

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

ДРАГУНОВА
Светлана Геннадьевна

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ СТРЕССОВЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ
ПРОВЕДЕНИИ СИНУС-ЛИФТИНГА И ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

3.1.7. Стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор Т.Ф. Косырева

Научный консультант:
д.м.н., И.В. Кастыро

Москва

2024 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
Современные аспекты проведения одномоментного синус-лифтинга и дентальной имплантации.....	14
1.1. Методы проведения синус-лифтинга.....	15
1.1.1. Классификация синус-лифтинга.....	17
1.1.2. Материалы для восстановления объема костной ткани альвеолярного отростка.....	22
1.2. Дентальная имплантация и ее особенности	29
1.3. Факторы риска и осложнения при проведении одномоментного синус- лифтинга и дентальной имплантации в дистальных отделах верхней челюсти	31
1.3.1. Факторы риска.....	31
1.3.2. Осложнения при проведении одномоментного синус-лифтинга и дентальной имплантации в дистальных отделах верхней челюсти	32
1.3.2.1. Осложнения при проведении синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией.....	32
1.3.2.2. Классификация отторжения имплантатов.....	33
1.3.3. Параметры для оценки отторжения имплантата	34
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1. Моделирование хирургических вмешательств.....	38
в челюстно-лицевой области.....	38
2.2. Исследование variability сердечного ритма у животных.....	41
2.3. Статистическая обработка экспериментальных данных	46
2.4. Оценка стрессовых реакций при проведении одномоментного синус- лифтинга и дентальной имплантации у пациентов	46
2.5. Протокол проведения одномоментного синус-лифтинга и дентальной имплантации в клинике	47
2.6. Оценка острого болевого синдрома	49

2.7. Оценка вариабельности сердечного ритма у пациентов.....	51
2.8. Оценка кортизола в ротовой жидкости.....	52
2.9. Анальгетическая терапия на постоперационном этапе реабилитации.....	52
2.10. Статистическая обработка клинических данных.....	53
Глава 3. ИЗМЕНЕНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ (результаты собственных экспериментальных исследований).....	
3.1. Изменения ВСР при моделировании септопластики	54
3.2. Изменения ВСР при моделировании дентальной имплантации в верхней челюсти.....	56
3.3. Изменения ВСР при моделировании формирования лунки в альвеолярном отростке верхней челюсти.....	58
3.4. Изменения ВСР при моделировании синус-лифтинга с одномоментной имплантацией	60
3.5. Изменения ВСР при моделировании синус-лифтинга, осложненного гайморотомией	62
3.6. Межгрупповое сравнение ВСР при моделировании хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области.....	64
Глава 4. ОЦЕНКА СТРЕССОРНЫХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СИНУС-ЛИФТИНГА С ОДНОМОМЕНТНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ.....	
(результаты собственных клинических исследований)	72
4.1.1. Оценка болевого синдрома.	72
Результаты цифровой рейтинговой шкалы	72
4.1.3. Сравнение оценки эффективности ЦРШ и ЛЦБ в оценке болевого синдрома у пациентов	77
4.2. Изменения вариабельности сердечного ритма	79
4.2.1. Динамика изменений общей мощности	79
4.2.2. Динамика изменений ультранизкочастотного компонента ВСР	81

4.2.3. Динамика изменений очень низкочастотного компонента ВСР	83
4.2.4. Динамика изменений низкочастотного компонента ВСР	84
4.2.5. Динамика изменений высокочастотного компонента ВСР	86
4.2.6. Динамика изменений вагосимпатического индекса	86
4.2.7. Динамика изменений очень высокочастотного компонента ВСР	89
4.3. Изменения концентрации кортизола в ротовой жидкости	91
4.3.1. Внутригрупповая динамика изменений кортизола в ротовой жидкости	91
4.3.2. Сравнение изменений кортизола в ротовой жидкости между группами	92
Глава 5. ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СТРЕССОВЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СИНУС-ЛИФТИНГА И ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	95
(обсуждение полученных результатов)	95
5.1 Значение материала и вида имплантата в местной реакции тканей на него	95
5.2. Значение выбора нестероидных противовоспалительных препаратов после операций в стоматологии	98
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
Перспективы дальнейшей разработки темы	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	106
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Открытый и закрытый синус-лифтинг нацелены на увеличение костной ткани, необходимой для соответствующего имплантата. Однако эти методы могут провоцировать ряд осложнений и связанные с ними сопутствующие заболевания. В случае открытого синусового подъема перфорация шнайдеровской мембраны во время остеотомии является наиболее распространенным осложнением с частотой до 20%-25% (Bhalla N., Dym H., 2021). Закрытый синус-лифтинг является менее инвазивным подходом. Тем не менее, это также может быть связано с конкретными осложнениями, включая перфорацию мембраны, доброкачественное головокружение и смещение имплантата в верхнечелюстную пазуху (Сирак С.В. и соавт., 2013).

Существует много методов имплантации для возмещения отсутствующих зубов с учетом увеличения высоты и объема костной ткани (Чертов С.А., 2006; Nawas A. et al., 2004; Maló P. et al., 2011; Esposito M. et al., 2011; Yi Y.S. et al., 2011). Дентальная имплантация и синус-лифтинг имеют ряд осложнений (Yaremenko A.I. et al., 2018). Синус-лифтинг проводится в тех случаях, когда дентальный имплант длиной 10 мм не представляется возможным установить в альвеолярный отросток верхней челюсти (Ушаков А.А., 2010). Синус-лифтинг и дентальная имплантация могут привести к многочисленным осложнениям (Яременко А.И. и соавт., 2013).

