолжение таблицы 2.1

2.4. Оценка variability сердечного ритма.

Перед хирургическим вмешательством за 60 минут всем пациентам на сутки устанавливалась система суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру Schiller MT-210 (Schiller, Швейцария).

Также холтеровский монитор устанавливался всем пациентам на 40 минут через 24 часа после операции и через 48 часов после нее.

Для оценки состояния вегетативной системы оценивались параметры *частотного диапазона* ВСП (Гц, мс²): ультранизкочастотный компонент (ULF), очень низкочастотный компонент (VLF), низкочастотный компонент (LF), высокочастотный компонент (HF), очень высокочастотный компонент (VHF), а также общая мощность.

2.5. Оценка острого постоперационного болевого синдрома.

Интенсивность болевого синдрома. Степень выраженности острой боли после септопластики оценивалась при помощи визуально-аналоговой шкалы, цифровой рейтинговой шкалы и вербальной шкалы-«молнии» (рис. 2.2).

Пациентам предлагалось отметить вертикальной линией на каждой из шкал то место шкалы, которое, по их представлению, соответствовало испытываемой боли. Длина шкал составляла 100 мм и боль оценивалась, исходя из 100. Градация интенсивности боли была следующей. От 0 до 25 мм боль оценивалась как слабая либо она отсутствовала, от 26 до 50 мм боль считали средней силы, сильная боль соответствовала диапазону 56-75 мм, а очень сильная и нестерпимая боль – 76-100 мм. Аналоговые шкалы предлагались пациентам через 1, 3, 6, 24 часа после операции. Через два дня (48 часов) после операции интенсивность боли оценивали через 1 час после удаления передних тампонов носа.

Шкалы демонстрировались пациентам отдельно в следующем порядке: ВАШ, ЦРШ, ВШМ. Боль оценивалась в каждой выборке пациентов по каждой из шкал и по среднему значению по трём шкалам.

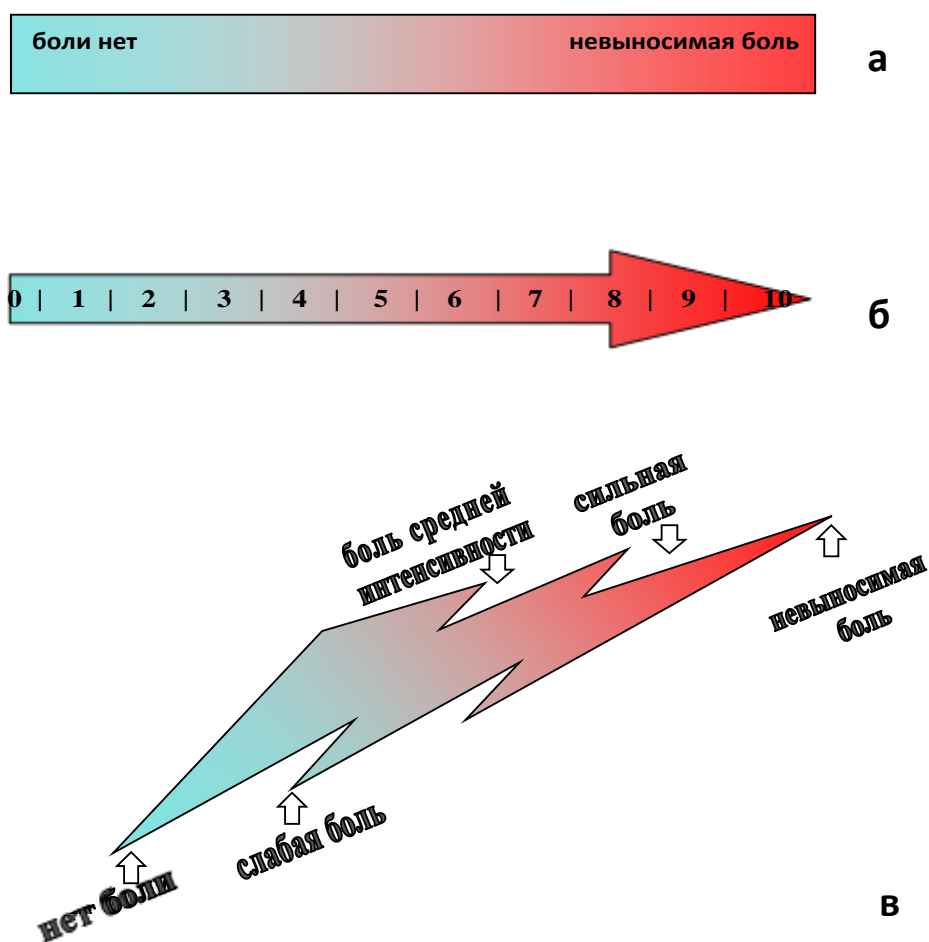


Рисунок 2.2. Аналоговые шкалы оценки острого болевого синдрома: а – визуально-аналоговая шкала, б – цифровая рейтинговая шкала, в – вербальная шкала-«молния».

2.6. Оценка концентрации кортизола в ротовой жидкости.

Для оценки стрессового ответа, на основании изучения активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (Dorn L.D. et al., 2007), после

проведения септопластики проводился двукратный забор ротовой жидкости. Пациентам всех групп предлагали жевать специальный тампон в течение 3-4 минут (Nicolson N.A., 2008) до операции, через 5, 24, 48 часов после операции.

Забор материала проводили в утренние часы и дневное время (Лапшина А.М. и соавт., 2008) без предварительной стимуляции слюноотделения. Пробирки тотчас же замораживались и хранились при -70°C до момента определения кортизола. Концентрацию кортизола в слюне определяли иммуноферментным методом (Belaya Z.E. et al., 2012; Надежкина Е.Ю. и соавт., 2020).

Для оценки концентрации кортизола в ротовой жидкости была сформирована группа сравнения, которую составили 25 здоровых мужчин в возрасте от 21 до 35 лет. Забор ротовой жидкости в группе сравнения проводился в период с 10:00 до 16:00 часов. Забранный материал подвергался электрохемилюминесцентному иммуноанализу (ECLIA) (Wilson D., 2007). Полученные данные концентрации кортизола в ротовой жидкости измерялись в нмоль/л (рис. 2.3.).

2.7. Статистическая обработка данных

Результаты суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру обрабатывались в программах Excel 2019, JASP 0.14.0.0, Schiller MT-210. Статистическая обработка материала, полученного в результате оценки острого болевого синдрома по трем шкалам и по средним значениям, осуществлялась в программах Excel 2019, JASP 0.14.0.0. При Гауссовом распределении выборки данных для определения достоверности различий использовали критерий Стьюдента, при негауссовом распределении применяли критерий Манн-Уитни.

При этом использовали t критерий Стьюдента (за достоверную принималась разность средних при уровне значимости от $p < 0,001$ до $p < 0,05$).

Также проводился корреляционный анализ, позволяющий оценить связь между отдельными процессами и параллелизм в их развитии.

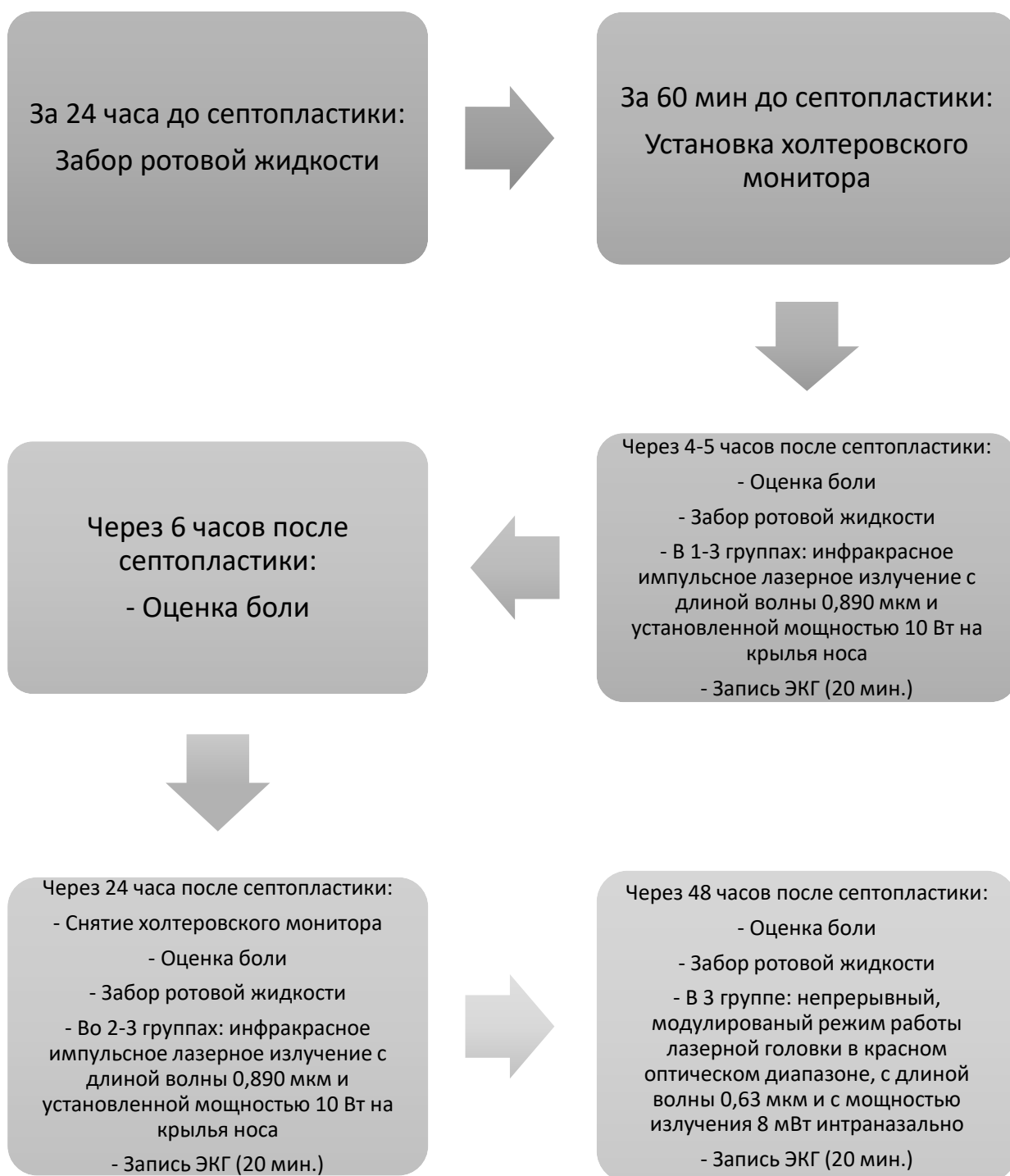


Рисунок 2.3. Схема проведения исследования.

Глава 3. Эффективность различных схем фотобиомодулирующей терапии в раннем постоперационном периоде у пациентов после септопластики (результаты собственных исследований).

Септопластика является крайне травматичным хирургическим вмешательством. В последнее время многими авторами в экспериментальных исследованиях было показано, что ее моделирование крыс провоцирует развитие тревожно-депрессивного состояния, которое проявляется изменениями их поведенческих реакций в условиях открытого поля, рост симпатикотонии в первые 4 постоперационных суток, изменения цитоархитектоники гиппокамповой формации и появление в ней темных нейронов, увеличение концентрации кортикостерона в плазме крови и даже стимуляцию дегрануляции тучных клеток их брыжеечного пула (Кастыро И.В. и соавт., 2018; Кастыро И.В.^А и соавт., 2021; Шилин С.С. и соавт., 2021; Хамидулин Г.В. и соавт., 2021; Кастыро И.В.^Б и соавт., 2021; Шаламов К. и соавт., 2021; Шмаевский П.Е. и соавт., 2021; Торшин В.И. и соавт., 2022; Костяева М.Г. и соавт., 2022).

В.И. Попадюк и И.В. Кастыро показали, что при проведении септопластики у пациентов также развиваются различные стрессорные реакции в ответ на хирургическое повреждение перегородки носа: симпатикотония, анормальная ваготония в дневное время суток, развитие болевого синдрома, рост концентрации кортизола в плазме крови и др. На степень развития этих реакций существенное влияние оказывают выбор схемы анестезиологического пособия, выбор анальгетической терапии в постоперационном периоде, гендерный фактор, выбор тампонадного или безтампонадного ведения пациентов в раннем постоперационном периоде, срок удаления передних носовых тампонов, а также предоперационное время в стационаре и время суток проведения септопластики (Kastyro I.V. et al., 2017; Попадюк В.И., Кастыро И.В., 2018; Кастыро И.В. и соавт., 2021;).

Фотобиомодулирующая терапия получила широкое применение в реабилитации пациентов с заболеваниями органов головы и шеи (Решетов И.В. и соавт., 2021; Решетов И.В. и соавт., 2021). Для купирования острого воспаления в последнее время получила широкое распространение фотобиомодулирующая терапия (Salehpour F. et al., 2020). Однако до сих пор не разработана и патофизиологически не обоснована наиболее оптимальная схема ее применения для реабилитации пациентов после проведения септопластики в раннем постоперационном периоде в условиях передней тампонады носа.

3.1. Острый болевой синдром в комплексной реабилитации пациентов после проведения септопластики

3.1.1. Оценка острой боли после септопластики по ВАШ

Согласно критерию Манн-Уитни, интенсивность острого болевого синдрома по ВАШ во всех группах достоверно снижалась от 1-го часа к 6-му часу после операции ($p < 0,001$), при этом на указанных сроках оценки боли различий между группами зафиксировано не было (табл. 3.1, рис.3.1). Через сутки после операции у пациентов первой группы интенсивность болевого синдрома повысилась, по сравнению с 6-м часом после септопластики ($p < 0,01$) и была при этом также значимо выше, по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп ($p < 0,001$). На трехчасовом постоперационном отрезке оценки боли у пациентов 1-й группы были отмечены показатели достоверно менее интенсивной боли, по сравнению с 2-й и 3-й группы при $p < 0,05$, что клинически можно считать не значимым в данных условиях (Попадюк В.И. и соавт., 2012). Через 48 часов после проведения септопластики степень острого болевого синдрома значимо снизилась до минимальных значений у всех пациентов, по сравнению с сутками ранее ($p < 0,001$), и не отличалась между группами (табл. 3.1, рис.3.1).

Обращает на себя внимание то, что использование ФБМТ у пациентов через сутки после проведения септопластики наряду с днем операции приводит к минимизации острого болевого синдрома и/или его отсутствию при ее оценке по ВАШ (Кастыро И.В., 2012). На рис. 3.1 зеленой линией отмечено значение интенсивности боли в 25 мм, что является минимальным порогом для ощущения пациентом «слабой боли или ее отсутствия» (Кастыро И.В. и соавт., 2012).

Таблица 3.2. Значения изменения динамики болевого синдрома по результатам оценки по ВАШ (мм, Ср \pm ОшСр).

Часы после операции	1	3	6	24	48
1 группа	45,4 \pm 2,33	31,52 \pm 1,74	26,46 \pm 1,84	29,81 \pm 1,44	5,33 \pm 1,42
2 группа	49,36 \pm 2,86	34,91 \pm 2,02	26,33 \pm 1,59	20,67 \pm 1,8	6,63 \pm 1,41
3 группа	46,19 \pm 3,29	35,1 \pm 2,33	24,62 \pm 2,33	19,12 \pm 1,73	4,15 \pm 1,99

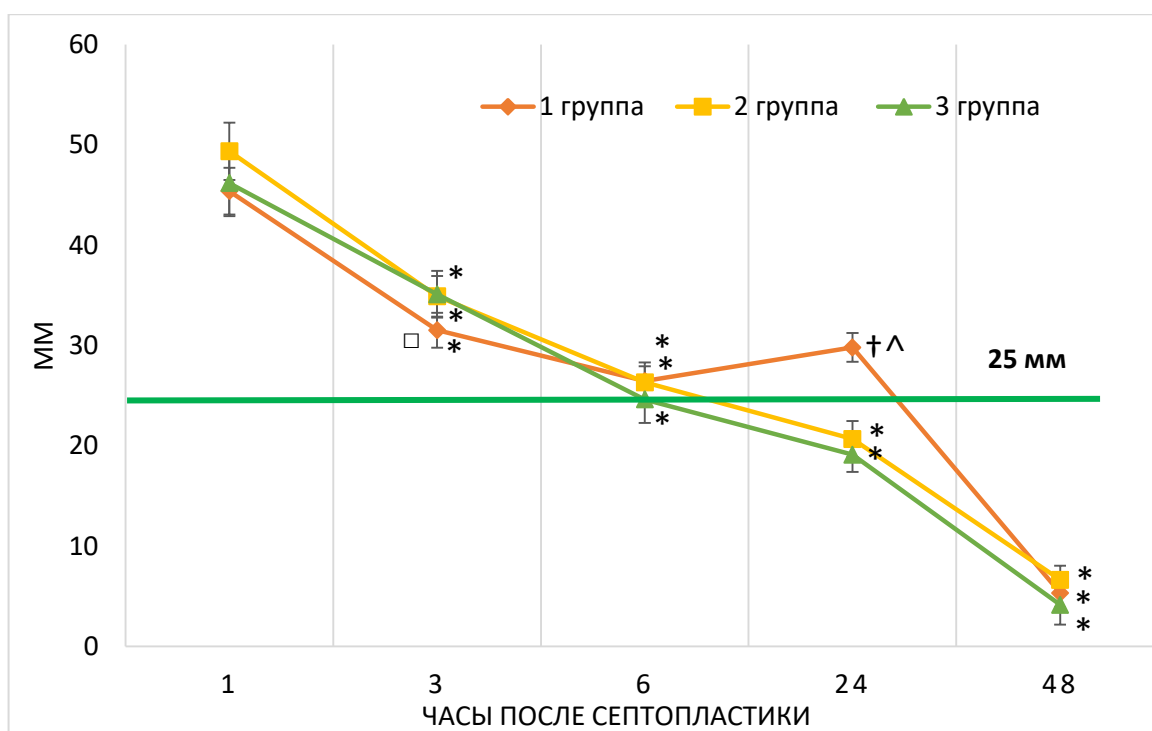


Рисунок 3.1. Оценка степени интенсивности острого постоперационного болевого синдрома боли по визуальной аналоговой шкале после септопластики. *Примечание:* * – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,001$; † – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,01$; ^ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,001$; v – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,01$; □ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,05$.

3.1.2. Оценка острой боли после септопластики по ЦРШ

Распределение значений острой боли по ЦРШ у пациентов было не Гауссово на всех сроках ее оценки. Степень острой боли по цифровой рейтинговой шкале во всех группах достоверно уменьшалась от 1-го часа к 6-му часу после операции ($p < 0,001$), при этом на указанных сроках оценки боли различий между группами зафиксировано не было (рис.3.2, табл. 3.2).