Любое хирургическое вмешательство в челюстно-лицевой области приводит к развитию стрессовых реакций (Кастыро И.В. и соавт., 2012; Никитин А.А., Чукумов Р.М., 2013; Gegenava V.V. et al., 2019). Ранее было показано, что хирургические вмешательства в полости носа приводят к возникновению острого болевого синдрома, изменению вариабельности сердечного ритма (Кастыро И.В., 2012, 2021, 2022, 2023; Калмыков И.К. и соавт., 2021). Кроме того, были проведены экспериментальные исследования, показывающие, что моделирование

септопластики у биологических объектов, кроме вегетативного дисбаланса, приводит к морфофункциональным изменениям нейронов пирамидного слоя гиппокампа, изменению поведенческих реакций, возникновению воспалительных реакций и др. (Torshin V. et al., 2020; Kastyro I. et al., 2020A; Kastyro I.V. et al., 2020B; Kostyaeva M. et al., 2020; Кастыро и соавт., 2020).

В настоящее время отсутствуют экспериментальные исследования, которые показывают спектр стрессовых реакций у животных при моделировании синус-лифтинга и дентальной имплантации. У человека проводились попытки оценить вариабельность сердечного ритма при постоперационном стрессе при проведении хирургических вмешательств на верхне-челюстных пазухах и верхней челюсти (Меладзе З.А., 2008).

Представляется необходимым провести экспериментальное моделирование синус-лифтинга и дентальной имплантации у биологических объектов с целью определить стрессовые реакции организма при проведении стоматологических хирургических вмешательств и выявить основные стрессовые реакции при проведении синус-лифтинга и дентальной имплантации у взрослых пациентов.

Цель исследования: повышение эффективности проведения синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией путем определения наиболее адекватной схемы анестезиологического пособия для минимизации стрессорных факторов у пациентов.

Задачи исследования:

1. Исследовать степень стрессовых реакций и разработать рекомендации по оптимальному анестезиологическому пособию пациентам при проведении синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией.
2. Оценить эффект моделирования синус-лифтинга и дентальной имплантации у биологических объектов на развитие стрессовых реакций.

3. Сравнить стрессовые реакции различных моделей хирургических вмешательств на альвеолярном отростке верхней челюсти у биологических объектов.
4. Выявить степень влияния хирургического стресса при проведении синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией у пациентов на содержание кортизола (маркера стресса) в ротовой жидкости.
5. Оценить интенсивность болевого синдрома после проведения синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией с помощью цифровой рейтинговой шкалы и лицевой шкалы боли.

Научная новизна исследования

Впервые проведено сравнение моделирования хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области: септопластика, формирование дентальной лунки, синус-лифтинг, дентальная имплантация, сочетание синус-лифтинга и дентальной имплантации.

Впервые проведено моделирование осложнений при синус-лифтинге. Впервые дана физиологическая характеристика стрессовых реакций на основании анализа вариабельности сердечного ритма у экспериментальных животных при проведении моделирования различных хирургических вмешательств на верхней челюсти: синус-лифтинга и дентальной имплантации.

Впервые показано, что у пациентов при проведении синус-лифтинга с одновременной дентальной имплантацией необходимо мониторировать вариабельность сердечного ритма с целью оценки стрессовых реакций и контроля качества периоперационной аналгезии.

Выявлено, что применение селективных блокаторов циклооксигеназы-2 в периоперационном периоде при проведении синус-лифтинга с одновременной дентальной имплантацией вызывает минимальный болевой синдром, минимальные изменения в вариабельности сердечного ритма и в дисбалансе вегетативной нервной системы.

Теоретическая и практическая значимость

Исследованы аспекты физиологических реакций при проведении моделирования синус-лифтинга и дентальной имплантации на биологических моделях, позволяющие прогнозировать состояние симпатической и вегетативной нервной системы.

Разработаны экспериментальные модели хирургических вмешательств в области верхней челюсти, что имеет значение для разработки и анализа эффективности новых методов анестезиологического пособия, новых материалов для имплантации, синус-лифтинга.

Определены наиболее адекватные схемы анестезиологического пособия у пациентов при проведении синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией путем минимизации стрессорных факторов.

Применение селективных блокаторов ЦОГ-2 в предложенном анестезиологическом пособии при проведении синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией помогает снизить выраженность развития стрессовых реакций и связанных с ними коморбидных состояний (у больных с хроническими соматическими заболеваниями).

Разработаны методические рекомендации по оптимальному анестезиологическому пособию у пациентов при проведении синус-лифтинга и дентальной имплантации для минимизации стрессорных факторов.

Внедрение результатов исследования

Результаты настоящего исследования внедрены в учебный процесс кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии и научный процесс кафедры нормальной физиологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», а также в клиническую работу в ФГКУ «1586 Военный

клинический госпиталь» Минобороны России и ООО «Семейная стоматологическая клиника «Будьте здоровы».

Положения, выносимые на защиту

1. В условиях моделирования синус-лифтинга, дентальной имплантации, а также связанных с ними осложнений (гайморотомия), развитие стрессовых реакций тем больше, чем больше объем хирургического вмешательства.
2. Моделирование дентальной имплантации в альвеолярный отросток верхней челюсти, моделирование синус-лифтинга и моделирование синус-лифтинга, осложненного гайморотомией, провоцируют напряжение симпатической нервной системы, а также напряжение регуляции гомеостаза и централизации нервной регуляции сердечной деятельности у экспериментальных животных.
3. Использование селективных блокаторов ЦОГ-2 из группы коксибов, по сравнению с неселективными блокаторами циклооксигеназ и блокаторами преимущественно ЦОГ-2, снижает интенсивность стрессорных реакций и улучшает постоперационное течение пациентов, перенесших синус-лифтинг с одномоментной дентальной имплантацией. Диагностика болевого синдрома с помощью цифровой рейтинговой шкалы и лицевой шкалы боли может быть точной лишь при выраженной его интенсивности.

Методы исследования и методология

Экспериментальная часть исследования была проведена на 50 половозрелых крысах-самцах линии Wistar, а клиническая – на 93 взрослых пациентах. Животным проводилось моделирование септопластики, дентальной имплантации на верхней челюсти, синус-лифтинга и его осложнения и др. У пациентов применялись аналоговые шкалы оценки боли, оценка концентрации кортизола в ротовой жидкости. Кроме того, проводилась оценка вариабельности сердечного ритма как

у животных, так и у людей с целью оценки степени стрессорного ответа организма на хирургические вмешательства.

Материалы исследования были представлены докладами и обсуждались на научно-практических конференциях различного уровня: IX Международный междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи (май 2021, Москва, Россия), European Rhinology Society Congress 2021 (сентябрь 2021, Thessaloniki, Greece); XX съезд оториноларингологов России (сентябрь 2021, Москва, Россия); XIV Съезд Российского общества хирургов (апрель 2022, Ростов-на-Дону, Россия); X Международный междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи «Лекарства для лечения заболеваний органов головы и шеи» (май 2022, Москва, Россия); XIX Симпозиум «Эколого-физиологические проблемы адаптации» с международным участием (3-4 июля, 2022, Казань, Россия); The First Congress of the International Society for Clinical Physiology and Pathology (октябрь 2023, Herceg Novi, Montenegro); Международный молодёжный форум «Неделя науки – 2023» (ноябрь 2023, Ставрополь, Россия).

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии, пропедевтики стоматологических заболеваний, кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии и кафедры нормальной физиологии медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы, протокол №0300-42-04/8 от 06.04.2023.

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из которых 2 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Web of Science и/или Scopus, 2 работы в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, утвержденный ВАК при Министерстве науки и высшего образования.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность работы подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов и изученных биологических объектов, с применением адекватных и современных методов диагностики и лечения, а также достаточным объемом полученных результатов

клинических и экспериментальных исследований. Работа выполнена на достаточном количестве экспериментального материала (50 крыс линии Wistar) и достаточном количестве клинического материала (результаты обследования и лечения 93 пациентов). Применены адекватные количеству набранного материала методы статистической обработки данных

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях из международных баз цитирования WoS и SCOPUS

1. **Dragunova S.G.**, Reshetov I.V., Kosyreva T.F., Severin A.E., Khamidulin G.V., Shmaevsky P.E., Inozemtsev A.N., Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Yudin D.K., Yunusov T.Yu., Kleyman V.K., Bagdasaryan V.V., Alieva S.I., Chudov R.V., Kuznetsov N.D., Pinigina I.V., Skopich A.A., Kostyaeva M.G. Comparison of the Effects of Septoplasty and Sinus Lifting Simulation in Rats on Changes in Heart Rate Variability. // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. – 2021. – V.498. – P.165–169.
2. Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Reshetov I.V., Kostyaeva M.G., **Dragunova S. G.**, Kosyreva T.F., Khamidulin G.V., Shmaevsky P.E. Changes in the Time-Domain of Heart Rate Variability and Corticosterone after Surgical Trauma to the Nasal Septum in Rats. // *Dokl Biochem and Biophys*. – 2021. – V.499. – P.247-250.

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК и РУДН

3. **Драгунова С.Г.**, Косырева Т.Ф., Северина Е.А., Попадюк В.И., Клейман В.К., Кузнецов Н.Д., Скопич А.А., Кастыро И.В., Костяева М.Г., Танкибаева Д., Быкова А.О., Ланковская А.-С.А., Соболев А.А., Пшенбаева Ж., Кашкаха С.Г., Иванова Е.С., Киселева А.Ю., Смирнова А.А., Султанов Р.Э.о. Сравнение влияния экспериментального моделирования синус-лифтинга и септопластики у крыс на изменения симпатической и парасимпатической нервных систем. // *Head and neck. Russian Journal*. – 2022. – Т10. – №2. – Прил. 2. – С. 145-149.
4. Shmaevsky P.E., Khamidulin G.V., Popadyuk V.I., Torshin V.I., Kostyaeva M.G., Kastyro I.V., **S.G. Dragunova**, Dyachenko Yu.E., Tankibaeva D., Lankovskaya A.-S. A., Sobolev A.A., Kashkakha S.G., Tsymbal A.A. Heart rate variability after septoplasty

simulation in rats using different schemes of general anesthesia. // Head and neck. Russian Journal. – 2022. – V10. – N2. – Suppl.1. – P.8-10.

Материалы конференций

5. **Dragunova S.**, Kostyaeva M., Kastyro I., Popadyuk V. Comparison of morphological changes during modeling of bone tissue damage and after implantation of a titanium implant in the upper jaw in rats. // Virchows Archiv. – 2021. – V479. – Suppl 1. – P. S-11-017.