На трехчасовом постоперационном отрезке оценки боли у пациентов 1-й группы были отмечены показатели достоверно менее интенсивной боли, по сравнению с 2-й и 3-й группы при $p < 0,05$, что клинически можно считать не значимым в данных. Через сутки после операции у пациентов первой группы интенсивность болевого синдрома повысилась, по сравнению с 6-м часом после септопластики ($p < 0,01$) и была при этом также значимо выше, по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп ($p < 0,01$). При оценке боли во 2-й группе через 24 часа после операции ее выраженность была значимо выше, по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп ($p < 0,05$), при этом эти различия, по нашему мнению, можно считать клинически значимыми, т.к. значения боли во 2-й группе располагались в диапазоне «боли средней интенсивности» (26-50 мм), а в 1-й и 3-й группах – в диапазоне «слабая боли или ее отсутствие» (0-25 мм). Через 48 часов после проведения септопластики степень острого болевого синдрома значимо снизилась до минимальных значений у всех пациентов, по сравнению с сутками ранее ($p < 0,001$), и не отличалась между группами (рис.3.2, табл. 3.2).

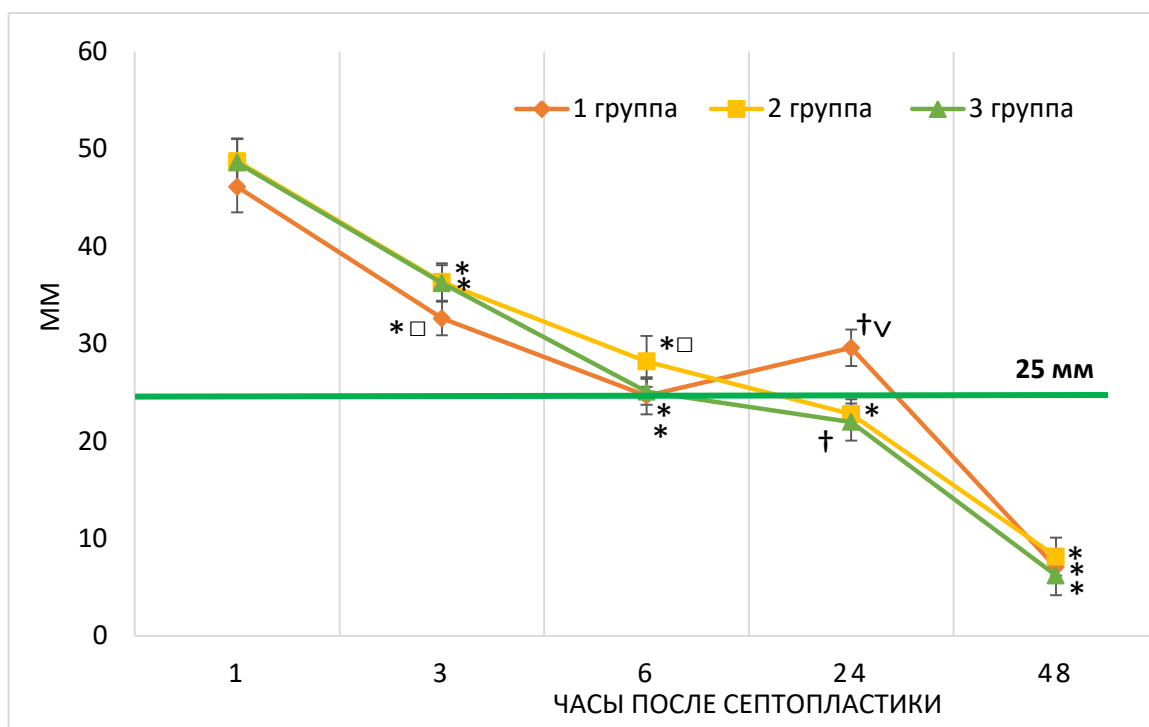


Рисунок 3.2. Оценка степени интенсивности острого постоперационного болевого синдрома боли по цифровой рейтинговой шкале после проведения септопластики. *Примечание:* * – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,001$; † – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,01$; †^v – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,01$; □ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,05$.

Таблица 3.2. Значения изменения динамики болевого синдрома по результатам оценки по ЦРШ (мм, СрЗн±ОшСр).

Часы после операции	1	3	6	24	48
1 группа	46,1±2,62	32,59±1,72	24,65±1,92	29,58±1,88	7,03±1,44
2 группа	48,74±2,33	36,33±1,92	28,18±2,62	22,77±1,51	8,13±1,97
3 группа	48,59±2,41	36,21±1,84	25,07±1,33	21,96±1,9	6,19±2,03

3.1.3. Оценка острой боли после септопластики по ВШМ

Согласно критерию Манн-Уитни, по сравнению с 1-м часом после проведения септопластики, у пациентов всех групп выраженность боли снизилась статистически значимо в пределах диапазона «боль средней интенсивности» (26-50 мм) ($p < 0,001$). На 6-часовом отрезке контроля боли внутри групп динамика ее показателей не изменилась, согласно вербальной шкале-«молнии» (рис.3.3, табл. 3.3).

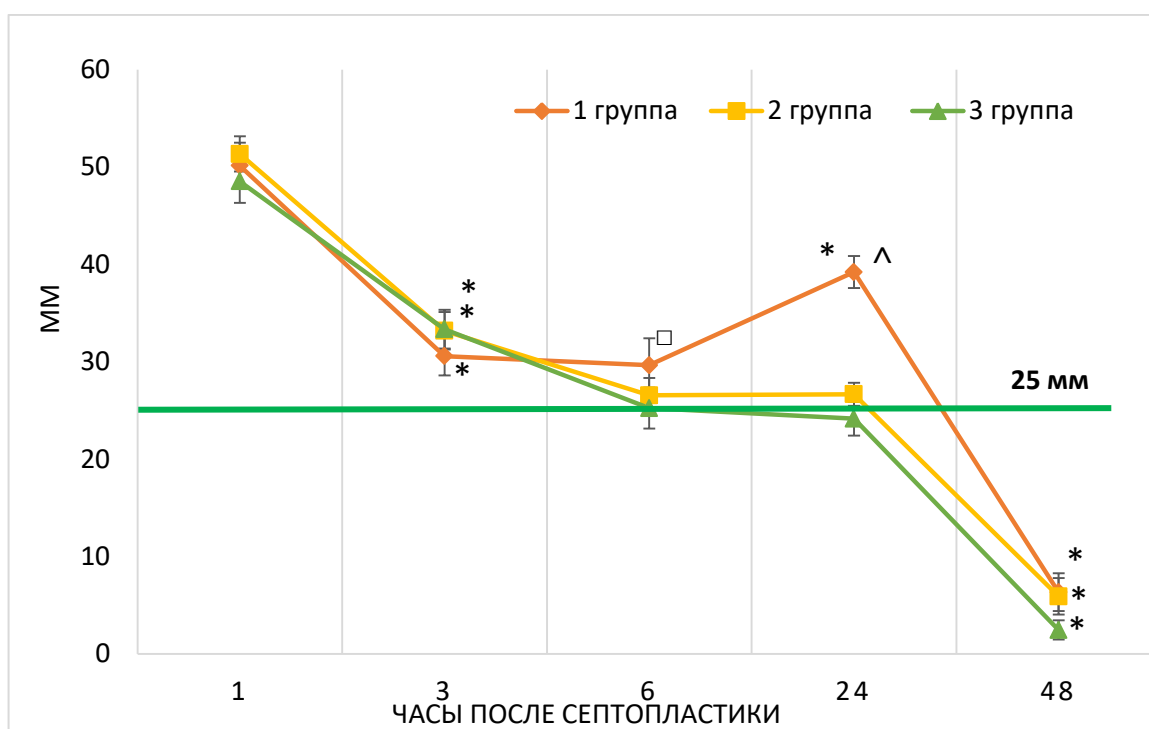


Рисунок 3.3. Оценка степени интенсивности острого постоперационного болевого синдрома боли по вербальной шкале-«молнии» после проведения септопластики. *Примечание:* * – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,001$; ^ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,001$; □ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,05$.

Выборка значений боли в 1-й и 3-й группах между собой, согласно критерию Манн-Уитни, статистически была различна: у пациентов 1-й группы она была выше ($p < 0,05$). В 1-й группе пациентов показатель боли выросли через 24 часа, по сравнению с пациентами остальных групп ($p < 0,001$) и по сравнению с предыдущим сроком ее оценки ($p < 0,001$) (рис.3.3, табл. 3.3).

Таблица 3.3. Значения изменения динамики болевого синдрома по результатам оценки по ВШМ (мм, СрЗн±ОшСр).

Часы после операции	1	3	6	24	48
1 группа	50,14±2,34	30,57±1,97	29,63±2,77	39,21±1,64	6,33±1,94
2 группа	51,33±1,81	33,17±1,92	26,55±1,78	26,66±1,18	5,91±1,88
3 группа	48,52±2,21	33,33±1,99	25,24±2,11	24,14±1,73	2,45±0,99

3.1.4. Оценка острой боли после септопластики по средним значениям шкал.

Распределение средних значений по всем примененным шкалам для оценки боли также было не равномерным на всех сроках ее оценки. У пациентов всех трёх групп через 3 часа после септопластики, по сравнению с 1-м постоперационным часом, интенсивность острого болевого синдрома статистически значимо снизилась ($p < 0,001$) и не различалась между группами (рис.3.4, табл. 3.4). Через 6 часов после операции, по сравнению с 3-часовым отрезком, она также достоверно уменьшилась ($p < 0,01$). Через сутки после проведения септопластики у пациентов первой группы интенсивность боли значимо увеличилась, по сравнению с предыдущим отрезком ее оценки ($p < 0,001$), и по сравнению с пациентами остальных групп ($p < 0,001$), у которых средние значения боли по 3-м аналоговым шкалам были

меньше 25 мм. Через 48 часов после операции все пациенты практически не ощущали боли (рис.3.4, табл. 3.4).

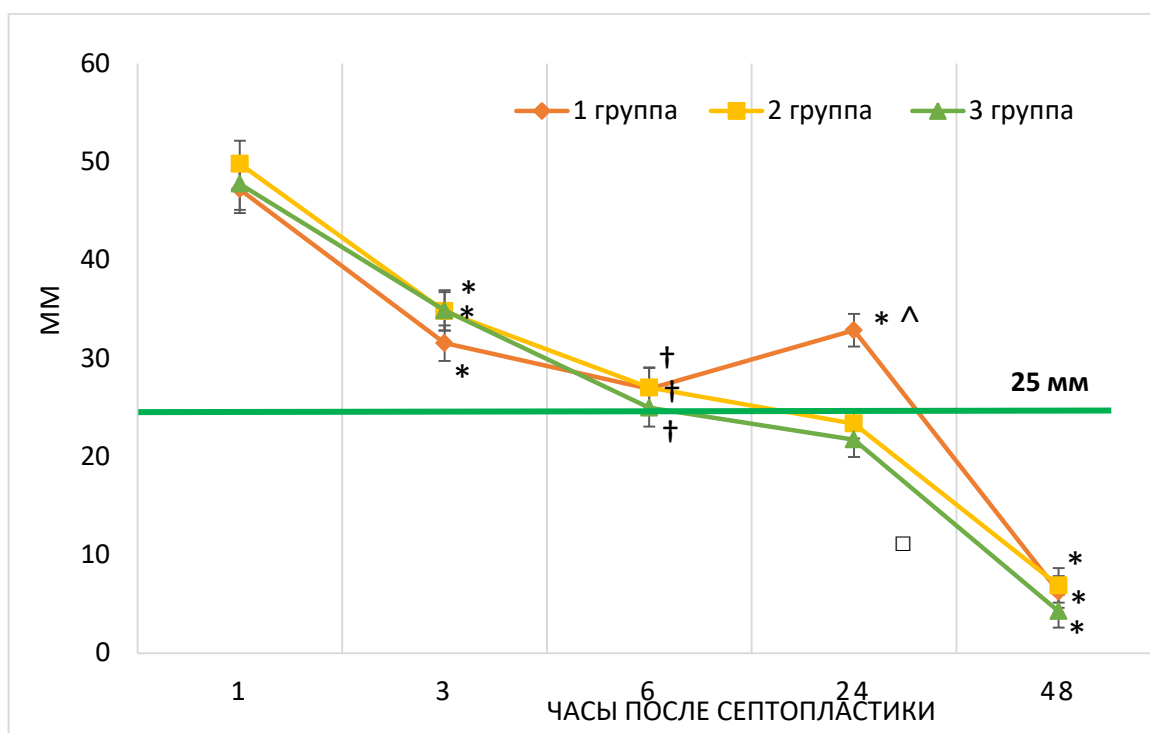


Рисунок 3.4. Оценка степени интенсивности острого постоперационного болевого синдрома боли по средним значениям шкал после проведения септопластики. *Примечание:* * – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,001$; † – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,01$; ^ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,001$; v – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,01$; □ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,05$.

Таблица 3.4. Значения изменения динамики болевого синдрома по результатам оценки по средним значениям шкал (мм, СрЗн±ОшСр).

Часы после операции	1	3	6	24	48
1 группа	47,21±2,43	31,56±1,81	26,91±2,1	32,87±1,65	6,23±1,6
2 группа	49,81±2,33	34,8±1,95	27,02±1,99	23,36667±1,47	6,89±1,75
3 группа	47,77±2,63	34,88±2,05	24,97±1,92	21,74±1,78	4,26±1,67

3.2. Влияние применения различных схем ФБМТ в раннем постоперационном периоде после септопластики на изменения variability сердечного ритма

Согласно критерию Стьюдента, общая мощность ВСР у пациентов 1-й и 2-й групп в день операции и через 24 часа после нее не изменилась, но через 48 часов снизилась ($p < 0,01$). У пациентов 3-й группы также была отмечена схожая динамика, но при этом через 2-е суток после операции общая мощность ВСР была значимо ниже при большем уровне значимости ($p < 0,001$) (рис.3.5, табл. 3.5).

Межгрупповое сопоставление общей мощности показало, что в день операции общая мощность между группами не различалась. Через сутки после септопластики этот показатель был значимо ниже у пациентов 2-й и 3-й групп, по сравнению с 1-й группой ($p < 0,001$). Еще через сутки общая мощность во 2-й группе была достоверно ниже, чем в 1-й группе ($p < 0,05$), но выше, чем в 3-й группе ($p < 0,01$). В первой группе общая мощность была значимо выше, чем таковая в 3-й группе ($p < 0,001$) (рис.3.5, табл. 3.5).

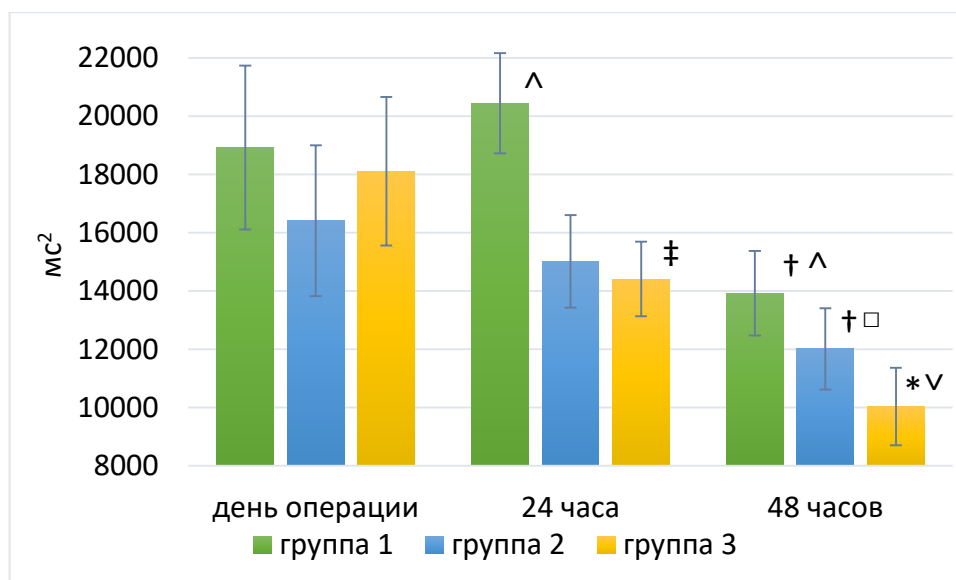


Рисунок 3.5. Динамика изменений общей мощности ВСР на фоне применения различных схем ФБМТ после септопластики. *Примечание:* * – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,001$; † – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,05$; ^ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,001$; v – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,01$; □ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,05$.

Общая мощность – это сумма энергии в диапазонах очень низкочастотного, низкочастотного и высокочастотного компонентов variability сердечного ритма для кратковременных записей (Shaffer F. et al., 2014). В настоящем исследовании мы использовали сумму именно указанных частотных диапазонов, так как 40-минутные записи ЭКГ не позволяли оценить ультранизкочастотный диапазон ВСР, который может быть проанализирован лишь при 24-часовой записи ЭКГ (Kleiger R.E. et al., 2005; Кастыро И.В. ^A, 2022). Снижение общей мощности ВСР

свидетельствует о меньшем напряжении функциональных систем организма в группах, пациентам которых ФБМТ применялась в том числе и после удаления тампонов, т.е. в течение 3-х дней после септопластики.

Таблица 3.5. Показатели общей мощности ВСР после проведения септопластики на фоне использования ФБМТ у пациентов ($Cp3n \pm OшCp$).

время	День операции, $мс^2$	24, $мс^2$	48, $мс^2$
1 группа	18927±2813	20451±1719	13927±1450
2 группа	16417±2587	15021±1587	12017±1394
3 группа	18113±2553	14413±1283	10034±1329

Очень низкочастотный компонент в день проведения хирургического вмешательства значимо не отличался в исследуемых группах пациентов. Через 24 и 48 часов после операции, согласно критерию Манн-Уитни, VLF у пациентов 1-й группы был достоверно ниже, чем у пациентов остальных групп ($p < 0,001$) (рис.3.6, табл. 3.6).

В динамике внутри групп картина изменения была следующая. Согласно критерию Манн-Уитни, очень низкочастотный компонент variability сердечного ритма в 1-й группе через сутки после септопластики значимо уменьшился ($p < 0,05$), по сравнению с днем операции, а еще через 48 часов – достоверно вырос, по сравнению с предыдущим сроком оценки ВСР ($p < 0,001$). VLF во 2-й группе, по сравнению с днем септопластики, в последующие дня значимо увеличился ($p < 0,001$). При этом на 48-часовом постоперационном отрезке его оценки он был значимо выше, по сравнению 24-часовым ($p < 0,001$) (рис.3.6, табл. 3.6). Пациенты третьей группы имели достоверно значимы рост очень низкочастотного компонента ВСР в последующие постоперационные дни наблюдения (24 часа ($p < 0,001$) и 48 часов ($p < 0,01$)).

В нескольких исследованиях было показано, что низкая мощность в очень низкочастотном частотном диапазоне была связана с наличием сильных воспалительных реакций (Carney R.M. et al., 2007; Lampert R. et al., 2008). Известно, что активность парасимпатической нервной системы может способствовать усилению мощности VLF, так как блокада блуждающего нерва полностью устраняет ее (Taylor J.A. et al., 1998). Таким образом, меньшее количество сеансов фотобиомодулирующей терапии (1-я группа) провоцирует снижение мощности VLF, вероятно, из-за меньшего влияния блуждающего нерва на нервную регуляцию деятельности сердца в следствие больших воспалительных реакций, по сравнению со 2-й и 3-й группами.