6. Kastyro I., Kostyaeva M., **Dragunova S.**, Kosyreva A. Effect of blood corticosterone concentration on mast cell degranulation in the mesentery in rats after maxillofacial surgical trauma. // Virchows Archiv. – 2021. – V479. – Suppl 1. – P. PS-11-015.

Личный вклад автора в выполнении работы: разработка темы, реализация цели и поставленных задач исследования; разработка программы и методологии исследования; аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме; автор лично проводила экспериментальные и клинические исследования, обследование и лечение 93 пациентов.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, указателя литературы. Текст диссертации изложен на 133 страницах компьютерного текста, иллюстрирован 31 рисунком, содержит 13 таблиц. Указатель литературы включает 251 научную работу, из них – 206 англоязычных источника.

Работа выполнена в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (ректор, профессор О.А. Ястребов) на кафедре стоматологии детского возраста и ортодонтии (заведующий кафедрой, кандидат медицинских наук, доцент Н.С. Тутуров) и на кафедре нормальной физиологии медицинского института (заведующий кафедрой д.б.н., профессор В.И. Торшин), а также в Московском

университете им. М.В. Ломоносова (ректор Академик РАН, проф. В.А. Садовничий) на кафедре физиологии высшей нервной деятельности зав. кафедрой д.б.н., проф. А.В. Латанов) в лаборатории физиологии эволюции памяти (зав. лабораторией д.б.н. А.Н. Иноземцев) и Институте молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (директор д.х.н., проф. С.В. Костров) в отделе клинической генетики (зав. отделом д.б.н., проф. П.А. Сломинский).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.7. «Стоматология», направлениям исследования согласно п. 3. Изучение проблем хирургической стоматологии с разработкой методов диагностики и лечения заболеваний челюстей и полости рта; п 4. Разработка и совершенствование методов дентальной имплантации.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современные аспекты проведения одномоментного синус-лифтинга и дентальной имплантации

Дентальная имплантация играет важную роль в реабилитации пациентов. Методы реконструкции кости постоянно совершенствуются, чтобы оптимизировать эстетический и функциональный результат. Однако восстановление функции атрофированных альвеолярных отростков верхних челюстей до сих пор остается сложной задачей в имплантологии (Sakkas A. et al., 2017). Процедуры наращивания кости часто необходимы, чтобы позволить разместить имплантат в оптимальном трехмерном положении для получения долгосрочного обеспечения его нормального функционирования функции и предсказуемого эстетического результата при протезировании (Jensen A.T. et al., 2016). Степень атрофии альвеолярного гребня определяет, могут ли процедуры наращивания кости выполняться одновременно с установкой имплантата или дентальная имплантация может проводиться как самостоятельная процедура (Buser D. et al., 1996).

Дентальная имплантация является травматичным хирургическим вмешательством и при высоте альвеолярного отростка верхней челюсти от 4-х до 6-ти мм практически невозможна (Хабиев К.Н., 2014). В связи с этим существуют техники элевации дна верхнечелюстной пазухи, ее слизисто-надкостничного листка, с введением костно-пластических материалов, а именно синус-лифтинг (Безруков В.М. и соавт., 2003; Слетов А.А., 2012; Слетов А.А. и соавт., 2012). Это позволяет увеличить объем кости для последующего установления в ней имплантата (Fujita R. et al., 2003; Jensen O.T. et al., 2004).

1.1. Методы проведения синус-лифтинга

Альвеолярная кость представляет собой наиболее лабильную структуру пародонта, подверженную непрерывному процессу ремоделирования из-за ее высокой чувствительности к внешним механическим раздражителям. Таким образом, при наличии или отсутствии создаваемых сил естественный зубной ряд потенциально влияет на «количество» кости, а также «качество» (Денисов-Никольский Ю.И., 2004; Кубарев О.Л. и соавт., 2007; Никитин А.А. и соавт., 2010; Иванов С.Ю. и соавт., 2010). Соответственно, после удаления зуба ряд событий вызывает клеточные и морфологические изменения в архитектурных характеристиках и размерах альвеолярной кости. Было показано, что через 8-12 недель после экстракции имеется смесь зрелой кости и остеогенной ткани, которая полностью заполняется через 100 дней в ненарушенных лунках. Хотя минерализованная ткань со временем вновь заселяет лунку после экстракции, в зажившей лунке также меняется как состав костных трабекул, так их ориентация. Было продемонстрировано, что альвеолярная лунка образована в основном тканевой и «некротической» костью с многочисленными пустыми костными лакунами. При этом наблюдалась повышенная остеокластическая активность и наличие полиморфно-ядерных нейтрофилов. Костные материалы, используемые для аугментации лунки, также повлияли на качество кости. Изменения качества и количества кости оказывают существенное влияние на эффективность имплантационной терапии (Гветадзе Р.Ш., 1996; Гветадзе Р.Ш., Матвеева А.И., 1999; Безруков В.М. и соавт., 2003; Никитин А.А. и соавт., 2010; Слетов А.А., 2012; Алимский А.В., 2012; Слетов А.А. и соавт., 2012).

Для решения проблемы аугментации костной ткани существуют различные способы: установка имплантатов с перфорированием шнайдеровской мембраны (Santosh V. et al., 2019; Wang D. et al., 2020; Díaz-Olivares L.A. et al., 2021); установка имплантатов в обход верхнечелюстной пазухи (Carreño Carreño J. et al., 2016; Hamdoon Z. et al., 2021); использование субпериостальных имплантатов (Ângelo D.F. et al., 2020; Carnicero A. et al., 2021); Onlay и Inlay методики пластики костным

блоком (El Zahwy M. et al., 2019); сегментарная остеотомия (Lorean A. et al., 2015; Bastidas D.A. et al., 2021); элевация дна гайморовой пазухи при установке имплантата (закрытый синус-лифтинг) (Fujita R. et al., 2003; Jensen O.T. et al., 2004; Velasco-Ortega E. et al., 2021); субантральное поднятие с доступом через латеральную стенку гайморовой пазухи (с отсроченной или одномоментной установкой имплантатов) (Khan A. et al., 2020; Kim B.J. et al., 2021).