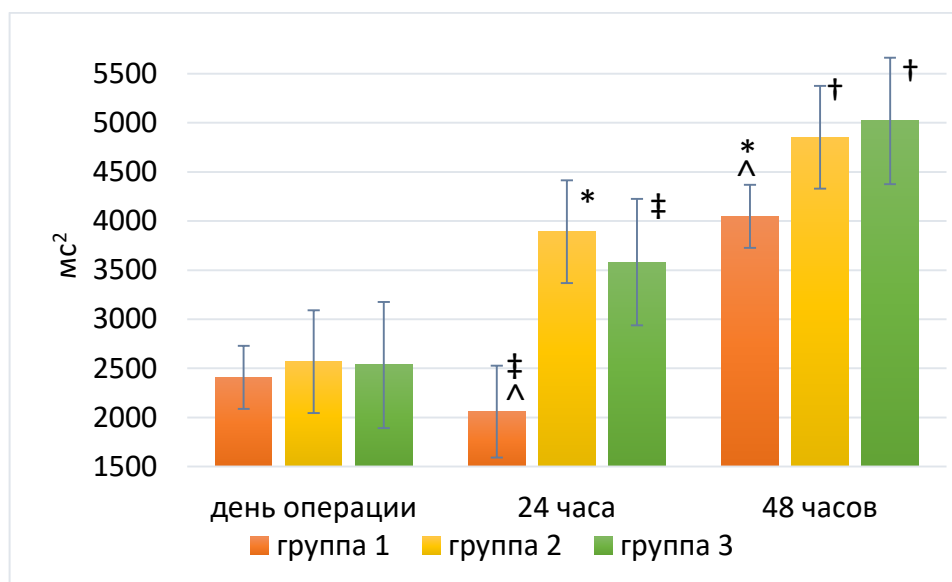


Рисунок 3.6. Динамика изменений очень низкочастотного компонента (VLF) ВСР на фоне применения различных схем ФБМТ после септопластики.
Примечание: * – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,001$; † – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,05$; ^ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,001$.

Таблица 3.6. Показатели очень низкочастотного компонента (VLF) ВСР после проведения септопластики на фоне использования ФБМТ у пациентов ($Cp3n \pm OшCp$).

время	День операции, мс ²	24, мс ²	48, мс ²
1 группа	2410±321	2059±467	4047±321
2 группа	2569±522	3891±522	4852±522
3 группа	2534±643	3581±643	5018±643

Согласно критерию Манн-Уитни, пациенты 1-й группы имели наибольшие значения низкочастотного компонента через сутки после проведения септопластики. Так он был значимо выше, по сравнению с днем операции ($p < 0,05$), что можно считать клинически незначимым, и статистически значимо выше, чем через 24 часа ($p < 0,001$). Во второй и третьей группах LF ВСР имел тенденцию ко снижению на всем раннем постоперационном периоде. Так, во 2-й группе он был значимо, чем в день операции ($p < 0,01$), а также достоверно ниже через 48 часов, по сравнению с первым постоперационным днем, что можно также, как и в случае 1-й группы, с клинической точки зрения не принимать в расчет, учитывая схему применения фотобиомодулирующей терапии ($p < 0,05$). У пациентов 3-1 группы, согласно критерию Манн-Уитни, снижение низкочастотного компонента вариабельности сердечного ритма имело место и через 24, и через 48 часов после проведения септопластики ($p < 0,001$) (рис.3.7, табл. 3.7).

Межгрупповое сравнение показало, что в день операции никаких статистически значимых различий выявлено не было. Через сутки после окончания септопластики LF в 1-й группе было достоверно выше, чем во 2-й и 3-й группах ($p < 0,001$), которые между собой на данном этапе оценки ВСР не различались. Еще через сутки между собой не различались 1-я и 2-я группы, но пациенты 3-й группы имели достоверно более низкие значения

LF ВСР, по сравнению с пациентами остальных групп ($p < 0,01$) (рис.3.7, табл. 3.7).

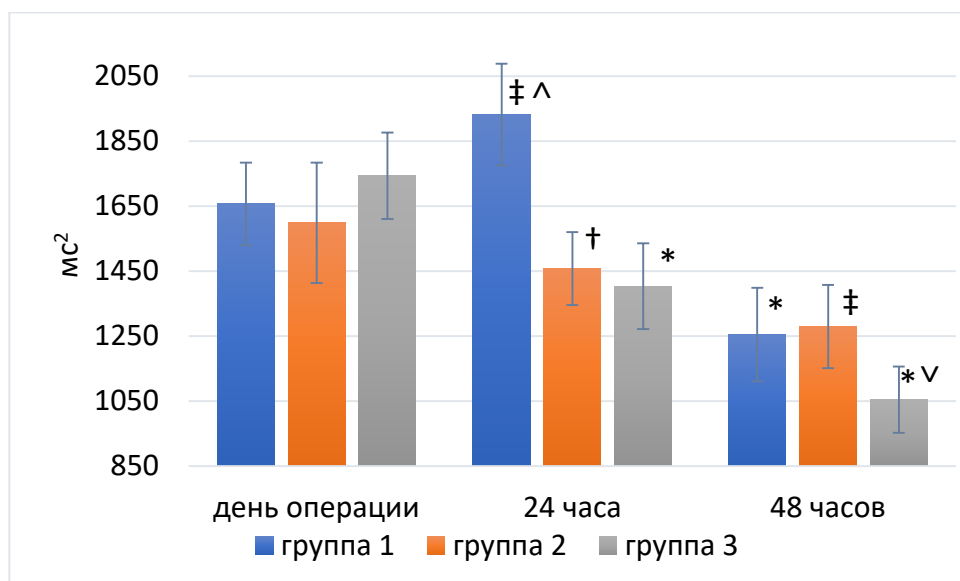


Рисунок 3.7. Динамика изменений низкочастотного компонента (LF) ВСР на фоне применения различных схем ФБМТ после септопластики. *Примечание:* * – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,001$; † – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,05$; ^ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,001$; v – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,01$.

Мощность низкочастотного компонента ВСР отражает активность как СНС и ПСН, так и регуляцию артериального давления через барорецепторы, т.е. собственно барорефлекс (Lehrer P.M. et al., 2008). Рост LF у пациентов 1-й группы, по нашему мнению, может быть связан с большей активностью симпатической нервной системы на фоне выраженного воспаления, по сравнению с пациентами с длительным применением ФБМТ.

Таблица 3.7. Показатели низкочастотного компонента (LF) ВСР после проведения септопластики на фоне использования ФБМТ у пациентов (Ср \pm ОшСр).

время	День операции, мс ²	24, мс ²	48, мс ²
1 группа	1657 \pm 127	1932 \pm 157	1255 \pm 144
2 группа	1599 \pm 185	1458 \pm 112	1280 \pm 128
3 группа	1744 \pm 133	1404 \pm 132	1055 \pm 102

Высокочастотный компонент variability сердечного ритма во всех группах на всех сроках его оценки имел негауссово распределение. В первой группе HF через 24 часа после окончания септопластики достоверно увеличился ($p < 0,001$). По сравнению с этим отрезком, через 48 часов после операции он также статистически значимо возрос ($p < 0,05$), но это не имело клинического значения, по нашему мнению. Во второй группе в последующие после операции двое суток высокочастотный компонент ВСР значимо вырос, по сравнению с днем септопластики ($p < 0,001$). Пациенты 3-й группы имели ту же динамику этого показателя, что и пациенты 2-й группы. При этом на 2-е постоперационные сутки HF значимо вырос, по сравнению с первым постоперационным днем ($p < 0,01$) (рис.3.8, табл. 3.8).

Межгрупповое сравнение показало, что в день хирургического вмешательства достоверных различий между группами по HF выявлено не было. Через 24 часа после окончания септопластики у пациентов 1-й группы высокочастотный компонент был достоверно ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов 2-й и 3-й групп, который между собой не различались статистически. На 48-часовом отрезке оценки HF ВСР было определено, что его значения во 2-й группе были достоверно выше, чем в 1-й группе ($p < 0,01$), и ниже, чем в 3-й группе пациентов ($p < 0,05$) (рис.3.8, табл. 3.8).

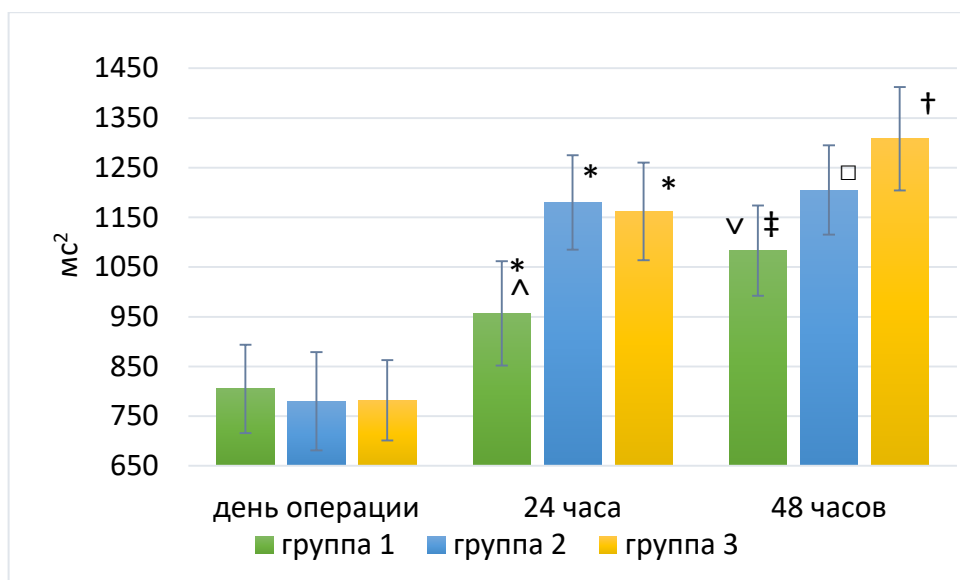


Рисунок 3.8. Динамика изменений высокочастотного компонента (HF) ВСР на фоне применения различных схем ФБМТ после септопластики. *Примечание:* * – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,001$; † – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,05$; ^ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,001$; ^v – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,01$; □ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,05$.

Диапазон высоких частот показывает активность влияния на регуляцию сердечной деятельности парасимпатической нервной системы (Shaffer F. et al., 2014). Известно, что ПНС отвечает за анаболизм и в условиях стресса и повреждения ее активность резко снижается, по сравнению с СНС (Калмыков И.К., 2021). Этим можно объяснить более высокую мощность низкочастотного диапазона ВСР у пациентов с продолжительной фотобиомодулирующей терапией.

Таблица 3.8. Показатели высокочастотного компонента (HF) ВСР после проведения септопластики на фоне использования ФБМТ у пациентов (Ср \pm ОшСр).

время	День операции, мс ²	24, мс ²	48, мс ²
1 группа	805 \pm 89	957 \pm 105	1083 \pm 91
2 группа	780 \pm 99	1180 \pm 95	1205 \pm 90
3 группа	782 \pm 81	1162 \pm 98	1308 \pm 104

Значения очень высокочастотного компонента variability сердечного ритма, согласно критерию Манн-Уитни, у пациентов 1-й группы через сутки после септопластики было достоверно выше ($p < 0,01$), а еще через сутки оно значимо уменьшилось, чем на предыдущем сроке ($p < 0,001$). VHF у пациентов 2-й группы через 24 и 48 часов после окончания хирургического вмешательства имел тенденцию к достоверному росту ($p < 0,001$). В 3-й группе через 24 часа очень высокочастотный компонент был статистически значимо выше, чем в день операции ($p < 0,05$), и ниже, чем чрез 48 часов после нее ($p < 0,01$) (рис.3.9, табл. 3.9).

В день проведения хирургического вмешательства выборки значений по очень высокочастотному компоненту variability сердечного ритма имели неравномерных характер и между собой статистически не различались. Через сутки после септопластики у пациентов 1-й группы VHF было достоверно ниже, чем таковое у пациентов остальных групп ($p < 0,001$). Через 48 часов после хирургического вмешательства показатели VHF 1-й группы также были значимо ниже, чем во 2-й и 3-й группах ($p < 0,001$). При этом пациенты 3-й группы имели достоверно более высокие значения VHF, по сравнению со 2-й группой, в данный период наблюдения ($p < 0,05$) (рис.3.9, табл. 3.9).

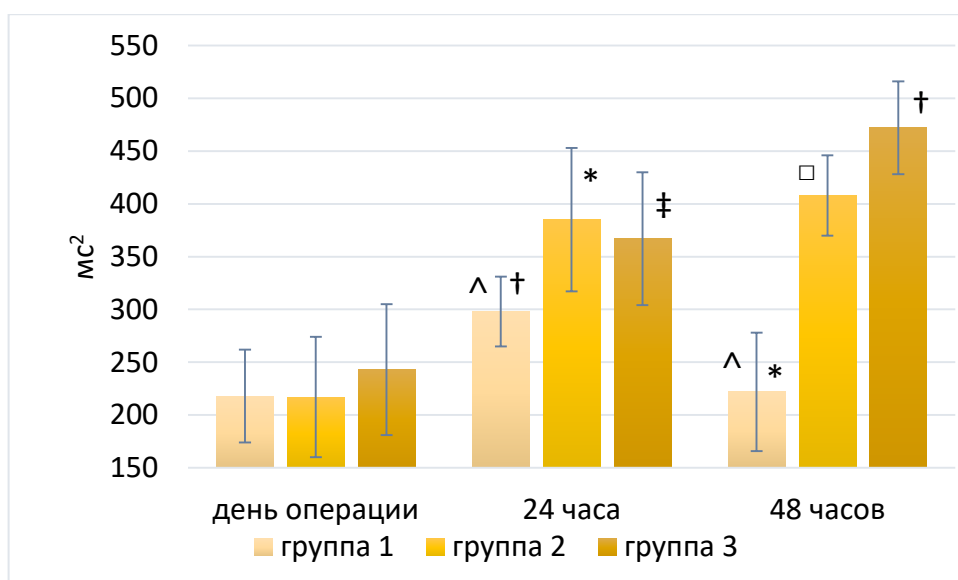


Рисунок 3.9. Динамика изменений очень высокочастотного компонента (VHF) ВСП на фоне применения различных схем ФБМТ после септопластики. *Примечание:* * – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,001$; † – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,05$; ^ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,001$; □ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,05$.

М. Estévez-Báez et al. провели сравнительный анализ показателей VHF, которые позволил авторам предположить, что активность в этом частотном диапазоне ВСП, вероятнее всего, связана с интенсивностью снижения влияния блуждающего нерва на сердце в результате повреждения вегетативных нервных волокон, которое присутствует при вегетативной нейропатии сердца, с возможным участием интрамуральной вегетативной нервной системой сердца (Estévez-Báez M. et al., 2018). В настоящем исследовании увеличение мощности в очень высокочастотном диапазоне свидетельствует о росте парасимпатических нервных влияний у пациентов 2-

й и 3-й групп, по сравнению с пациентами 1-й группы. Это подтверждается исследованиями И.В. Кастыро (Кастыро И.В. ^А, 2022).

Таблица 3.9. Показатели очень высокочастотного компонента (VHF) ВСР после проведения септопластики на фоне использования ФБМТ у пациентов (Ср_{3н}±ОшСр).

время	День операции, мс ²	24, мс ²	48, мс ²
1 группа	218±44	298±33	222±56
2 группа	217±57	385±68	408±38
3 группа	243±62	367±63	472±44

Распределение выборки вагосимпатического индекса во всех группах и на всех сроках носило неравномерный характер. В первой группе достоверное снижение этого показателя было отмечено лишь через 2 дня после окончания хирургического вмешательства ($p < 0,001$). Во 2-й и 3-й группах вагосимпатический индекс значимо снизился уже через сутки после проведения септопластики ($p < 0,001$) (рис.3.10, табл. 3.10).

В день проведения хирургического вмешательства достоверных различий в LF/HF отмечено не было. Через 24 часа у пациентов 1-й группы он был достоверно выше, чем у пациентов остальных групп ($p < 0,001$), но через сутки между группами не было выявлено каких бы то ни было различий (рис.3.10, табл. 3.10).

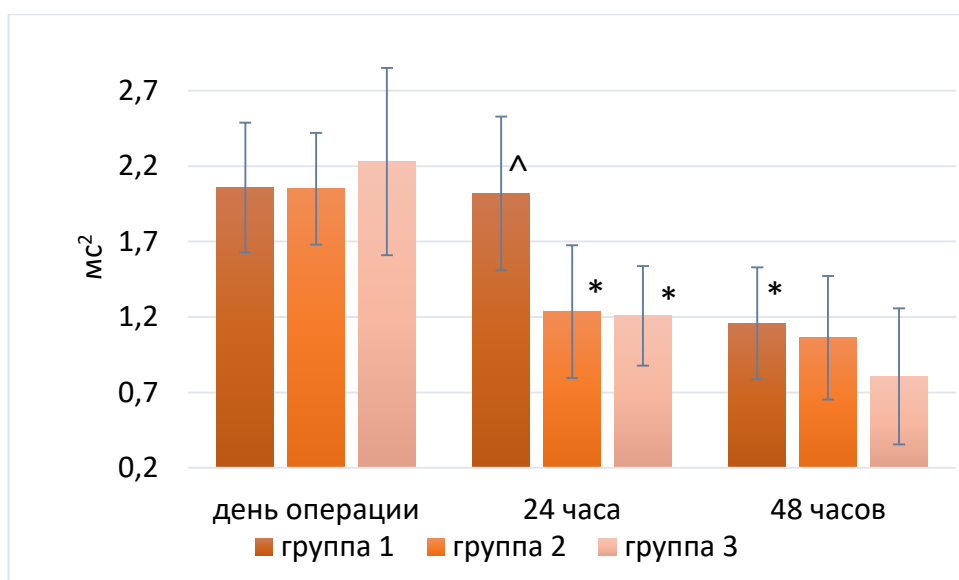


Рисунок 3.10. Динамика изменений вагосимпатического индекса (LF/HF) на фоне применения различных схем ФБМТ после септопластики. *Примечание:* * – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,001$ ^ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,001$.

Вагосимпатический индекс (LF/HF) отражает соотношение взаимодействия симпатической и парасимпатической нервной систем (Eckberg D.L. et al., 1997). Рост вагосимпатического индекса свидетельствует, таким образом, о росте влияния СНС. У пациентов, которым применялось меньшее количество сеансов ФБМТ, было зафиксировано увеличение LF/HF, что говорит о симпатикотонии у них.

Таблица 3.10. Показатели вагосимпатического индекса (LF/HF) после проведения септопластики на фоне использования ФБМТ у пациентов (Ср \pm ОшСр).

время	День операции, мс ²	24, мс ²	48, мс ²
1 группа	2,05 \pm 0,43	2,01 \pm 0,51	1,15 \pm 0,37
2 группа	2,06 \pm 0,37	1,23 \pm 0,44	1,06 \pm 0,41
3 группа	2,23 \pm 0,62	1,20 \pm 0,33	0,8 \pm 0,45

Мощность низкочастотного компонента variability сердечного ритма, выраженная в % к сумме мощностей HF и LF, в день операции был во всех группах одинаков. Через сутки после операции относительная мощность LF у пациентов 2-й и 3-й групп снизилась, по сравнению с днем септопластики ($p < 0,001$), и была ниже, чем у пациентов 1-й группы ($p < 0,001$), мощность LF которой на данном промежутке оценки ВСР осталась прежней.