Методики синус-лифтинга, на вовлекающие верхнечелюстную пазуху, как правило, как правило, влекут за собой нестабильность самих имплантатов, т.к. последние имеют малый размер. Они имеют мало опор и очень длинные мостовидные конструкции. Воздействие таких процессов, как окклюзия, провоцирует смещение субпериостальных имплантатов в связи с тем, что тонкая компактная кость гребня и латеральной поверхности альвеолярного отростка верхней челюсти не является вполне надежной опорой имплантатов подобного типа (Зубов Ю.Н., Дудко А.С., 1998; Фурцев Т.В. и соавт., 2011).

Синус-лифтинг (субантральная аугментация) — это хирургическое вмешательство, целью которого является увеличение количества кости в задней части верхней челюсти (кости верхней челюсти) в области премоляра и коренных зубов с аугментацией мембраны Шнайдера (мембраны верхнечелюстной пазухи) и с размещением в этом пространстве костного трансплантата.

Обычно риски трансплантации костного материала в область дна верхнечелюстной пазухи включают (но не ограничиваются ими) боль, кровотечение из места разреза, инфекцию (острую и/или хроническую), отек, несостоятельность трансплантата, необходимость будущей операции, гипестезию, парестезию и/или дизестезию в области второй ветви черепного нерва V (которая включает боковую часть носа, нижнее веко, щеку, верхнюю губу, верхние зубы и десны) и что это изменение ощущений может быть постоянным, хотя обычно оно проходит в течение 6 месяцев. Преимуществом процедуры является возможность в конечном итоге восстановить беззубую верхнюю челюсть. Наиболее распространенные альтернативы процедуре включают более короткий имплантат, мост из трех единиц или частичный протез. Альтернативой могут быть скуловые

имплантаты и угловые имплантаты. При аугментации дна гайморовой пазухи положительного результата можно достигнуть в 95-100% случаев (Wimalarathna A., 2021).

1.1.1. Классификация синус-лифтинга

В настоящее время широко используются два метода увеличения костной ткани по направлению к верхнечелюстной пазухе: метод латерального окна и метод интрузионной остеотомии пазухи. Было показано, что эти методы являются двумя наиболее стабильными методами вертикальной аугментации в полости рта. При выполнении этих методик можно использовать несколько типов костнопластического материала, включая аутогенную кость, аллотрансплантат, ксенотрансплантат и аллопластические материалы. Выбранный материал трансплантата должен обеспечивать достаточную жизнеспособность кости для первоначальной стабилизации имплантата и стимулирования остеоинтеграции (Сирак С.В., 2012; Румянцев Д.А. и соавт., 2018).

Аутогенная кость считается идеальным трансплантатом для техники синус-лифтинга. Хотя другие материалы трансплантатов могут изначально обеспечить достаточный уровень кости, недавние исследования показали, что аутогенные костные трансплантаты имеют достаточную высоту альвеолярного гребня через 5–10 лет после первоначального размещения. Часто к аутогенной кости можно добавлять деминерализованную лиофилизированную кость для увеличения объема. кости, помещенной в верхнечелюстную пазуху. Исследования показали, что добавление деминерализованной лиофилизированной кости к аутогенной кости немного снижает уровень получаемой кости. Это снижение было статистически значимым, но существовала минимальная клиническая разница, поскольку имплантаты все еще были покрыты костью.

Закрытый синус-лифтинг позволяет провести субантральную аугментацию с отслаиванием слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи через лунку для установки имплантата (Wimalarathna A., 2021).

Аутогенные костные трансплантаты являются единственными трансплантатами, которые содержат эндостальные остеобласты, что придает им остеогенные свойства и способность непосредственно формировать кость. В дополнение к обеспечению остеобластов для прямого формирования кости, кортико-губчатый трансплантат будет обеспечивать костные морфогенные белки и факторы роста, которые будут индуцировать образование кости. Для получения костных трансплантатов можно использовать множество различных мест, включая передний гребень подвздошной кости, свод черепа, проксимальная часть большеберцовой кости и челюстно-лицевая область. Большинство из этих методов выходят за рамки этой статьи, и их отдельные методы здесь не обсуждаются (Misch С.Е., 1987).

Для внутриротового сбора кости можно использовать несколько участков. Эти участки могут располагаться на бугристости верхней челюсти, симфизе, ветви, задней части верхней челюсти и в области третьих моляров нижней челюсти. Бугристость верхней челюсти содержит небольшое количество кости (1–2 мл), но ее следует учитывать, поскольку она находится в том же хирургическом поле, что и латеральный доступ к верхнечелюстной пазухе. Для получения трансплантата делается крестообразный разрез в задней части верхней челюсти. в область бедренной вырезки, при необходимости с вертикальными послабляющими разрезами. Если для доступа к верхнечелюстной пазухе используется доступ через латеральное окно, разрез удлиняют назад, чтобы обеспечить доступ к бугристости. Поднимают полнослойный слизисто-надкостничный лоскут, обнажая заднюю часть верхней челюсти. Затем можно использовать щипцы для сбора кости. При выполнении этой техники необходимо избегать попадания в верхнечелюстную пазуху, крыловидные пластинки, коренные зубы и большой небный канал. Донорский участок симфиза содержит наибольший объем внутриротовой кости. Для доступа к этому участку выполняется вестибулярный разрез от клыка до клыка. Разрез должен быть расположен на расстоянии не менее 3 мм от слизисто-десневого соединения. Надкостница приподнята и остеотомия выполнена на 10 мм ниже вершины резцов (Misch С.Е., 2009).

Для сбора кости можно использовать трепан с собирающим устройством, помещенным в линию всасывания. При необходимости кортикальную пластинку можно удалить и извлечь костный мозг. Необходимо соблюдать осторожность, чтобы не задеть подбородочный нерв, и пациента следует проинформировать о повышении вероятности парестезии V3 в результате этой процедуры. Подобно этой процедуре, для получения кости из задней части верхней челюсти и третьих моляров нижней челюсти можно использовать скребковое устройство с контейнером для сбора, прикрепленным к отсасывающему устройству (Слетов А.А., 2012; Слетов А.А. и соавт., 2012; Румянцев Д.А. и соавт., 2018).

Техника латерального окна была впервые продемонстрирована Tatum H Jr. (1987) с использованием модифицированного подхода Колдуэлла-Люка. Хирургическая техника состоит из остеотомии для формирования костного окна и удаления или медиальной ротации этого окна без перфорации мембраны пазухи. Перед началом вводят местный анестетик с адреналином путем выполнения блокады заднего верхнего альвеолярного нерва, блокады переднего верхнего альвеолярного нерва и небной инфильтрации. При наличии показаний можно использовать местную анестезию с внутривенной седацией или общей анестезией. Обычно перед началом процедуры назначают профилактические антибиотики и стероиды. Хирург должен действовать по своему усмотрению при использовании периоперационных стероидов и антибиотиков. Нет убедительных доказательств того, следует ли хирургу использовать эти препараты перед операцией, поэтому следует взвесить преимущества и риски перед назначением этих препаратов. Перед выполнением разреза пациенту рекомендуется прополоскать и отхаркнуть 0,12% раствором хлоргексидина. Разрез гребня выполняется от бугра верхней челюсти до точки непосредственно впереди от передней границы пазухи. Затем выполняются вертикальные освобождающие разрезы спереди и сзади на глубину преддверия. Разрезы должны обеспечивать адекватное обнажение пазухи и не должны располагаться в области окна пазухи. Затем приподнимают полнослойный слизисто-надкостничный лоскут, обнажая латеральную стенку верхней челюсти. На этом этапе выполняются 4 линейные остеотомии круглым бором №6 или №8. В

первую очередь необходимо выполнить нижнюю горизонтальную остеотомию, которую производят как можно ближе к дну пазухи и не более чем на 2–3 мм над дном. Остеотомия проводится от области первого или второго моляра сзади до переднего края верхнечелюстной пазухи. При выполнении остеотомии необходимо делать это легкими прикосновениями и движениями щеткой, чтобы не повредить шнайдеровскую мембрану. При наличии двустворчатых зубов необходимо соблюдать осторожность, чтобы не повредить их, и ограничить остеотомию на расстоянии 4 мм от дистальной части зуба. Далее выполняется верхняя горизонтальная остеотомия на уровне запланированной высоты аугментации. Верхняя и нижняя остеотомии связаны с передней и задней вертикальной остеотомией. Вертикальные остеотомии производят параллельно боковой стенке носа и переднему краю бугристости верхней челюсти (или контрфорсу верхней челюсти) соответственно. Как только окно создано и мембрана обнажена, прикрепившуюся кость либо удаляют, либо поворачивают медиально. Если костное окно повернуть внутрь, оно станет новым дном верхнечелюстной пазухи (Stern A., Green J., 2012).

Затем мембрану Шнайдера поднимают, начиная с краев и постепенно увеличивая степень подъема мембраны. Если возвышение в одной области слишком велико, может произойти перфорация. Поднятие может быть выполнено с использованием фризеров с широким основанием или кюреток. Мембрану можно и нужно поднять выше верхней остеотомии. Это важно сделать, чтобы не допустить чрезмерного давления на костный материал. Возможна перфорация мембраны пазухи. Небольшие перфорации можно не лечить, но, если происходит большая перфорация, врач должен либо прервать процедуру, либо использовать коллагеновую мембрану для заплатки мембраны. Если процедура прервана, ее не следует повторять в течение еще 4–6 месяцев. Как только мембрана приподнята, костный трансплантат помещается под мембрану в переднем и нижнем направлении. Трансплантат должен касаться медиальной стенки верхнечелюстной пазухи. Трансплантат помещается в полость свободно и не должен быть перегружен. Хирург должен добавить еще 20% костного трансплантата, чтобы

компенсировать потерю объема трансплантата. После помещения кости в пазуху слизисто-надкостничный лоскут перемещают на место и зашивают. Имплантаты можно устанавливать через 6 месяцев после проведения процедуры синус-лифтинга. Если альвеолярной кости достаточно для стабилизации имплантатов, места для имплантатов подготавливают и имплантаты устанавливают перед костным трансплантатом, при этом материал костного трансплантата упаковывают вокруг имплантатов. Рекомендуется назначить пациенту послеоперационный курс антибиотиков и противозастойных средств в течение 2 недель. Пациентам также следует соблюдать меры предосторожности в отношении носовых пазух, не следует сморкаться, а также кашлять или чихать с открытым ртом (Головин А.В., 2001).