Мощность LF% в 1-й группе значительно уменьшилась только на 2-е сутки после септопластики ($p < 0,001$) и достоверно не отличалась на этом временном промежутке от мощности LF 2-й группы ($p < 0,001$), по сравнению с которыми, пациенты 3-й группы имели значимо более низкие значения этого показателя ($p < 0,05$). При этом в 3-й группе мощность LF через 48 часов после операции достоверно снизилась, в сравнении с 24-мя часами ($p < 0,01$) (рис. 3.11, табл. 3.11)

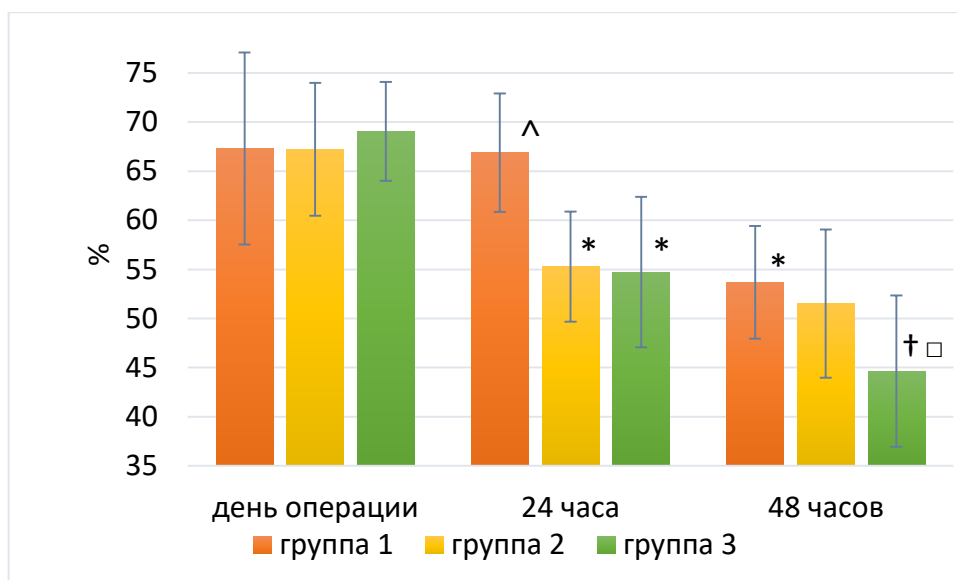


Рисунок 3.11. Динамика изменений относительной мощности низкочастотного компонента ВСР (LF %) на фоне применения различных схем ФБМТ после септопластики. *Примечание:* * – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,001$; † – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,01$; ^ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,001$; □ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,05$.

Таблица 3.11. Показатели относительной мощности низкочастотного компонента ВСР (LF %) после проведения септопластики на фоне использования ФБМТ у пациентов (СрЗн±ОшСр).

время	День операции, мс ²	24, мс ²	48, мс ²
1 группа	67,3±9,77	66,87±6,03	53,67±5,73
2 группа	67,21±6,76	55,26±5,6	51,5±7,54
3 группа	69,04±5,02	54,71±7,65	44,64±7,7

Мощность высокочастотного компонента ВСП в день операции во всех группах была статистически не различимой. При этом через сутки после проведения септопластики она достоверно увеличилась во 2-й ($p<0,01$) и 3-й группа ($p<0,001$). В этот день пациенты 1-й группы имели относительную мощность HF достоверно ниже, чем пациенты остальных групп ($p<0,001$). ($p<0,001$) (рис. 3.12, табл. 3.12). На вторые постоперационные сутки достоверный рост HF % был отмечен лишь у пациентов 3-й группы ($p<0,05$) и он был значимо выше на этом временном отрезке, чем у пациентов 1-й и 2-й групп ($p<0,01$) (рис. 3.12, табл. 3.12).

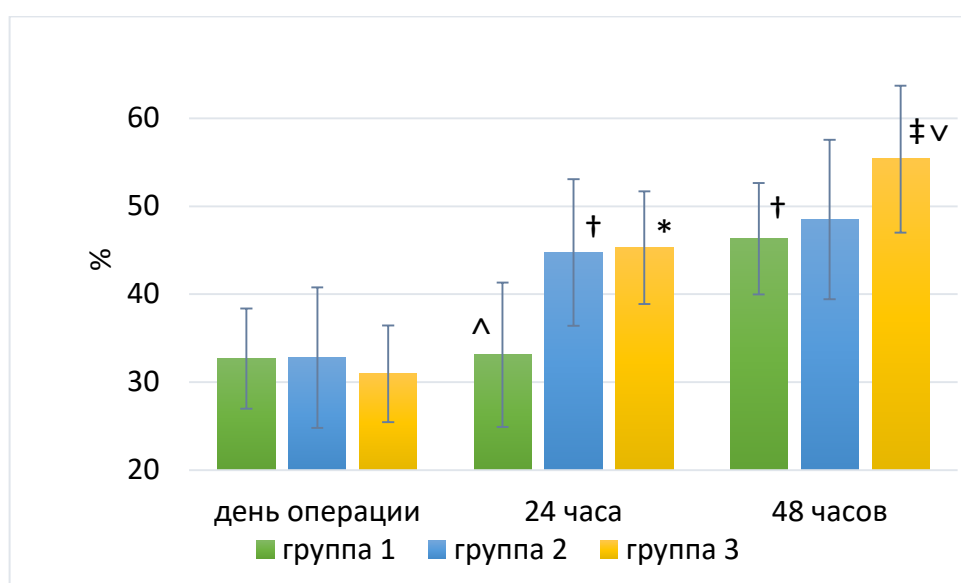


Рисунок 3.12. Динамика изменений относительной мощности высокочастотного компонента ВСП (HF %) на фоне применения различных схем ФБМТ после септопластики. *Примечание:* * – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p<0,001$; † – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p<0,01$; ‡ – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p<0,05$; ^ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p<0,001$; †v – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p<0,01$.

Таблица 3.12. Показатели относительной мощности высокочастотного компонента ВСР (HF %) после проведения септопластики на фоне использования ФБМТ у пациентов ($CpZn \pm OшCp$).

время	День операции, $мс^2$	24, $мс^2$	48, $мс^2$
1 группа	$32,69 \pm 5,7$	$33,12 \pm 8,19$	$46,32 \pm 6,33$
2 группа	$32,78 \pm 7,99$	$44,73 \pm 8,33$	$48,49 \pm 9,04$
3 группа	$30,95 \pm 5,5$	$45,28 \pm 6,41$	$55,35 \pm 8,34$

На рисунке 3.13. показан пример оценки variability сердечного ритма у пациента в день операции с однократным (а) и двукратным (б) применением фотобиомодулирующей терапии.

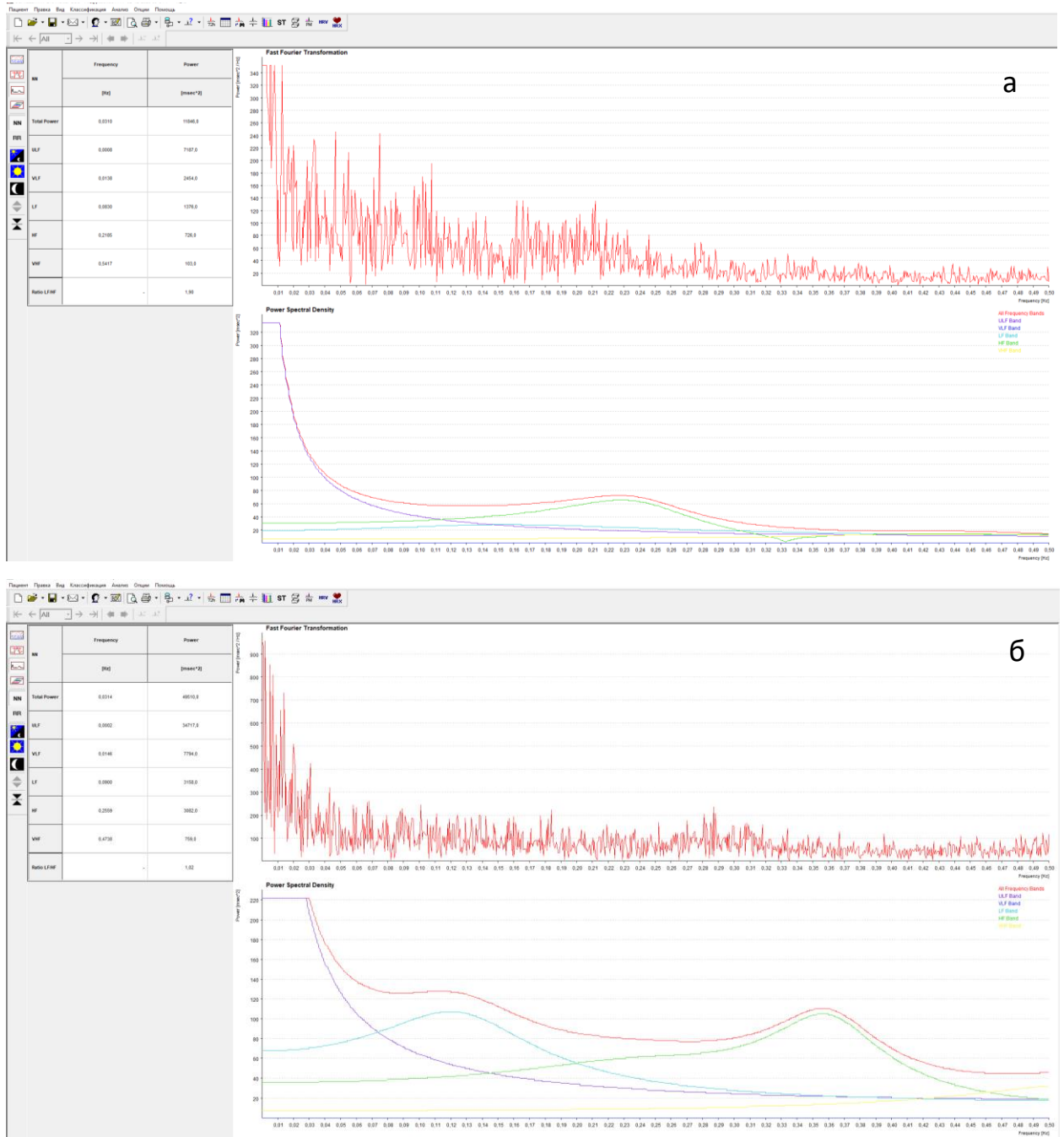


Рисунок 3.13. Результаты анализа ВСР у пациентов 1-й (а) и 2-й (б) групп в день септопластики.

3.3. Изменения концентрации кортизола в ротовой жидкости, как показатель стрессовых реакций после септопластики.

Согласно критерию Стьюдента, между пациентами всех групп и участниками группы сравнения была отмечена достоверно значимая разница в концентрации кортизола в ротовой жидкости. У пациентов она была выше как до операции, что можно объяснить предоперационным психологическим стрессом, так и после нее, по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Через 48 часов после окончания хирургического вмешательства количество кортизола в ротовой жидкости в группе сравнения было достоверно ниже, чем во 2-й группе ($p < 0,01$) и 3-й группе ($p < 0,05$). Последнее отличие можно считать клинически не значимым (рис. 3.14, табл. 3.13).

Внутригрупповая динамика содержания кортизола в ротовой жидкости имела следующий характер. Во всех группах через 5 часов после септопластики его количество достоверно повысилось, по сравнению с дооперационными данными ($p < 0,001$). В 1-й группе, пациентам которой на 2-й и 4-й постоперационные дни ФБМТ не проводилась, концентрация кортизола в ротовой жидкости значимо увеличилась через 24 часа ($p < 0,001$) и снизилась через 48 часов после окончания проведения септопластики ($p < 0,001$). У пациентов 2-й группы, ФБМТ которым давалась в течение 2х дней после септопластики, на вторые сутки концентрация кортизола значимо снизилась, по сравнению с 5-часовым отрезком после операции, и далее (через 48 часов) достоверно не изменялась ($p < 0,01$).

Межгрупповое сравнение значений концентрации кортизола в ротовой жидкости показало, что до септопластики и через 5 часов после нее отличий между группами выявлено не было. Через 24 часа в 1-й группе кортизола в ротовой жидкости содержалось достоверно больше, чем во 2-й и 3-й группах ($p < 0,001$). Через 48 часов после септопластики 1-ая и 2-ая группы

имели сравнимое количество кортизола и статистически значимо большее, чем у пациентов 3-й группы ($p < 0,01$) (рис. 3.14, табл. 3.13).

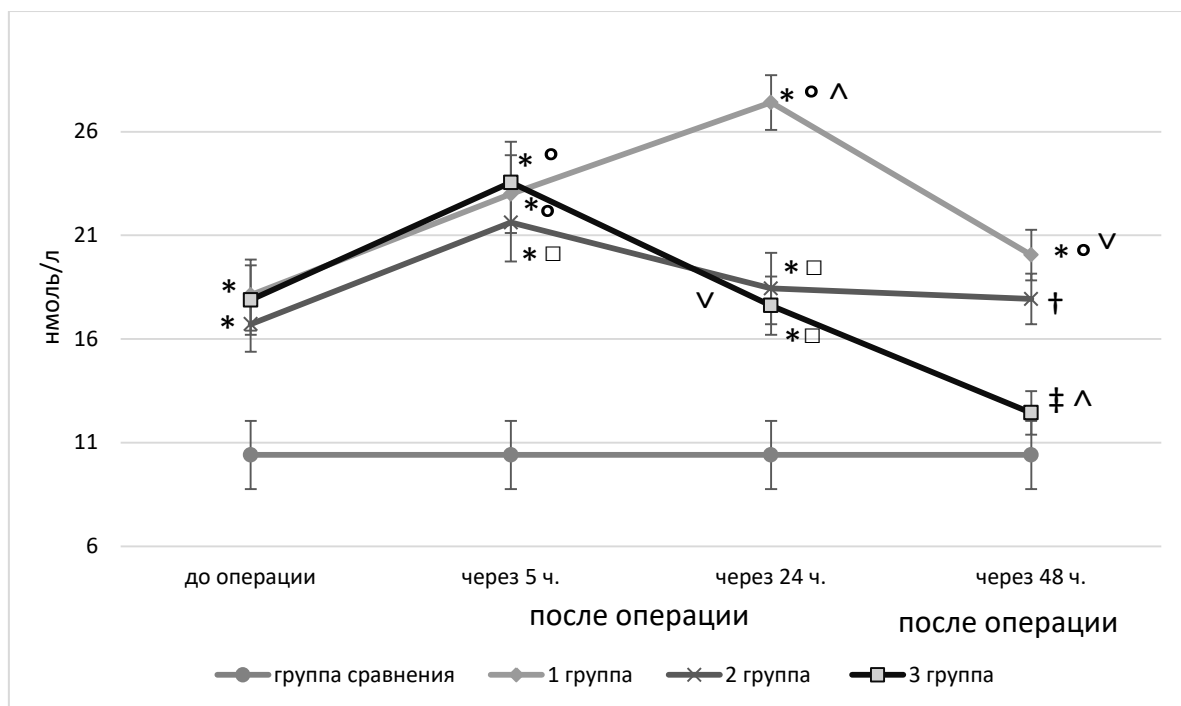


Рисунок 3.14. Изменения концентрации кортизола в ротовой жидкости у пациентов после проведения септопластики и ее сравнение с данными группы сравнения. *Примечание:* * – достоверные различия между данными группой сравнения и пациентами при $p < 0,001$; † – достоверные различия между данными группой сравнения и пациентами при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между данными группой сравнения и пациентами при $p < 0,05$; ° – достоверные различия между сроками оценки кортизола внутри группы при $p < 0,001$; □ – достоверные различия между сроками оценки кортизола внутри группы при $p < 0,01$; ^ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки кортизола при $p < 0,001$; v – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки кортизола при $p < 0,01$;

Таблица 3.13. Значения изменения концентрации кортизола в ротовой жидкости в зависимости от тактики анальгетической терапии в постоперационном периоде.

нмоль/л	до операции	через 20 мин.	через 24 ч.	Через 48 ч.
		после операции		
группа сравнения	10,41±1,65	—	—	—
1 группа	18,12±1,71	22,99±1,88	27,41±1,32	20,05±1,22
2 группа	16,72±1,33	21,62±1,88	18,44±1,72	17,93±1,22
3 группа	17,88±1,67	23,55±1,96	17,61±1,4	12,44±1,05

Заключение к главе 3.

Использование фотобиомодулирующей терапии у пациентов после септопластики в течение первых двух суток способствует снижению интенсивности острого постоперационного болевого синдрома.

ФБМТ, снижая интенсивность острых воспалительных реакций, снижает активность симпатической нервной системы, что проявляется снижением относительной ее мощности, по сравнению с долей мощности парасимпатической нервной системы через 24 и 48 часов после септопластики. Анализ частотного спектра ВСР после проведения септопластики показал, что у пациентов с минимальным количеством сеансов ФБМТ происходит рост мощности LF, снижение VHF, увеличение значений LF/HF, что свидетельствует о симпатикотонии.

Уровень кортизола в ротовой жидкости через сутки и двое суток после в группе пациентов, которым применялась ФБМТ в течение трех дней после проведения септопластики, показывает, что фотобиомодуляция способствует снижению стрессорных реакций и снижению активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Глава 4. Обсуждение полученных данных.

4.1. Эффекты фотобиомодуляционной терапии в реабилитации пациентов после септопластики.

Хирургическая коррекция искривленной перегородки носа (ИПН), септопластика, является одной из самых распространенных операций в ринопластики. Частыми осложнениями после септопластики являются носовое кровотечение, гематома перегородки носа, острый риносинусит и болевой синдром (Pustovit O.M., 2018). Септопластика заключается в отсепаровке слизисто-надхрящичного и/или слизисто-надкостничного листков и удаление искривленных участков хрящевого и/или костного отделов перегородки носа. Как правило, ровные участки извлеченной хрящевой части перегородки носа помещают обратно между двумя листками надхрящницы. При этом полость носа после операции тампонируют во избежание осложнений (Kastyro I.V., 2017).

Особое положение занимает вопрос реабилитации пациентов после септопластики. Сюда входит качественное анестезиологическое пособие, анальгетическая терапия, применение местных лекарственных средств. К примеру, ранее нами было продемонстрировано, что септопластика сама по себе (Kastyro I.V., 2020), а также при не качественном анестезиологическом пособии провоцирует развитие дистресс синдрома – дисбаланс вегетативной нервной системы, выраженный болевой синдром и нарушение качества жизни в ранний послеоперационный период, что подтверждается изменениями баланса вегетативной нервной системы (ВНС) и изменениями вариабельности сердечного ритма (ВСР) (Popadyuk V.I., 2016).

Для уменьшения проявления побочных явлений после септопластики таких, как боль, отек тканей, воспаление, экхимоз и др. в последнее время все чаще применяется фотобиостимуляция (Karimi S., 2020), которая основана на принципе ускорения репарации тканей, а, следовательно, и заживлению

хирургической раны (Suchonwanit P., 2018; Alegre-Sánchez A., 2018.). Фотобиомодуляционная терапия (ФБМТ), является формой световой терапии. При ФБМТ используются неионизирующие источники света, такие как лазеры или светоизлучающие диоды (светодиоды) с длиной волны 600–1000 нм и мощностью менее 500 мВт на диод (Zein R., 2018), чтобы вызвать фотохимическую реакцию, которая приводит к увеличению синтеза АТФ в митохондриях, передачи сигнала в биологических мембранах и клетках, синтеза ДНК, пролиферации клеток, дифференцировке и модуляции про- и противовоспалительных медиаторов, приводящих к уменьшению боли и воспаления (Costa M.S., 2010; Santos F.T., 2019; Musstaf R.A., 2019). ФБМ широко используется для лечения различных заболеваний, таких как заживление ран, боль и воспаление, диабетические язвы, заболевания крови, костно-мышечные осложнения, ишемическая болезнь сердца, а также восстановление и регенерация тканей (Chung H., 2012; Arany P.R., 2014).

Обзор литературы показывает, что после септопластики ФБМ применяется интраназально уже после удаления тампонов, либо сразу в случае наложения сплинтов (Naik K., 2015). При этом практически отсутствуют данные, где проведена оценка эффективности ФБМ при воздействии во время тампонады в первые двое суток после септопластики.

Принимая во внимание вышеизложенное, настоящее исследование было проведено с целью оценки эффективности применения фотобиомодуляции (ФБМ) для минимизации острого болевого синдрома в раннем постоперационном периоде у пациентов после проведения септопластики.

Известно, что удаление тампонов целесообразно через 2 суток после операции, когда происходит спад воспалительных процессов и одновременно начинается восстановление слизистой оболочки, нормализация кровоснабжения хрящевой и костной тканей (Sommer F, 2019), поэтому мы посчитали важным применять ФБМТ именно в течение первых двух суток. В доступной нам литературе не было обнаружено работ, где проводилась бы

ФБМТ у пациентов после септопластики с внутриносовыми тампонами и с высокой частотой сеансов терапии в первые сутки после ринохирургических вмешательств.

Общепринятой теорией механизма биологического воздействия фотобиомодуляции является поглощение света хромофорами (Kazemikhoo N., 2018). ФБМТ приводит к следующим эффектам: уменьшение отека и воспаления, уменьшение боли, синтез коллагена, повышение эластичности, усиление перфузии тканей и увеличение васкуляризации тканей, усиление пролиферации клеток, особенно фибробластов, что в целом приводит к восстановлению поврежденных тканей (Karimi S., 2020). Недавние исследования показали, что ФБМТ эффективна при различных состояниях от диабетической стопы до андрогенной алопеции и мукозита после химиотерапии, а также при заживлении ран и воспалении (Suchonwanit P., 2018; Alegre-Sánchez A., 2018; Kazemikhoo N., 2018; Tchanque-Fossuo C.N., 2016; Wang W., 2019) Фотобиомодуляционная терапия может сыграть роль в уменьшении количества новых кровоизлияний после проведения хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области. При этом ФБМТ позиционируют, как новую альтернативу другим вмешательствам, так как она является простым в использовании и минимально инвазивным методом (Karimi S., 2020).

Hersant et al. оценивали влияние низкоинтенсивного лазера на результаты приживаемости лоскута в пластической хирургии лица. Авторы показали, что ФБМТ повышает выживаемость лоскута, увеличивает заживление ран. При этом они также сообщили о некоторых возможных эффектах старения кожи (Hersant B., 2015). Enwemeke et al. обнаружили, что ФБМТ с высокой эффективностью способствует восстановлению поврежденных тканей в течение всех трех фаз и уменьшения болевого синдрома (Enwemeke C.S., 2004).

Описанные выше эффекты ФБМТ, особенно восстановление поврежденной ткани и неоваскуляризация, обеспечивают уменьшение отека

и воспалительных реакций, снижение вероятности кровоизлияния (Karimi S., 2020) и, следовательно, болевого синдрома в ткани после септопластики. При интраназальном применении лазерной терапии достигаются также и системные эффекты через клетки и компоненты крови (Salehpour F., 2020), что, вероятно, может способствовать и положительному нейротерапевтическому воздействию (Hennessy M., Hamblin M.R., 2016). Ткани вокруг полости носа имеют обильное кровоснабжение с относительно медленным кровотоком. Было показано, что ФБМТ улучшает реологию крови (Liu T.C.-Y., 2010) снижает вязкость крови (Liu T.C.-Y., Cheng L., 2012) и улучшает статус свертывания крови (Gao X., Zhi P., Wu X. 2008) при различных патологических состояниях. У пациентов второй группы, значимо меньшая интенсивность болевого синдрома, снижение мощности по сравнению с пациентами первой группы, свидетельствует об относительно низких воспалительных реакциях со стороны системы крови в поврежденной области после применения ФБМТ (Elwood P.C., 2001).

У пациентов на фоне применения ФБМТ показатели ВСР имели значимо меньшую общую мощность, по сравнению с пациентами без лазерной терапии. Так, ультранизкочастотный компонент, который часто ассоциируют с циркадианными ритмами (Bersani I., 2020). Повышение мощности ULF свидетельствует о сбое циркадианных ритмов в результате хирургической травматизации на фоне воспалительных явлений в группе без применения ФБМТ. Высокочастотный компонент (HF) компонент ВСР показывает тонус парасимпатической нервной системы в то время, как LF, по мнению ряда авторов, может отражать и симпатический (преимущественно), и парасимпатический тонус (Celiker M., 2018). Снижение LF и HF после септопластики с применением ФБМТ отражает снижение симпатического и парасимпатического тонуса после коррекции ИПН. Смещение баланса ВНС в сторону ее симпатического компонента является физиологически обоснованным и соответствует степени выраженности воздействия стрессовых факторов. Однако, увеличение тонуса парасимпатической

нервной системы в условиях стресса может говорить об неадекватном ответе организма и соответствовать (Kastyro I.V., 2020), что может отражать степень хирургического повреждения в челюстно-лицевой области (Dolgalev A.I., 2021). Так, было показано, что после септопластики LF ВСР может резко снижаться (Celiker M., 2018). В нашем исследовании у группы пациентов с классическим вариантом постоперационной реабилитации была повышена активность и симпатического, и парасимпатического отделов ВНС. Исследования показали взаимосвязь между реологией крови, когнитивными функциями (Elwood P.C., 2001) и улучшением настроения (Gao Z.-S., 2004). Было высказано предположение, что системные эффекты ФБМТ после облучения крови также могут в конечном итоге оказывать нейропротекторное действие (Hennessy M., Hamblin M.R. 2016; Xiao X., 2005; Caldieraro M.A., 2018). Также известно, что интраназальное облучение крови имеет такие же неврологические последствия, что и внутривенная или внутрисосудистая ФБМТ (Dou Z., 2003). Данные факты также могут давать понимание более низкого болевого синдрома, меньших изменений в балансе ВНС в ответ на хирургическое повреждение после септопластики у пациентов с применением фотобиомодуляции в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, в нашем исследовании группа пациентов с ФБМТ показала лучшие результаты по болевому синдрому и ВСР, по сравнению с классической реабилитацией пациентов после септопластики. По нашему мнению, необходимо в дальнейшем разработать протоколы реабилитации пациентов после септопластики с различными видами тампонады полости носа

4.2. Изменения концентрации кортизола в сыворотке крови при хирургическом стрессе.

Исследование свободного кортизола в слюне является простым, надежным и доступным методом для изучения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей и взрослых как в норме, так и при различных заболеваниях гипофиза и надпочечников, по базальным уровням кортизола и на фоне функциональных тестов. Определение концентрации свободного кортизола в слюне позволяет избежать получения ложноположительных результатов при диагностике гиперкортицизма на фоне различных заболеваний, влияющих на уровень общего кортизола крови. Уровень свободного кортизола в слюне – динамичный и чувствительный показатель. Установлена четкая взаимосвязь между временем сбора материала в течение суток, употреблением запрещенных продуктов незадолго до сбора слюны и содержанием в ней свободного кортизола (Лапшина А.М. и соавт., 2008).

В настоящем исследовании снижение концентрации кортизола в плазме крови у пациентов с применением фотобиомодулирующей терапии свидетельствует о минимизации активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и, следовательно, о низком уровне стрессорных реакций, что подтверждается снижением болевого синдрома у пациентов после ФБМТ.

ВЫВОДЫ

1. Разработана схема применения фотобиомодулирующей терапии у пациентов после проведения септопластики в раннем постоперационном периоде. В условиях передней тампонады носа в течение двух постоперационных дней необходимо использовать в проекции латерального хряща и большого хряща крыла носа с обеих сторон в течение 2 мин инфракрасное импульсное лазерное излучение с длиной волны 0,890 мкм и мощностью 10 Вт, после удаления передних тампонов из полости носа необходимо использовать интраназально непрерывный, модулированный режим работы в красном оптическом диапазоне, с длиной волны 0,63 мкм и с мощностью излучения 8 мВт
2. Показано, что использование фотобиомодулирующей терапии у пациентов после септопластики в течение первых двух суток способствует снижению интенсивности острого постоперационного болевого синдрома.
3. Фотобиомодуляция, снижая интенсивность острых воспалительных реакций, уменьшает выраженность развития стрессорных реакций, снижает активность симпатической нервной системы, что проявляется снижением относительной ее мощности, по сравнению с долей мощности парасимпатической нервной системы через 24 и 48 часов после септопластики. Анализ частотного спектра ВСР после проведения септопластики показал, что у пациентов с минимальным количеством сеансов ФБМТ происходит рост мощности LF, снижение VHF, увеличение значений LF/HF, что свидетельствует о симпатикотонии.
4. Уровень кортизола в ротовой жидкости через сутки и двое суток после в группе пациентов, которым применялась ФБМТ в течение трех дней после проведения септопластики, показывает, что фотобиомодуляция способствует снижению стрессорных реакций и снижению активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Практические рекомендации

1. в раннем постоперационном периоде у пациентов, перенесших септопластику рекомендовано использовать фотобиомодулирующую терапию в день хирургического вмешательства, через сутки и двое суток после него;
2. для снижения интенсивности болевого синдрома в условиях двудневной тампонады полости носа в течение двух постоперационных дней необходимо использовать в проекции латерального хряща и большого хряща крыла носа с обеих сторон в течение 2 минут инфракрасное импульсное лазерное излучение с длиной волны 0,890 мкм и мощностью 10 Вт
3. после удаления передних тампонов из полости носа после септопластики необходимо использовать интраназально непрерывный, модулированный режим работы в красном оптическом диапазоне, с длиной волны 0,63 мкм и с мощностью излучения 8 мВт

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Настоящее исследование показало, что применение фотобиомодулирующей терапии положительно сказывается на переносимости пациентов раннего постоперационного периода после проведения септопластики.

Использование ФБМТ, на наш взгляд, необходимо оценить и после других оториноларингологических хирургических вмешательств таких, как тонзиллэктомия, хирургические вмешательства на нижних носовых раковинах и околоносовых пазухах, решетчатом лабиринте, после отохирургических вмешательств. Крайне внимательно необходимо отнестись к вопросу внедрения ФБМТ в постоперационном периоде после аденотомии в детской ринохирургии. Так, известно, что фотобиомодуляция стимулирует уменьшение объема лимфатической ткани лимфоидного глоточного кольца.

Кроме того, безусловно требуется дополнительное подтверждение эффективности ФБМТ и по результатам ее экспериментального применения на различных моделях ринохирургических вмешательств на лабораторных животных при помощи гистологических и физиологических методов исследования.

Список сокращений

АД – артериальное давление

АКТГ – адренкортикотропный гормон

АТФ – аденозинтрифосфат

В/В – соотношение вдох/выдох

вМОФК – вентромедиальная область орбитофронтальной коры

вМПФК – вентромедиальная область префронтальной коры

ВНС – вегетативная нервная система

- ВОДП – верхний отдел дыхательных путей
- ВПСП – возбуждающий постсинаптический потенциал
- ВСР – варибельность сердечного ритма
- ГГА – гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось
- ГГНО – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось
- ИПН – искривление перегородки носа
- И-ФБМТ – интраназальная фотобиомодулирующая терапия
- КНГ – крыловидно-небный ганглий
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- ОНП – околоносовые пазухи
- ОФК – орбитофронтальная кора больших полушарий головного мозга
- ПНС – парасимпатическая нервная система
- ПФК – префронтальная кора больших полушарий головного мозга
- СНС – симпатическая нервная система
- ССС – сердечно-сосудистая система
- СЦК – скорость центрального кровообращения
- ФБМ – фотобиомодуляция
- ФБМТ – фотобиомодулирующая терапия
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭКГ – электрокардиограмма
- HF – высокочастотный компонент ВСР
- LF – низкочастотный компонент ВСР
- SD – стандартное отклонение
- ULF – ультранизкочастотный (сверхнизкочастотный) компонент ВСР
- VLF – очень низкочастотный компонент ВСР

Список использованной литературы.

1. Голуб И.Е., Сорокина Л.В. Хирургический стресс и обезболивание. // Иркутск. ИГМУ. – 2005. – 201 стр.
2. Ежевская А.А., Прусакова Ж.Б. Клинико-биохимические аспекты эндокринно-метаболического стресс-ответа и нарушений системы гемостаза при операциях на позвоночнике высокой интенсивности. // Фундаментальные исследования. – 2012. – №4. – С.53-56
3. Калмыков И.К., Торшин В.И., Ермакова Н.В., Синельникова А.Н., Кастыро И.В. Оценка острого болевого синдрома у пациентов после септопластики при применении различных тактик анестезии. // Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 97–110.
4. Кастыро И.В. Методы диагностики и структура острого болевого синдрома в оториноларингологии: монография / И.В. Кастыро, В.И. Попадюк, М.Л. Благоднаров. – М.: РУДН, 2012. – 168 с.
5. Кастыро И.В. Эпидемиология острого болевого синдрома в оториноларингологии. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №4(86). – Ч.2. – С.64-67.
6. Кастыро И.В., Гулинов К.А., Еремина И.З., Торшин В.И., Попадюк В.И., Бакаева З.В., Костяева М.Г., Хамидулин Г.В., Баринов А.В. // Подсчет темных нейронов в гиппокампе крыс в эксперименте при моделировании острого воспаления на перегородке носа как метод оценки хирургического стресса. // Голова и шея. 2018. №2, прил. С.51
7. Кастыро И.В., Демина Е.Н., Попадюк В.И., Шевелев О.А., Торшин В.И., Ильинская М.В., Старцева Т.А., Ключникова О.С. Сравнительная оценка вариабельности сердечного ритма при проведении септопластики и тонзилэктомии. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2016^a. – №1(107). –С.16-19.
8. Кастыро И.В., Ключникова О.С., Ильинская М.В., Баринов А.В., Хамидулин Г.В. Вегетативный баланс при типичных ринологических и ларингологических хирургических вмешательствах. // SCIENCE4HEALTH

2016. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы VII Международной научной конференции. Москва, РУДН, 12–15 апреля 2016 г. – Москва: РУДН. – 2016^б. – С.109-110.
9. Кастыро И.В., Попадюк В.И., Калмыков И.К. Влияние выбора анестезиологического пособия на развитие болевого синдрома после септопластики. // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal. – 2021. – 9(Приложение). – 59
10. Кастыро И.В., Попадюк В.И., Торшин В.И. Острый болевой синдром после септопластики. – М.: РУДН, 2021^б. – 177с.
11. Кастыро И.В., Решетов И.В., Хамидулин Г.В., Шилин С.С., Торшин В.И., Костяева М.Г., Попадюк В.И., Юнусов Т. Ю., Шмаевский П.Е., Шаламов К.П., Купрякова А., Дорогинская Е.С., Седельникова А.Д. Влияние хирургической травматизации в полости носа на экспрессию белка p53 в гиппокампе крыс. // ДОКЛАДЫ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК. НАУКИ О ЖИЗНИ. – 2021. – 497. – 194–198
12. Кастыро И.В.^А Физиологические критерии стрессовых реакций при хирургических вмешательствах в полости носа. Дисс. ... докт.мед.наук. – Москва. – 2022. – 399 С.
13. Кастыро И.В.^А, Попадюк В.И., Решетов И.В., Костяева М.Г., Драгунова С.Г., Косырева Т.Ф., Хамидулин Г.В., Шмаевский П.Е. Изменения временной области вариабельности сердечного ритма и кортикостерона после хирургической травматизации перегородки носа у крыс. // ДОКЛАДЫ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК. НАУКИ О ЖИЗНИ. 2021; 499: 370–374
14. Костяева М.Г., Кастыро И.В., Юнусов Т.Ю., Коломин Т.А., Торшин В.И., Попадюк В.И., Драгунова С.Г., Шилин С.С., Клейман В.К., Сломинский П.А., Теплов А.Ю. Экспрессия белка p53 и темные нейроны в гиппокампе у крыс при экспериментальном моделировании септопластики. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2022;40(1):39–45.
15. Лапшина А.М., Марова Е.И., Гончаров Н.П., Арапова С.Д., Рожинская Л.Я. Исследование свободного кортизола в слюне для оценки функции коры

надпочечников. // Проблемы Эндокринологии. – 2008. – Т. 54. – №2. – С. 22-27.

16. Любошевский П.А., Овечкин А.М., Забусов А.В. Роль эпидуральной анестезии в ограничении периоперационных нарушений гемостаза при абдоминальных операциях. // Новости хирургии. – 2011. – Т.19. – №5. – С.106-111.

17. Меладзе З.А, Дроздова Г.А., Харлицкая Е.В., Скрылев Д.С., Чибисова А.С., Гришина М.В. Оценка эффективности обезболивающих средств в стоматологической практике на основе анализа variability ритма сердца. // Успехи современного естествознания. – 2008. – N10. – P.76-77.

18. Надежкина Е.Ю., Новикова Е.И., Маринина М.Г., Мужиченко М.В. Изменение уровня кортизола в слюне студентов с различными психофизиологическими особенностями во время экзаменационного стресса. // Вестник ВолГМУ. – 2020. – В.1. – №73. – С. 146-149

19. Пивоваров С.А. Анестезия и седация в амбулаторной хирургической оториноларингологии у детей: Автореферат дис. ... доктора медицинских наук. – М. – 2005. – 32 С.

20. Попадюк В.И., Ильинская М.В., Шевелев О.А., Кастыро И.В. Интенсивность острой боли и изменение variability сердечного ритма при проведении тонзиллэктомии. // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. – 2017. – Т 2. – №14. – С. 14-18

21. Попадюк В.И., Кастыро И.В. Влияние гендерных различий на интенсивность острого болевого синдрома после септопластики. // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 1. С. 12-18.