Протетическая реабилитация атрофических имплантатов верхней челюсти часто требует трансплантации из-за дефицита вертикальной и поперечной кости. Использование этой процедуры для установки имплантатов было предложено Татумом и опубликовано в качестве клинического исследования Бойном и Джеймсом (Tatum H. Jr., 1986; Boyne P.J., 1986). Ее можно выполнить латеральным или крестообразным доступом. Эта операция в настоящее время широко распространена и дает хорошие результаты в плане наращивания кости и остеоинтеграции имплантатов (Linkow L., 1987). Тем не менее, имеется небольшая доля больных, у которых наблюдаются инфекционные осложнения с частотой от 3,5% до 10,5%. Увеличение верхнечелюстной пазухи является успешным предпротезным методом увеличения беззубой задней части верхней челюсти. Предоперационная оценка анатомии пазухи значительно снижает частоту осложнений. (Lin Y et al., 2010; Stern A., Green J., 2012; Lee H.W. et al., 2013; Kim J., Jang H., 2019; Candotto V. et al., 2020; Shenoy S.B. et al., 2021).

В отечественной литературе упоминания о субантральной имплантации и синус-лифтинге с использованием одноэтапных пластиночных имплантатов появились в 1955 году (Суров О.Н., 1986).

На сегодняшний день регулярно проводятся исследования и публикуются данные, которые посвящены разработкам методов увеличения объема костной

ткани при атрофии альвеолярного отростка верхней челюсти (Иванов С.Ю. и соавт., 2010; Kim J., Jang H., 2019; Candotto V. et al., 2020; Shenoy S.B. et al., 2021).

1.1.2. Материалы для восстановления объема костной ткани альвеолярного отростка

В прошлом стандартная процедура имплантации зубов заключалась в удалении зуба с последующим заживлением места удаления, затем подготовкой места остеотомии и последующей установкой имплантата (Branemark P.I. et al., 1977). Считалось, что эта стратегия обеспечивает максимальный контакт «кость-имплантат», потому что размеры остеотомии (например, выполненной путем сверления) могут быть адаптированы к имплантату (Heimke G., 1990; Yuan X. et al., 2018).

Костная ткань относится к плотным соединительным тканям и обладает характерной особенностью, которая заключается в том, что возникает резорбция и атрофия после исчезновения или нарушения функциональной нагрузки (Mardinger O. et al., 2010; Ben-Zvi Y. et al., 2021). В следствие этих факторов, удаление зубов, неизбежно ведет к уменьшению объема костной ткани (Хабиев К.Н., 2014). Атрофия альвеолярного отростка часто рассматривается как “редукция альвеолярного гребня” и многие авторы рассматривают данный процесс как необратимый и многофакторный (Ашман А., 1997; Монаков Д.В., 2018; Masaki S. et al., 2015; Yuan X. et al., 2018). В данной ситуации главной задачей преддентальной имплантацией является увеличение объёма костной ткани альвеолярного отростка до анатомически и функционально адекватных (Mardinger O. et al., 2010).

Необходимость в более коротких сроках лечения пациентов привела к увеличению использования имплантатов, которые устанавливаются сразу после удаления зуба, без периода заживления лунки после удаления (Hong D.G.K., Oh J.H., 2017). Было показано, что различие между остеотомией и лункой зуба заключается в том, что последняя имеет неправильную геометрию. При установке

имплантата эта неправильная геометрия создает некоторые области контакта «кость-имплантат», а также области, в которых есть зазоры между костью и имплантатом (Yuan X. et al., 2018). Клинические данные показывают, что имплантаты сразу после удаления могут подвергаться остеоинтеграции (Paolantonio A. et al. 2001; Anitua E. et al. 2016; Buser D. et al. 2017), но биомеханические и стрессорные механизмы, ответственные за успешную остеоинтеграцию, не совсем ясны. Существуют некоторые модели установки дентальных имплантатов на мышах (Mouraret N. et al. 2013; Mouraret S. et al. 2014; Wang L. et al. 2017; Yin X. et al. 2016), позволяющие получить представление об уникальных биомеханических средах вокруг дентальных имплантатов. Для улучшения остеоинтеграции, увеличения объема кости используются различные материалы.

Помимо механической фиксации для обеспечения стабильности имплантатов весьма важную роль играют физико-химические и биологические процессы, которые происходят на границе «кость-имплантат».

Остеоинтеграция относится к прямому контакту кости с металлом без промежутка не костной ткани. Эта концепция была описана Branemark как состоящая из высокодифференцированной ткани, обеспечивающей «прямую структурную и функциональную связь между упорядоченной живой костью и поверхностью несущего имплантата». Своими первоначальными наблюдениями за остеоинтеграцией Branemark показал, что титановые имплантаты могут навсегда инкорпорироваться в кость, то есть живая кость может настолько слиться со слоем оксида титана имплантата, что их невозможно разделить без перелома. Исследователю пришло в голову, что такая интеграция титановых винтов и кости может быть полезна для долгосрочной поддержки зубных протезов. С момента этого открытия в экспериментах, направленных на наблюдение за микродвижениями кости, посредством его лабораторной разработки и первоначального применения в стоматологических науках, остеоинтеграция стала реализованным важным явлением (Branemark P.I., 1959). В настоящее время имплантат считается остеоинтегрированным, если между имплантатом и костью, с