22. Попадюк В.И., Кастыро И.В., Зализко А.В. Определение тенденций в исследовании болевого синдрома после тонзиллэктомии (пилотное исследование). // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №4(86). – Ч.2. – С.106-109

23. Попадюк В.И., Кастыро И.В., Торшин В.И., Ильинская М.В. Стрессовые реакции при проведении тонзиллэктомии с применением

местной и тотальной анестезии. Материалы V Петербургского форума оториноларингологов. СПб, 21-23 сентября 2016 г. – СПб: ООО «Полифорум». – 2016. – С 226-227

24. Решетов И.В.^A, Коренев С.В., Кастыро И.В., Фатьянова А.С., Бабаева Ю.В., Романко Ю.С. Фотобиомодуляция при профилактике и терапии осложнений комбинированного лечения рака головы и шеи. // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal. 2021;9(Приложение):87-88

25. Решетов И.В.^B, Кастыро И.В., Коренев С.В., Фатьянова А.С., Бабаева Ю.В., Романко Ю.С. Перспективы применения фотобиомодуляции при лечении рака головы и шеи. // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal. 2021;9(Приложение):88

26. Торшин В.И., Кастыро И.В., Решетов И.В., Костяева М.Г., Попадюк В.И. Взаимосвязь между p53-позитивными нейронами и темными нейронами в гиппокампе крыс после хирургических вмешательств на перегородке носа. // Доклады Российской Академии Наук. Науки о жизни. 2022; 502: 40–45

27. Хамидулин Г.В., Шмаевский П.Е., Кастыро И.В., Попадюк В.И., Костяева М.Г., Драгунова С.Г., Косырева Т.Ф., Васякова С.М., Головин Д.К., Антипов М.А. Влияние стрессовых реакций при хирургической травматизации перегородки носа у биологических объектов на изменения временной области вариабельности сердечного ритма. // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal. 2021;9(Приложение): 29

28. Хижняк А.А., Лантухова Н.Д., Лизогуб Н.В., Битчук Н.Д. Применение клофелина во время анестезии у больных с инсулинорезистентностью на фоне сахарного диабета 2-го типа. // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – №3(52). – С.126-131.

29. Шаламов К., Шилин С.С., Костяева М.Г., Торшин В.И., Кастыро И.В., Драгунова С.Г., Клейман В.К., Хамидулин Г.В., Ежова Д.М., Ежова Е.М., Амирханян С.С., Кузнецов Н.Д., Ермакова Н.В., Купрякова А.Д., Дьяченко

Ю.Е., Головин Д.К., Антипов М.А. Формирование темных нейронов в гиппокампе у крыс после сенсорной депривации обонятельного анализатора. // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal. 2021;9(Приложение): 30-31

30. Шилин С.С., Кастыро И.В., Хамидулин Г.В., Торшин В.И., Попадюк В.И., Юнусов Т.Ю., Косырева А.М, Драгунова С.Г., Кузнецов Н.Д., Клейман В.К., Купрякова А.Д., Головин Д.К., Дьяченко Ю.Е. Влияние посттравматического стрессового расстройства после септопластики на экспрессию белка p53 в гиппокампе крыс. // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal. 2021;9(Приложение):28-29.

31. Шмаевский П.Е., Цигура Д.А., Хамидулин Г.В., Кастыро И.В., Емец Я.И., Тычинская Д.Ю., Костюк П.И., Костяева М.Г., Ежова Д.Ю., Ежова Е.М., Попадюк В.И., Торшин В.И., Пряников П.Д. Экспериментальное воспаление после хирургической травматизации перегородки носа и дисбаланс вегетативной нервной системы. // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal. 2021;9(Приложение):31-32

32. Шуматов В.Б., Дунц П. В., Шуматова Т.А., Балашова Т.В., Балашов М.А., Андреева Н.А., Емельянов Д.Н.. Сравнительная оценка антиноцицептивной защиты у больных после абдоминальных оперативных вмешательств. // Pacific Medical Journal. – 2007. – N1. – P.15-19.

33. Шуматов В.Б., Крыжановский С.П., Андреева Н.А. Использование биохимических и иммунологических маркеров при мониторинге послеоперационной боли. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – №1. – С.27-29.

34. Шухов В.С. Боль: механизмы формирования, исследование в клинике // Медицина и здравоохранение. Серия: невропатология и психиатрия. — М., 1990. — Вып. 1. — С. 62.

35.

36. Al-Dasooqi N., Sonis S. T., Bowen J. M., Bateman E., Blijlevens N., Gibson, R. J., Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. // *Supportive Care in Cancer*. – 2013. – V 21. – N 11. – P. 3233–3241.
37. Alegre-Sánchez A., Saceda-Corralo D., Segurado-Miravalles G., de Perosanz-Lobo D., Fonda-Pascual P., Moreno-Arrones O.M., Buendía-Castaño D., Perez-García B., Boixeda P. Pulsed dye laser on ecchymoses: clinical and histological assessment. // *Lasers Med Sci*. – 2018. – Vol. 33. – N3. – P. 683–688
38. Amar A.P., Weiss M.H. Pituitary anatomy and physiology. // *Neurosurg. Clin*. 2003 14, 11–23.
39. Anand K.S., Dhikav V. Hippocampus in health and disease: an overview. // *Ann. Ind. Acad. Neurol*. 2012 15, 239–246.
40. Andrade Vitoria ' L., Mathias Machado R., Rosa Barros Oliveira C., Tavares Rodriguez T., Cristina Texeira Cagussu, M., Maria Mathias, C., & Maria Pedreira Ramalho, L. Clinical and histological evaluation of laser therapy in the treatment of oral mucositis in an animal model. In L. Longo (Ed.), *Laser Florence 2017 // Advances in laser medicine 2018*. – Vol. 10582. – p. 13
41. Arany P.R., Cho A., Hunt T.D., Sidhu G., Shin K., Hahm E., Huang G.X., Weaver J., Chen A.C.-H., Padwa B.L. (2014). Photoactivation of endogenous latent transforming growth factor- β 1 directs dental stem cell differentiation for regeneration. *Sci. Transl. Med*. 6, 238ra269.
42. Arany P.R., Cho A., Hunt T.D., Sidhu G., Shin K., Hahm E., Huang G.X., Weaver J., Chen A.C.-H., Padwa B.L., Hamblin M.R., Barcellos-Hoff M.H., Kulkarni A.B., Mooney D.J. Photoactivation of endogenous latent transforming growth factor- β 1 directs dental stem cell differentiation for regeneration. // *Sci. Transl. Med*. – 2014. – Vol. 6. – P. 238ra269.
43. Araújo M.T.M., Ouayoun M., Poirier J.M., Bayle M.M., Vasquez E.C., Fleury B. Transitory increased blood pressure after upper airway surgery for

- snoring and sleep apnea correlates with the apnea-hypopnea respiratory disturbance index. // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2003. – V36. – N12. – P.1741-49.
44. Armour J.A. *Neurocardiology: Anatomical and Functional Principles*. Boulder Creek, CA: Institute of HeartMath, 2003
45. Asimov M., Korolevich A., Konstantinova E. Kinetics of oxygenation of skin tissue exposed to low-intensity laser radiation. *J. Appl. Spectrosc.* 2007 74, 133–139.
46. Baetgen E. R. von, Engelhard K., Hennes H.-J., Jantzen J.-P., M. Menzel, C. Werner. *Innerklinische Akutversorgung des Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma.* // *Anästh Intensivmed.* – 2009. – N50. – P. S489-S501
47. Ballard R.D. Sleep, respiratory physiology, and nocturnal asthma. *Chronobiol Int.* – 1999. – № 5. – P. 565–80.
48. Barrett D.W., Gonzalez-Lima, F. Transcranial infrared laser stimulation produces beneficial cognitive and emotional effects in humans. // *Neuroscience* 2013 230, 13–23.
49. Belaya Z.E., Iljin A.V., Melnichenko G.A. Diagnostic performance of late-night salivary cortisol measured by automated electrochemiluminescence immunoassay in obese and overweight patients referred to exclude Cushing's syndrome. // *J. Endocrine.* – 2012. – V. 41. – P. 494–500
50. Bergmann O., Spalding K.L., Frisén J. Adult neurogenesis in humans. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015 7, a018994.
51. Berman M.H., Halper J.P., Nichols T.W., Jarrett H., Lundy A., Huang J.H. Photobiomodulation with near infrared light helmet in a pilot, placebo controlled clinical trial in dementia patients testing memory and cognition. *J. Neurol. Neurosci.* 2017 8, 171–178.
52. Bernardi L., Valle F., Coco M., Calciati A., Sleight P. Physical activity influences heart rate variability and very-low-frequency components in Holter electrocardiograms. // *Cardiovasc Res.* 1996; 32: 234–7

53. Berntson G.G., Bigger J.T., Eckberg D.L., Grossman P., Kaufmann P.G., Malik M. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. // *Psychophysiology*. 1997; 34: 623–648
54. Bersani I., Piersigilli F., Gazzolo D., Campi F., Savarese I., Dotta A., Tamborrino P.P., Auriti C., Di Mambro C. Heart rate variability as possible marker of brain damage in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a systematic review. // *European Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 27. – P. 1-11.
55. Bigger J.T. Jr, Fleiss J.L., Rolnitzky L.M., Steinman R.C. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. // *J Am College Cardiol*. 1993; 21: 729–36.
56. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinmann R.C., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E., Rottman J.N. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. // *Am J Cardiol*. – 1992. – V 69. – P. 891–8.
57. Billman G.E., Huikuri H.V., Sacha J., Trimmel K. An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications. // *Front Physiol*. – 2015. – № 6. – P. 55.
58. Blume A., Torner L., Liu Y., Subburaju S., Aguilera G. Prolactin activates mitogen-activated protein kinase signaling and corticotrophin releasing hormone transcription in rat hypothalamic neurons. // *Endocrinology*. – 2009. – V150. – 1841-1849.
59. Bogaty P., Poirier P., Simard S., Boyer L., Solymoss S., Dagenais G.R. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. // *Circulation*. – 2001. – N103. – P.3062-8
60. Bomboi G., Castello L., Cosentino F., Giubilei F., Orzi F., Volpe M. Alzheimer's disease and endothelial dysfunction. // *Neurol. Sci*. 201031, 1–8.
61. Bonaduce D., Petretta M., Morgano G., Villari B., Bianchi V., Conforti G. Left ventricular remodelling in the year after myocardial infarction: an

- echocardiographic, haemodynamic, and radionuclide angiographic study. // *Coron Artery Dis.* – 1994. – V 5. – P. 155–62.
62. Brunelli C., Zecca E., Martini C., Campa T., Fagnoni E., Bagnasco M., Lanata L., Caraceni A. Comparison of numerical and verbal rating scales to measure pain exacerbations in patients with chronic cancer pain. // *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2010. – N8. – P.42.
63. Budu V., Mogoanta C.A., Fanuta B., Bulescu I. The anatomical relations of the sphenoid sinus and their implications in sphenoid endoscopic surgery. // *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2013 54, 13–16.
64. Byrnes K.R., Waynant R.W., Ilev I.K., Wu X., Barna L., Smith K., Heckert R., Gerst H., Anders J.J. Light promotes regeneration and functional recovery and alters the immune response after spinal cord injury. // *Lasers Surg. Med.* 2005 36, 171–185.
65. Cahill L., McGaugh J.L. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. // *Trends Neurosci.* – 1998. – 21. – 294-299.
66. Caldieraro M.A., Cassano P. Transcranial and systemic photobiomodulation for major depressive disorder: a systematic review of efficacy, tolerability and biological mechanisms. // *J. Affect. Disord.* – 2019. – V 243. – P. 262–273.
67. Caldieraro M.A., Sani G., Bui E., Cassano P. Long-term near-infrared photobiomodulation for anxious depression complicated by Takotsubo cardiomyopathy. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2018 38, 268–270.
68. Caldieraro M.A., Sani G., Bui E., Cassano P. Long-term near-infrared photobiomodulation for anxious depression complicated by Takotsubo cardiomyopathy. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 38. – P. 268–270.
69. Campos L., Cruz E. P., Pereira F. S., Arana-Chavez V. E., & Simoes A. Comparative study among three different phototherapy protocols to treat chemotherapy-induced oral mucositis in hamsters. // *Journal of Biophotonics.* – 2016. – V.9. – N11–12. – P. 1236–1245.
70. Carney R.M., Freedland K.E., Stein P.K, Miller G.E., Steinmeyer B., Rich M.W., Duntley S.P. Heart rate variability and markers of inflammation and

- coagulation in depressed patients with coronary heart disease. // *J Psychosom Res.* - 2007. – V.62. – P. 463–467.
71. Cassano P., Tran A.P., Katnani H., Bleier B.S., Hamblin M.R., Yuan Y., Fang Q. Selective photobiomodulation for emotion regulation: model-based dosimetry study. // *Neurophotonics* 2019 6, 015004.
72. Celiker M., Cicek Y., Tezi S., Ozgur A., Polat H.B., Dursun E. Effect of Septoplasty on the Heart Rate Variability in Patients With Nasal Septum Deviation. // *J Craniofac Surg.* – 2018. – Vol. 29. – N2. – P. 445-448.
73. Chan A.S., Lee T.L., Yeung M.K., Hamblin M.R. Photobiomodulation improves the frontal cognitive function of older adults. // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2019. – V 34. – P. 369–377.
74. Chao L.L. Effects of home photobiomodulation treatments on cognitive and behavioral function, cerebral perfusion, and resting-state functional connectivity in patients with dementia: a pilot trial. // *Photobiomodul. Photomed. Laser Surg.* 2019 37, 133–141.
75. Chen L.-F., Williams S. A., Mu Y., Nakano H., Duerr J. M., Buckbinder L., & Greene W. C. NF- B RelA phosphorylation regulates RelA acetylation. // *Molecular and Cellular Biology.* – 2005. – V 25. – N18. – P. 7966–7975.
76. Cheon S.Y., Kim E.J., Kim J.M., Kam E.H., Ko B.W., Koo B.-N. Regulation of microglia and macrophage polarization via apoptosis signal-regulating kinase 1 silencing after ischemic/hypoxic injury. // *Front. Mol. Neurosci.* 2017 10, 261.
77. Chludzińska L., Ananicz E., Jarosawska A., Komorowska M. Near-infrared radiation protects the red cell membrane against oxidation. // *Blood Cells Mol. Dis.* 2005 35, 74–79.
78. Choi R., Goldstein B.J. Olfactory epithelium: cells, clinical disorders, and insights from an adult stem cell niche. // *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2018 3, 35–42.
79. Chrapko W., Jurasz P., Radomski M.W., Archer S.L., Newman S.C., Baker G., Lara N., Le Mellédo J.-M. Alteration of decreased plasma NO metabolites and

platelet NO synthase activity by paroxetine in depressed patients. // *Neuropsychopharmacology* 2006 31, 1286.

80. Chung H., Dai T., Sharma S.K., Huang Y.-Y., Carroll J.D., Hamblin M.R. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. // *Ann. Biomed. Eng.* – 2012. – Vol. 40. – P. 516–533.

81. Chung H., Dai T., Sharma S.K., Huang Y.-Y., Carroll, J.D., Hamblin, M.R. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. // *Ann. Biomed. Eng.* – 2012. – V 40. – P. 516–533.

82. Clark D.L., Boutros N.N., Mendez M.F. Frontal lobe. In: *The Brain and Behavior: An Introduction to Behavioral Neuroanatomy*. D.L. Clark, M.F. Mendez, and N.N. Boutros, eds. (Cambridge: Cambridge University Press). 2018. – pp. 73–102.

83. Claydon V.E., Krassioukov A.V. Clinical correlates of frequency analyses of cardiovascular control after spinal cord injury. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294: H668–78

84. Costa M.S., Pinfieldi C.E., Gomes H.C., Liebano R.E., Arias V.E., Santos Silveira T., Ferreira L.M. Effect of low-level laser therapy with output power of 30 mW and 60 mW in the viability of a random skin flap. *Photomed Laser Surg.* – 2010. – Vol. 28. – N1. – P. 57–61

85. Cotomacio C. C., Campos L., Nesadal de Souza D., Arana-Chavez V. E., & Simoes A. Dosimetric study of photobiomodulation therapy in 5-FU-induced oral mucositis in hamsters. // *Journal of Biomedical Optics*. – 2017. – V 22. – N 1. – P. 18003.

86. Cotomacio C. C., Magliano G., Freitas P. M., & Simoes A. Lasers no Tratamento da Mucosite Oral. In V. G. Garcia, & L. H. Theodoro (Eds.), *Lasers na Odontologia: Uma Visao ~ Clínica Baseada em Evidências Científicas*. – 2020. – p. 384. Santos Publicações

87. Cotomacio C.C., Calarga C. C., Yshikawa B. K., Arana-Chavez V. E., Simoes A. Wound healing process with different photobiomodulation therapy

- protocols to treat 5-FU-induced oral mucositis in hamsters. // *Archives of Oral Biology*. – 2021. – V 131. – P. 105250
88. Cragg S.J., Baufreton J., Xue Y., Bolam J.P., Bevan M.D. Synaptic release of dopamine in the subthalamic nucleus. // *Eur. J. Neurosci*. 2004 20, 1788–1802.
89. Cruz E. D. P. D., Campos L., Pereira F. D. S., Magliano G. C., Benites B. M., AranaChavez V. E., Simoes A. Clinical, biochemical and histological study of the effect of antimicrobial photodynamic therapy on oral mucositis induced by 5-fluorouracil in hamsters. // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2015. – V12. – N2. – P. 298–309.
90. Curra M., Pellicoli A. C. A., Filho N. A. K., Ochs G., Matte, Ú. Filho, M. S., Martins M. D. Photobiomodulation reduces oral mucositis by modulating NF-kB. *Journal of Biomedical Optics*. – 2015. – V20. – N12. – Article 125008.
91. de Freitas L.F., Hamblin M.R. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. // *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron*. 2016 22, 348–364.
92. Desborough J.P. The stress response to trauma and surgery. // *Br J Anaesth*. 2000. – V 85. – P. 109-117.
93. DiMauro T.M., Attawia M., Lilienfeld S., Holy C. Intranasal red light probe for treating Alzheimer's disease. // *Google Patents*. – 2014
94. DiMauro T.M., Wildenhaus K., Pracyk J., Luedtke M. Intranasal insert for OFC neuroprotection. // *Google Patents*. – 2018
95. Dolgalev Al.Al., Svyatoslavov D.S., Pout V.A., Reshetov I.V., Kastyro I.V. Effectiveness of the Sequential Use of Plastic and Titanium Implants for Experimental Replacement of the Mandibular Defect in Animals using Preliminary Digital Design. // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. – 2021. – Vol. 496. – P. 36–39.
96. Dou Z., Xiquan H., Zhu H. The effects of two kinds of laser irradiation on patients with brain lesion. // *Chin. J. Phys. Med. Rehabil*. – 2003. – Vol. 2. – P. 38–43.

97. Dworkin R.H., Turk D.C., Farrar J.T., Haythornthwaite J.A., Jensen M.P., Katz N.P., Kerns R.D., Stucki G., Allen R.R., Bellamy N., Carr D.B., Chandler J., Cowan P., Dionne R., Galer B.S., Hertz S., Jadad A.R., Kramer L.D., Manning D.C., Martin S., McCormick C.G., McDermott M.P., McGrath P., Quessy S., Rappaport B.A., Robbins W., Robinson J.P., Rothman M., Royal M.A., Simon L., Stauffer J.W., Stein W., Tollett J., Wernicke J., Witter J. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. // *Pain*. – 2005. – V113. – P.9-19.
98. Eckberg D.L. Sympathovagal balance: a critical appraisal. // *Circulation*. – 1997. – V.96. – P. 3224–3232.
99. Ehrlich I., Humeau Y., Grenier F., Ciocchi S., Herry C., Lüthi A. Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory. // *Neuron* 2009 62, 757–771.
100. Elwood P.C., Pickering J., Gallacher J.E. Cognitive function and blood rheology: results from the Caerphilly cohort of older men. // *Age Ageing*. – 2001. – Vol. 30. – 135–139.
101. Enwemeka C.S., Parker J.C., Dowdy D.S., Harkness E.E., Sanford L.E., Woodruff L.D. The efficacy of low-power lasers in tissue repair and pain control: a meta-analysis study. // *Photomed Laser Therapy*. – 2004. – Vol. 22. – N4. – P. 323–329
102. Erdem G., Erdem T., Miman M.C., Ozturan O. A radiological anatomic study of the cribriform plate compared with constant structures. // *Rhinology* 2004 42, 225–229.
103. Estévez-Báez M., Machado C., Montes-Brown J., Jas-García J., Leisman G., Schiavi A., Machado-García A., Carricarte-Naranjo C., Carmeli E. Very High Frequency Oscillations of Heart Rate Variability in Healthy Humans and in Patients with Cardiovascular Autonomic Neuropathy // *Adv Exp. Medicine, Biology - Neuroscience and Respiration*. – 2018. – V.39. – P. 49–70.
104. Findikcioglu K., Findikcioglu F., Demirtas Y., Yavuzer R., Ayhan S., Atabay K. Effect of the menstrual cycle on intraoperative bleeding in rhinoplasty patients. // *Eur J Plast Surg*. – 2009. – Vol. 32. – P. 77–81

105. França C. M., França C. M., Núñez S. C., Prates R. A., Noborikawa E., Faria M. R. & Ribeiro M. S. Low-intensity red laser on the prevention and treatment of induced-oral mucositis in hamsters. // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. – 2009. – V94. – N1. – P. 25–31.
106. Frey W. Neurologic agents for nasal administration to the brain. *World Intellect. Prop. Organ.* 1991. –V.5. – P. 89
107. Fukuzaki Y., Shin H., Kawai H.D., Yamanoha B., Kogure S. 532 nm low-power laser irradiation facilitates the migration of GABAergic neural stem/progenitor cells in mouse neocortex. // *PLoS One* 2015 10, e0123833.
108. Fukuzaki Y., Sugawara H., Yamanoha B., Kogure S. 532 nm low-power laser irradiation recovers γ -secretase inhibitor-mediated cell growth suppression and promotes cell proliferation via Akt signaling. // *PLoS One* 2013 8, e70737.
109. Ganeshan V., Skladnev N.V., Kim J.Y., Mitrofanis J., Stone J., Johnstone D.M. Pre-conditioning with remote photobiomodulation modulates the brain transcriptome and protects against MPTP insult in mice. *Neuroscience* 2019 400, 85–97.
110. Gao X., Zhi P., Wu X. Low-energy semiconductor laser intranasal irradiation of the blood improves blood coagulation status in normal pregnancy at term. // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. – 2008. – Vol. 28. – P. 1400–1401.
111. Gao Z.-S., Zhang L., Qin C.-l. The relationship between hemorheological changes and the anxiety and depression symptoms in schizophrenia. // *Chin. J. Hemorheol.* – 2004. – Vol. 1.
112. Gellhorn E. *Autonomic Imbalance and the Hypothalamus: Implications for Physiology, Medicine, Psychology, and Neuropsychiatry*. London: Oxford University Press. 1957.
113. Gevirtz R.N., Lehrer P.M., Schwartz M.S. *Cardiorespiratory biofeedback*. 4th ed. In: Schwartz MS, Andrasik F, editors. *Biofeedback: A Practitioner's Guide*. New York: The Guilford Press. – 2016. – P. 196–213.
114. Gilmore T. D. Introduction to NF- κ B: Players, pathways, perspectives. *Oncogene*. – 2006. – V25. – N 51. – P. 6680–6684.

115. Gisbrecht A., Mamilov S., Esman S., Asimov M. Estimation of the quantum efficiency of the photodissociation of HbO₂ and HbCO. 19th International Conference and School on Quantum Electronics: Laser Physics and Applications. International Society for Optics and Photonics. – 2017. – p. 1022619.
116. Gloor P. Inputs and Outputs of the Amygdala: What the Amygdala is Trying to Tell the Rest of the Brain. Limbic Mechanisms (Boston, MA, USA: Springer). – 1978. – pp. 189–209.
117. Grossman P., Taylor E.W. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. // *Biol Psychol.* 2007; 74: 263–85
118. Hadase M., Azuma A., Zen K., Asada S., Kawasaki T., Kamitani T., Kawasaki S., Sugihara H., Matsubara H. Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure. // *Circ J.* 2004; 68: 343–7
119. Hamblin M.R. Shining light on the head: photobiomodulation for brain disorders. *BBA Clin.* 2016 6, 113–124.
120. Henderson T.A., Morries L.D. Near-infrared photonic energy penetration: can infrared phototherapy effectively reach the human brain? // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015 11, 2191.
121. Hennessy M., Hamblin M.R. Photobiomodulation and the brain: a new paradigm. *J. Opt.* 2016 19, 013003.
122. Hennessy M., Hamblin M.R. Photobiomodulation and the brain: a new paradigm. // *J. Opt.* – 2016. – Vol. 19. – P. 013003.
123. Henry J.L., Yashpal K., Vernon H., Kim J., Im H.-J. Lumbar facet joint compressive injury induces lasting changes in local structure, nociceptive scores, and inflammatory mediators in a novel rat model. // *Pain Research and Treatment.* – 2012: <http://www.hindawi.com/journals/prt/2012/127636/>
124. Hersant B., SidAhmed-Mezi M., Bosc R., Meningaud J.P. Current indications of low-level laser therapy in plastic surgery: a review. // *Photomed Laser Surg.* – 2015. – Vol. 33. – N5. – 283–297

125. Hiser J., Koenigs M. The multifaceted role of the ventromedial prefrontal cortex in emotion, decision making, social cognition, and psychopathology. // *Biol. Psychiatr.* 2018 83, 638–647.
126. Hroudová J., Fišar Z., Kitzlerová E., Zvěřová M., Raboch J. Mitochondrial respiration in blood platelets of depressive patients. // *Mitochondrion.* – 2013 13, 795–800.
127. Iaccarino H.F., Singer A.C., Martorell A.J., Rudenko A., Gao F., Gillingham T.Z., Mathys H., Seo J., Kritskiy O., Abdurrob F. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature* 2016 540, 230.
128. Ilango A., Kesner A.J., Keller K.L., Stuber G.D., Bonci A., Ikemoto S. Similar roles of substantia nigra and ventral tegmental dopamine neurons in reward and aversion. // *J. Neurosci.* 2014 34, 817–822.
129. Ilyinskaya M., Popadyuk V., Kastyro I.V. Blood cortisol level changes after tonsillectomy. Abstract book: ENT World Congress IFOS. 24-28 june 2017. – Paris. – P. 1013
130. Insausti R., Amaral D.G. Chapter 24 – hippocampal formation. In: *The Human Nervous System (Third Edition)*. J.K. Mai and G. Paxinos, eds. (San Diego: Academic Press). – 2012. – pp. 896–942.
131. Jagdeo J.R., Adams L.E., Brody N.I., Siegel D.M. Transcranial red and near infrared light transmission in a cadaveric model. // *PLoS One* 2012 7, e47460.
132. Jiang Y., Li Y., Liu X. Intranasal delivery: circumventing the iron curtain to treat neurological disorders. // *Expert. Opin. Drug Deliv.* – 2015. – V. 12. – P. 1717–1725.
133. Karemaker J.M. Counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. // *J Appl Psychol.* – 2009. – 106. – P. 1742–3.
134. Karimi S., Sadeghi M., Amali A., Saedi B. Effect of Photobiomodulation on Ecchymosis after Rhinoplasty: A Randomized Single-Blind Controlled Trial. *Aesthetic Plast Surg.* – 2020. – Vol. 44. – N5. – P. 1685-1691.
135. Karu T. Molecular mechanism of the therapeutic effect of low-intensity laser radiation. // *Lasers Life Sci.* 1988 2, 53–74.

136. Karu T.I. Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. *IUBMB Life* 2010. – V 62, 607–610.
137. Karu T.I., Pyatibrat L.V., Afanasyeva N.I. Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. // *Lasers Surg. Med.* 2005 36, 307–314.
138. Kastyro I.V., Inozemtsev A.N., Shmaevsky P.E., Khamidullin G.V., Torshin V.I., Kovalenko A.N., Pryanikov P.D., Guseinov I.I. The impact of trauma of the mucous membrane of the nasal septum in rats on behavioral responses and changes in the balance of the autonomic nervous system (pilot study) // *J. Phys.: Conf. Ser.* – 2020. – Vol. 1611. – P. 012054
139. Kastyro I.V., Reshetov I.V., Khamidulin G.V., Shmaevsky P.E., Karpukhina O.V., Inozemtsev A.N., Torshin V.I., Ermakova N.V., Popadyuk V.I. The Effect of Surgical Trauma in the Nasal Cavity on the Behavior in the Open Field and the Autonomic Nervous System of Rats. // *Doklady Biochemistry and Biophysics.* – 2020. – Vol. 492. – P.121–123.
140. Kastyro I.V., Torshin V.I., Drozdova G.A., Popadyuk V.I. Acute pain intensity in men and women after septoplasty. // *Russian Open Medical Journal.* – 2017. – V6. – N3. – P. 1-6.
141. Kastyro I.V., Torshin V.I., Drozdova G.A., Popadyuk V.I. Acute pain intensity in men and women after septoplasty. // *Russian Open Medical Journal.* – 2017. – Vol. 6. – N3. – P. 1-6
142. Katz R.J., Roth K.A., Carroll B.J. Acute and Chronic Stress Effects on Open Field Activity in the Rat: Implications for a Model of Depression // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* – 1981. – 5. – 247-251
143. Kazemikhoo N., Vaghardoost R., Dahmardehei M., Mokmeli S., Momeni M., Nilforoushzadeh M.A., Ansari F., Razagi M.R., Razagi Z., Amirkhani M.A., Masjedi M.R. Evaluation of the effects of low level laser therapy on the healing process after skin graft surgery in burned patients (a randomized clinical trial). // *J Lasers Medi Sci.* – 2018. – Vol. 9. – N2. – P. 139

144. Kember G.C., Fenton G.A., Armour J.A., Kalyaniwalla N. Competition model for aperiodic stochastic resonance in a Fitzhugh-Nagumo model of cardiac sensory neurons. // *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2001; 63(4 Pt 1): 041911.
145. Kleiger R.E., Stein P.K., Bigger J.T. Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. // *Ann Noninvas Electrocardiol.* – 2005. -V.10. -P.88–101.
146. Koh E., Frazzini V.I., Kagetsu N.J. Epistaxis: vascular anatomy, origins, and endovascular treatment. *Am. J. Roentgenol. Radium* 2000 174, 845–851.
147. Komorowska M., Cuissot A., Czarnołęski A., Białas W. Erythrocyte response to near-infrared radiation. // *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2002 68, 93–100.
148. Kujawa, J., Zavodnik, L., Zavodnik, I., Buko, V., Lapshyna, A., Bryszewska, M. Effect of low-intensity (3.75–25 J/cm²) near-infrared (810 nm) laser radiation on red blood cell ATPase activities and membrane structure. // *J. Clin. Laser Med. Surg.* 2004 22, 111–117.
149. Kuusela T. Methodological aspects of heart rate variability analysis. In: Kamath MV, Watanabe MA, Upton ARM, editors. *Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis*. Boca Raton, FL: CRC Press. – 2013. – P. 9–42.
150. Lampert R., Bremner J.D., Su S., Miller A, Lee F., Cheema F., Goldberg J, Vaccarino V. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. // *Am Heart J.* – 2008. – V.156. – P. 759.e1–7.
151. Lara-Muñoz C., Leon S.P. de, Feinstein A.R., Puente A., Wells C.K. Comparison of Three Rating Scales for Measuring Subjective Phenomena in Clinical Research: I. Use of Experimentally Controlled Auditory Stimuli. // *Arch. Med. Res.* – 2004. – [V.35](#). – [Iss.1](#). – P.43-48.
152. Lehrer P.M., Vaschillo E. The future of heart rate variability biofeedback. // *Biofeedback.* – 2008. – V.36. – P. 11–4.
153. Leon S.P. de, Carmen Lara-Muñoz, Feinstein A.R., Wells C.K. A comparison of three ratings scales for measuring subjective phenomena in clinical

- research: II. Use of experimentally controlled visual stimuli. // *Arch. Med. Res.* – V.35. – Iss.2. – P.157-162
154. Li K., Rüdiger H., Ziemssen T. Spectral analysis of heart rate variability: time window matters. // *Front. Neurol.* – 2019. – V 10. – P. 545.
155. Litscher D., Litscher G. Laser therapy and stroke: quantification of methodological requirements in consideration of yellow laser. // *Int. J. Photoenergy.* – 2013. – V 575798. – P. 1–4.
156. Liu T.C.-Y., Cheng L., Su W.-J., Zhang Y.-W., Shi Y., Liu A.-H., Zhang L.-L., Qian Z.-Y. Randomized, double-blind, and placebo-controlled clinic report of intranasal low-intensity laser therapy on vascular diseases. // *Int. J. Photoenergy* 2012 489713, 1–5.
157. Liu T.C.-Y., Cheng L., Su W.-J., Zhang Y.-W., Shi Y., Liu A.-H., Zhang L.-L., Qian, Z.-Y. Randomized, double-blind, and placebo-controlled clinic report of intranasal low-intensity laser therapy on vascular diseases. // *Int. J. Photoenergy.* – 2012. – Vol. 489713. – P. 1–5.
158. Liu T.C.-Y., Wu D.-F., Gu Z.-Q., Wu M. Applications of intranasal low intensity laser therapy in sports medicine. // *J. Innov. Opt. Health Sci.* 2010 3, 1–16.
159. Liu T.C.-Y., Wu D.-F., Gu Z.-Q., Wu M. Applications of intranasal low intensity laser therapy in sports medicine. // *J. Innov. Opt. Health Sci.* – 2010. – Vol. 3. – 1–16.
160. Lopes N. N. F., Plapler H., Lalla R. V., Chavantes M. C., Yoshimura E. M., da Silva M. A. B., & Alves M. T. S. Effects of low-level laser therapy on collagen expression and neutrophil infiltrate in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. // *Lasers in Surgery and Medicine.* – 2010. – V42. – N6. – P. 546–552.
161. Lund I., Lundeberg T., Sandberg L., Norrbrink Budh C., Kowalski J., Svensson E. Lack of interchangeability between visual analogue and verbal rating pain scales: a cross sectional description of pain etiology groups. // *BMC Med. Res. Methodol.* – 2005. – N5. – P.31-40.

162. Lyon F. The convergent validity of the Manchester pain scale. // *Emergency Nurse*. – 2005. – V13. – N1. – P.34-38.
163. M., Lilienfeld S., DiMauro T.M., Attawia Holy C. Intranasal red light probe for treating Alzheimer's disease. // *Google Patents*. – 2008
164. MacArthur F.J., McGarry G.W. The arterial supply of the nasal cavity. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2017 274, 809–815.
165. Maligieri L. A. O., Neves L. M. G., de Moraes D. T., Domingues R. F., de Aro A. A., Pimentel E. R., Mendonça F. A. S. Differing energy densities with laser 670 nm InGaP controls inflammation and collagen reorganization in burns. // *Burns*. – 2017. – V43. – N7. – P. 1524–1531.
166. Malik M., Bigger J.T., Camm A.J., Kleiger R.E., Malliani A., Moss A.J., Schwartz P.J. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. // *Eur Heart J*. – 1996. – V 17. – P. 354–81.
167. Mangano D.T., Hollenberg M., Fegert G., Meyer L., London M.I. MD., Tubau J.F., Krupski W.C. Perioperative Myocardial Ischemia in Patients Undergoing Noncardiac Surgery-I: Incidence and Severity During the 4 Day Perioperative Period. // *J. Am. Coll. Card.* – 1991. – N17. – P.843-50.
168. Mantyselka P., Kumpusalo E., Ahonen R., Takala J. Patient's versus general practitioner's assessments of pain intensity in primary care patients with non-cancer pain. // *Br. J. Gen. Pract.* – 2001. – N51. – P.995-
169. Marana E., Colicci S., Meo F., Marana R., Proietti R. Neuroendocrine stress response in gynecological laparoscopy: TIVA with propofol versus sevoflurane anesthesia. // *J Clin Anesth.* – 2010. – V22. – 250-255.
170. Marianecchi C., Rinaldi F., Hanieh P.N., Di Marzio L., Paolino D., Carafa M. Drug delivery in overcoming the blood–brain barrier: role of nasal mucosal grafting. // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2017. – V 11. – P. 325.
171. [Marmo L.](#), [Fowler S.](#) Pain assessment tool in the critically ill post-open heart surgery patient population. // [Pain Manag. Nurs.](#) – 2010. – N11(3). – P.134-40.

172. Mateo J., Laguna P. Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal. // *IEEE Trans Biomed Eng.* – 2003. – V 50. – P. 334–43.
173. Mattila K., Toivonen J., Janhunen L., Rosenberg P. H., Hynynen M.. Postdischarge Symptoms After Ambulatory Surgery: First-Week Incidence, Intensity, and Risk Factors. // *Anesth. & Analg.* – 2005. – V.101. – N6. – P.1643-1650
174. Medeiros-Filho J. B., Maia Filho E. M., & Ferreira M. C. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial. // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* – 2017. – V18. – P. 39–45.
175. Melzack R., Katz J. The McGill Pain Questionnaire: appraisal and current status. In: Turk D.C., Melzack R., editors. / *Handbook of pain assessment.* New York: Guilford Press; 2001. p. 35–52.
176. Moore K., Dalley A., Agur A. *Clinically Oriented Anatomy* (Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins). 1999
177. Morries L.D., Cassano P., Henderson, T.A. Treatments for traumatic brain injury with emphasis on transcranial near-infrared laser phototherapy. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015 11, 2159.
178. Moshkovska T., Mayberry J. It is time to test low level laser therapy in Great Britain. // *Postgrad Med J* 2005; 81:436–441.
179. Musstaf R.A., Jenkins D.F., Jha A.N. Assessing the impact of low level laser therapy (LLLT) on biological systems: a review. *Int J Radiat Biol.* – 2019. – Vol. 95. – N2. – P. 120–143
180. Myers-Schulz B., Koenigs M. Functional anatomy of ventromedial prefrontal cortex: implications for mood and anxiety disorders. // *Mol. Psychiatr.* 2012 17, 132–141.
181. Naik K. A Novel Way of Trans-Septal Splint Suturing Without Nasal Packing for Septoplasty. // *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2015. – 67. – N1. – 48–50

182. Netter F.H. Atlas of Human Anatomy E-Book (Elsevier Health Sciences, Philadelphia, PA, USA), 2017. – pp. 61–64.
183. Nicholson G., Burrin J.M., Hall G.M. Peri-operative steroid supplementation. // *Anaesthesia*. 1998. –V 53. – 1091-1104.
184. Oliveira Jr M.C., Greiffo F.R., Rigonato-Oliveira N.C., Custódio R.W.A., Silva V.R., Damaceno-Rodrigues N.R., Almeida F.M., Albertini R., Lopes-Martins R.Á.B., de Oliveira L.V.F. Low level laser therapy reduces acute lung inflammation in a model of pulmonary and extrapulmonary LPS-induced ARDS. // *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 2014 134, 57–63.
185. Olshansky B., Sabbah H.N., Hauptman P.J., Colucci W.S. Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy. // *Circulation*. – 2008. – № 118. – P. 863–71.
186. Ornetti P., Dougados M., Paternotte S., Logeart I., Gossec L. Validation of a numerical rating scale to assess functional impairment in hip and knee osteoarthritis: comparison with the WOMAC function scale. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011 – V.70. – N5. – P.740-6.
187. Oton-Leite A. F., Silva G. B. L., Morais M. O., Silva T. A., Leles C. R., Valadares M. C., Mendonça E. F. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2015. – V47. – N4. – P. 296–305.
188. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan RA, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. // *Circ Res*. 1986; 59:178–93.
189. Paola A., Carlo L., Cinzia D.R., Valter P., Pierluigi N., Liliana S. Stress Response to Surgery, Anesthetics Role and Impact on Cognition. // *J Anesth Clin Res*. – 2015. – 6 (7). – 1000539-44

190. Parent A.D., Perkins E. Chapter 30 – the hypothalamus. In: *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications (Fifth Edition)*. D. E. Haines and G.A. Mihailoff, eds. (Elsevier). – 2018. – pp. 442–456.
191. Patrocínio L.G., de Oliveira Rangel M., Miziara G.S.M., Rodrigues A.M., Patrocínio J.A., Patrocínio T.G. A comparative study between Ketorolac and Ketoprofen in postoperative pain after uvulopalatopharyngoplasty. // *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* – 2007. – V73(3). – P.339-42.
192. Pavlin D. J., Sullivan M. J. L., Freund P. R., Roesen K. Catastrophizing: a risk factor for postsurgical pain. // *Clin. J. Pain.* – 2005. – N1. – V21. – P. 83-90.
193. Payne J.D., Nadel L. Sleep, dreams, and memory consolidation: the role of the stress hormone cortisol. // *Learn Mem.* – 2004. – 11. – 671-678.
194. Peltola M.A. Role of editing of R-R intervals in the analysis of heart rate variability. // *Front Physiol.* – 2012. – №. – P.148.
195. Pfliederer M., Tardy Y.S., Lovisa B. Transnasal delivery of low level light via the sphenoidal sinus to irradiate the substantia nigra. // *Google Patents.* – 2017
196. Pitzschke A., Lovisa B., Seydoux O., Zellweger M., Pfliederer M., Tardy Y., Wagnières G. Red and NIR light dosimetry in the human deep brain. // *Phys. Med. Biol.* 2015 60, 2921.
197. Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Ermakova N.V., Torshin V.I. Septoplasty and tonsillectomy: acute stress response as a measure of effectiveness of local anesthetics. *Vestn. Otorinolarinol.* – 2016. – Vol. 81. – N3. – P. 7-11.
198. Priebe H.-J. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. // *British Journal of Anaesthesia.* – 2004. – V93. – Iss.1. – P.9-20.
199. Pustovit O.M., Nasedkin A.N., Egorov V.I., Isaev V.M., Isaev E.V., Morozov I.I. Using ultrasonic cavitation and photochromotherapy to increase nasal mucosa reparation process after septoplasty and submucous vasotomy of the inferior nasal turbinates. *Golova I Sheya Head and neck Russian Journal.* – 2018. – Vol. 6. – N2. – P. 20–26
200. Pyati S., Gan T.J. Perioperative pain management. // *CNS Drugs.* – 2007. – N21. – P. 185-211.

201. Radulovic J., Rühmann A., Liepold T., Spiess J. Modulation of learning and anxiety by corticotropin-releasing factor (CRF) and stress: differential roles of CRF receptors 1 and 2. // *J Neurosci.* – 1999. – 19. – 5016-5025.
202. Rajagopal M., Paul J. Applied anatomy and physiology of the airway and breathing. *Ind. J. Anaesth.* 2005 49, 251–256.
203. Rassias A.J., Procopio M.A. Stress response and optimization of perioperative care. // *Dis Mon.* – 2003. – N49. – P.517-554.
204. Ritter F.N. The vasculature of the nose. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1970 79, 468–474.
205. Rola P., Doroszko A., Szahidewicz-Krupska E., Rola P., Dobrowolski P., Skomro R., Szymczyszyn A., Mazur G., Derkacz A. Low-level laser irradiation exerts antiaggregative effect on human platelets independently on the nitric oxide metabolism and release of platelet activation markers. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2017.
206. Roy M., Shohamy D., Wager T.D. Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning. // *Trends Cogn. Sci.* 2012 16, 147–156.
207. Salehpour F., De Taboada L., Cassano P., Kamari F., Mahmoudi J., Ahmadi-Kandjani S., Rasta S.H., Sadigh-Eteghad S. A protocol for transcranial photobiomodulation therapy in mice. // *J. Vis. Exp.* 2018a e59076.
208. Salehpour F., Gholipour-Khalili S., Farajdokht F., Kamari F., Walski T., Hamblin M.R., DiDuro J.O., Cassano P. Therapeutic potential of intranasal photobiomodulation therapy for neurological and neuropsychiatric disorders: a narrative review. // *Rev Neurosci.* 2020;31(3): 269-286.
209. Salehpour F., Gholipour-Khalili S., Farajdokht F., Kamari F., Walski T., Hamblin M.R., DiDuro J.O., Cassano P. Therapeutic potential of intranasal photobiomodulation therapy for neurological and neuropsychiatric disorders: a narrative review. // *Rev Neurosci.* – 2020. – Vol. 31. – N3. – P. 269-286.
210. Salehpour F., Hamblin M.R., DiDuro J.O. Rapid reversal of cognitive decline, olfactory dysfunction, and quality of life using multi-modality

- photobiomodulation therapy: case report. // *Photobiomodul. Photomed. Laser Surg.* 2019 37, 159–167.
211. Salehpour F., Mahmoudi J., Kamari F., Sadigh-Eteghad S., Rasta S.H., Hamblin M.R. Brain photobiomodulation therapy: a narrative review. // *Mol. Neurobiol.* – 2018b. – V 55. – P. 6601–6636.
212. Saltmarche A.E., Naeser M.A., Ho K.F., Hamblin M.R., Lim L. (). Significant improvement in cognition in mild to moderately severe dementia cases treated with transcranial plus intranasal photobiomodulation: case series report. *Photobiomodul. Photomed. Laser Surg.* 2017 35, 432–441.
213. Salvador D. R. N., Soave D. F., Sacono N. T., de Castro E. F., Silva G. B. L., E Silva L. P., Batista A. C. Effect of photobiomodulation therapy on reducing the chemo-induced oral mucositis severity and on salivary levels of CXCL8/interleukin 8, nitrite, and myeloperoxidase in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A randomized clinical trial. // *Lasers in Medical Science.* – 2017. – V32. – N8. – P. 1801–1810.
214. Sansone R.A., Sansone L.A. Chronic Pain Syndromes and Borderline Personality. // *Innov Clin Neurosci.* – 2012. – V9. – N1. – P.10-14.
215. Santos F.T., Santos R.S., P.L., Weckwerth V., Dela Coleta Pizzol K.E., Pereira Queiroz T. Is low-level laser therapy effective on sensorineural recovery after bilateral sagittal split osteotomy? Randomized trial. *J Oral Maxillofac Surg.* – 2019. – Vol. 77. – N1. – P. 164–173
216. Shaffer F., Ginsberg J.P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. // *Front. Public Health.* – 2017. – V 5. – P. 258.
217. Shaffer F., McCraty R., Zerr C.L. A healthy heart is not a metronome. an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. // *Front Psychol.* - 2014. –V.5. –P. 1040.
218. Shah A.J., Lampert R., Goldberg J., Veledar E., Bremner J.D., Vaccarino V. Posttraumatic stress disorder and impaired autonomic modulation in male twins. // *Biol Psychiatry.* 2013; 73: 1103–10.

219. Simoes A., de Paula Eduardo F., Migliorati C. A., & Schubert M. Low level laser therapy in the prevention and treatment of oral mucositis. *Lasers in Dentistry* John Wiley & Sons, Inc. – 2015. – P. 321–330
220. Sommer F, Hoffmann T.K. Septoplasty—a surgical or political challenge? // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 394. – P. 276-277
221. Song J.W., Li K., Liang Z.W., Dai C., Shen X.F., Gong Y.Z., Wang S., Hu X.Y., Wang Z. Low-level laser facilitates alternatively activated macrophage/microglia polarization and promotes functional recovery after crush spinal cord injury in rats. // *Sci. Rep.* 2017 7, 620.
222. Sonis S. T. (2011). Oral mucositis. *Anti-Cancer Drugs*, 22(7), 607–612.
223. Stadler I., Evans R., Kolb B., Naim J.O., Narayan V., Buehner N., Lanzafame, R.J. In vitro effects of low-level laser irradiation at 660 nm on peripheral blood lymphocytes. // *Lasers Surg. Med.* 2000 27, 255–261.
224. Stern M., Broj, M., Sansone R., Gröne M., Skene S.S., Liebmann J., Suschek C.V., Born M., Kelm M., Heiss C. Blue light exposure decreases systolic blood pressure, arterial stiffness, and improves endothelial function in humans. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2018 25, 1875–1883.
225. Stmpfer H.G., Dimmitt S.B. Variations in circadian heart rate in psychiatric disorders: theoretical and practical implications. // *Chronophysiol Ther.* – 2013. – V 3. – P.41–50.
226. Suchonwanit P., Chalermroj N., Khunkhet S. Low-level laser therapy for the treatment of androgenetic alopecia in Thai men and women: a 24-week, randomized, double-blind, sham device-controlled trial. // *Lasers Med Sci.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1–8
227. Svensson I., Sjöström B., Haljamäe H. Influence of expectations and actual pain experiences on satisfaction with postoperative pain management. // *Eur. J. Pain.* – 2001. – N5(2). – P. 125-33.
228. Szyborska-Małek K., Komorowska M., Gašior-Głogowska M. Effects of near infrared radiation on DNA. DLS and ATR-FTIR study. // *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2018 188, 258–267.

229. Taylor J.A., Carr D.L., Myers C.W., Eckberg D.L. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. // *Circulation*. - 1998. - V.98. -P. 547–55.
230. Tchanque-Fossuo C.N., Ho D., Dahle S.E., Koo E., Li C.-S., Jagdeo R.R.I., J. A systematic review of lowlevel light therapy for treatment of diabetic foot ulcer. // *Wound Repair Regen*. – 2016. – Vol. 24. – N2. – P. 418–426
231. Te Alexis E. The next generation in laser treatments and the role of the green light high-performance system laser. // *Rev. Urol*. 2006 8, S24.
232. Theorell T., Liljeholm-Johansson Y., Björk H., Ericson M. Saliva testosterone and heart rate variability in the professional symphony orchestra after “public faintings” of an orchestra member. // *Psychoneuroendocrinology*. 2007; 32: 660–8.
233. Torner L., Toschi N., Pohlinger A., Landgraf R., Neumann I.D. Anxiolytic and anti-stress effects of brain prolactin: improved efficacy of antisense targeting of the prolactin receptor by molecular modeling. // *J Neurosci*. – 2001. – V21. – 3207-3214.
234. Torshin V.I., Kastyro I.V., Reshetov I.V., Kostyaeva M.G., Popadyuk V.I. The Relationship between P53-Positive Neurons and Dark Neurons in the Hippocampus of Rats after Surgical Interventions on the Nasal Septum. // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. – 2022. – 502. – 30–35
235. Tsuji H., Larson M.G., Venditti F.J. Jr., Manders E.S., Evans J.C., Feldman C.L., Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. // *Circulation*. – 1996. – 94. – 2850–5.
236. Tsuji H., Venditti F.J. Jr., Manders E.S., Evans J.C., Larson M.G., Feldman C.L., Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. // *Circulation*. – 1994. – 90. –878– 83.
237. Tuner J., Ribeiro M. S., & Simoes A. Dosimetry. *Lasers in Dentistry* John Wiley & Sons, Inc. – 2015. – 48–55).
238. Vickers E.R., Boocock H., Harris R.D., Bradshaw J., Cooper M., Vickers P., Cannon P. Analysis of the acute postoperative pain experience following oral

- surgery: identification of ‘unaffected’, ‘disabled’ and ‘depressed, anxious and disabled’ patient clusters. // *Australian Dental Journal*. – 2006. – N51(1). – P. 69-77.
239. Vladimirov Y.A., Osipov A., Klebanov G. Photobiological principles of therapeutic applications of laser radiation. *Biochemistry (Mosc)* 2004 69, 81–90.
240. Walski T., Drohomirecka A., Bujok J., Czerski A., Wąż G., Trochanowska N., Gorczykowski M., Cichoń R., Komorowska M. Low-level light therapy protects red blood cells against oxidative stress and haemolysis during extracorporeal circulation. // *Front. Physiol.* 2018 9, 647.
241. Walski T., Dyrda A., Dzik M., Chludzińska L., Tomków T., Mehl J., Detyna J., Gałęcka K., Witkiewicz W., Komorowska M. Near infrared light induces post-translational modifications of human red blood cell proteins. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2015 14, 2035–2045.
242. Wang H., Deng J., Tu W., Zhang L., Chen H., Wu X., Li Y., Sha H. The hematologic effects of low intensity 650 nm laser irradiation on hypercholesterolemia rabbits. // *Am. J. Transl. Res.* 2016 8, 2293.
243. Wang W., Jiang W., Tang C., Zhang X., Xiang J. Clinical efficacy of low-level laser therapy in plantar fasciitis: a systematic review and meta-analysis. // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98. – N3. – P. e14088
244. Wei T., Guo T.-Z., Li W.-W., Hou S., Kingery W., Clark J.D. Keratinocyte expression of inflammatory mediators plays a crucial role in substance P-induced acute and chronic pain. // *Journal of Neuroinflammation*. – 2012. – N9. – P.181-213.
245. Wiebracht N.D., Zimmer L.A. Complex anatomy of the sphenoid sinus: a radiographic study and literature review. // *J. Neurol. Surg. B Skull Base* 2014 75, 378–382.
246. Wilder-Smith O. H. G., Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia // *Anesthesiology*. – 2006. – V.104. - N3. – P.601–7.
247. Wilson D. McGraw-Hill Manual of Laboratory and Diagnostic Tests 1st Ed Normal, Illinois. – 2007.

248. Wilson R.S., Yu L., Bennett D.A. Odor identification and mortality in old age. // *Chem. Senses* 2010 36, 63–67.
249. Xiao X., Guo Y., Chu X., Jia S., Zheng X., Zhou C. Effects of low power laser irradiation in nasal cavity on cerebral blood flow perfusion of patients with brain infarction. // *Chin. J. Phys. Med.* 2005 27, 418–420.
250. Xiao X., Guo Y., Chu X., Jia S., Zheng X., Zhou C. Effects of low power laser irradiation in nasal cavity on cerebral blood flow perfusion of patients with brain infarction. // *Chin. J. Phys. Med.* – 2005. – Vol. 27. – P. 418–420.
251. Xiao X.-C., Jia S.-W., Zheng X.-Y. Study on SPECT for intravascular laser irradiation treatment on cerebral infarction. // *Chin. J. Phys. Ther.* 2001 24, 133–135.
252. Xie T., Vigil J., MacCracken E., Gasparaitis A., Young J., Kang W., Bernard J., Warnke P., Kang U.J. Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD. // *Neurology* 2015 84, 415–420.
253. Xuan W., Vatansever F., Huang L., Hamblin M.R. Transcranial low-level laser therapy enhances learning, memory, and neuroprogenitor cells after traumatic brain injury in mice. // *J. Biomed. Opt.* 2014. – V 1. – N 9. – P. 108003.
254. Yang J., Zhang Q., Li P., Dong T., Wu M.X. Low-level light treatment ameliorates immune thrombocytopenia. // *Sci. Rep.* 2016 6, 38238.
255. Yesman S., Mamilov S., Veligotsky D., Gisbrecht A. Local changes in arterial oxygen saturation induced by visible and near-infrared light radiation. // *Lasers Med. Sci.* 2016. 31, 145–149.
256. Zein R., Selting W., Hamblin M.R. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity. // *J. Biomed. Opt.* – 2018. – V 23. – P. 120901.
257. Zein R., Selting W., Hamblin M.R. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity. // *J. Biomed. Opt.* – 2018. – Vol. 23. – P. 120901.
258. Zhang Q., Dong T., Li P., Wu M.X. Noninvasive low level laser therapy for thrombocytopenia. // *Sci. Transl. Med.* – 2016. – 8. – 349ra101.

259. Zhang Q., Lu M., Wu M.X. Prolonging shelf-life of platelets by low-level laser. // *Mechanisms of Photobiomodulation Therapy XIII*. Proc SPIE, International Society for Optics and Photonics. – 2018. – V 10477. – 104770D.
260. Zhang Y., Choksi S., Chen K., Pobezinskaya Y., Linnoila I., Liu Z.-G. ROS play a critical role in the differentiation of alternatively activated macrophages and the occurrence of tumor-associated macrophages. // *Cell Res.* – 2013. – 23. – 898.
261. Zheng W., Li D., Zeng Y., Luo Y., Qu J.Y. Two-photon excited hemoglobin fluorescence. *Biomed. Opt. Exp.* – 2011. – 2. – 71–79.
262. Ziemssen T., Siepmann T. The investigation of the cardiovascular and sudomotor autonomic nervous system - a review. // *Front Neurol.* – 2019. – V10. – P.53.
263. Zomorodi R., Genane L., Abhiram P., Lew L. Pulsed near infrared transcranial and intranasal photobiomodulation significantly modulates neural oscillations: a pilot exploratory study. // *Sci. Rep.* – 2019. – 9. – 6309.
264. Zomorodi R., Saltmarche A.E., Loheswaran G., Ho K.F., Lim L. Complementary EEG evidence for a significantly improved Alzheimer's disease case after photobiomodulation treatment. // *Alzheimer's Association International Conference.* – 2017. – P. P621.
265. Zubia J., Arrue J. Plastic optical fibers: an introduction to their technological processes and applications. // *Opt. Fiber Technol.* 2001. – 7. – 101–140.