которой он непосредственно контактирует, нет прогрессивного относительного движения. По сути, процесс остеоинтеграции отражает механизм фиксации, посредством которого неживые компоненты могут быть надежно включены в живую кость и сохраняются при всех нормальных условиях нагрузки. Однако термин «остеоинтеграция» описывает клиническое состояние, обеспечивающее долговременную стабильность протеза, но это не является биологическим свойством какой-либо системы имплантатов или металла. Другими словами, можно утверждать, что «прямой контакт с костью», наблюдаемый гистологически, может указывать на отсутствие локального или системного биологического ответа на эту поверхность. Поэтому предполагается, что остеоинтеграция является результатом не благоприятной реакции биологической ткани, а скорее отсутствия отрицательной реакции ткани (Mavrogenis A.F. et al., 2009; Oper L.F., Shirazi S., 2021; Kligman S. et al., 2021).

Первое хирургическое вмешательство по аугментации дна верхнечелюстной пазухи для дальнейшей дентальной имплантации было выполнено J. Воупе в 60-е годы XX-го века. В России упоминания о поднятии дна верхнечелюстной пазухи появились в конце XX века (Суров О.Н. и соавт., 1986; Суров О.Н., 1986, 1993; Суров О.Н., Степонавичюс В., 1998). По мнению И.Ю. Суднева с соавт. (Суднев И.Ю. и соавт., 2007) и К.-Л. Ackermann (2005), забор аутооттрансплантата возможно осуществить с минимальной травмой для пациента.

Из-за осложнений, связанных с забором аутологичного костного трансплантата, и его ограниченного доступного количества аутологичного костного трансплантата, костного аллотрансплантата и заменителей костного трансплантата, а также «биологических» покрытий использовались для индукции остеоинтеграции. Гидроксиапатитное покрытие металлических имплантатов дает возможность сочетать прочность металлов с биологической активностью керамики. Различные методы приготовления включают ионное распыление, плазменное напыление, золь-гель, электроосаждение и биомиметический процесс. Керамика из фосфата кальция может увеличить адсорбцию белка на поверхности имплантата, способствуя как активации адгезии тромбоцитов, так и связыванию

фибрина, ускоряя заживление имплантата, и увеличивает поверхность имплантата (Jensen O.T., 1998).

Заживление кости вокруг имплантатов включает в себя каскад клеточных и внеклеточных биологических процессов, которые происходят на границе раздела кость-имплантат до тех пор, пока поверхность имплантата не окажется окончательно покрытой вновь сформированной костью. Эти биологические события включают активацию остеогенетических процессов, аналогичных процессам заживления костей, по крайней мере, с точки зрения первоначальной реакции хозяина. Этот каскад биологических событий регулируется факторами роста и дифференцировки, высвобождаемыми активированными клетками крови на границе раздела кость-имплантат. Реакция скелета на травму хорошо изучена механически и гистологически с ростом интереса к молекулярной биологии этого явления. Реакция хозяина после имплантации изменяется в зависимости от наличия имплантата и его характеристик, стабильности фиксации и интраоперационных повреждений от нагревания, которые включают гибель остеоцитов, распространяющихся на 100-500 мкм в кость хозяина. (Martinez A. et al., 2015; Muñoz-Corcuera M. et al., 2015; Moya J.S. et al., 2016; Klein Y. et al., 2019; Irdem H.O. et al., 2021).

Аутооттрансплантация остается «золотым стандартом» со своими преимуществами и недостатками. Основное достоинство этого метода – остеогенный потенциал (Lee H.G., Kim Y.D., 2015). При этом невозможно получить аутокость в том количестве, которое необходимо для проведения аугментации, в связи с чем проводятся исследования, направленные на поиск синтетических веществ для замены аутокостной ткани (Simonpieri A., 2012; Arasawa M., 2012; Lee H.G., Kim Y.D., 2015; Sakkas A. et al., 2017).

Основные стадии реакции скелета на повреждение, связанное с имплантацией, и ключевые гистологические события, связанные с реакцией организма хозяина после установки и механической фиксации бесцементных имплантатов, включают образование гематомы и развитие мезенхимальной ткани, образование плетеной кости по внутримембранозному пути и образование

пластинчатой кости на спиккулы из плетеной кости. Первым биологическим компонентом, вступающим в контакт с внутрикостным имплантатом, является кровь. Клетки крови, включая эритроциты, тромбоциты и клетки воспаления, такие как полиморфно-ядерные гранулоциты и моноциты, эмигрируют из посткапиллярных мест и мигрируют в ткань, окружающую имплантат. Клетки крови, захваченные на границе имплантата, активируются и выделяют цитокины и другие растворимые факторы роста и дифференцировки. (Misch С.М., 2011; Lee Н.С., Kim Y.D., 2015; Sakkas A. et al., 2017).

Среди множества материалов для проведения синус-лифтинга лишь костная ткань самого пациента сочетает в себе ряд свойств, среди которых остеокондуктивность, остеоиндуктивность и остеогенность, в отличие от заменителей костной ткани и композитных материалов (Galindo-Moreno P. et al., 2008). Благодаря своим свойствам и отсутствию иммунологических реакций аутологичные костные трансплантаты считаются «золотым стандартом» и наиболее эффективным материалом в процедурах костной регенерации (Chiarasco M et al., 2007; Moses O et al., 2007; Zizelmann C et al., 2007; Sbordone C et al., 2014). Были достигнуты показатели успеха, превышающие 95%, даже когда необходимо было проводить серьезные процедуры аугментации аутологичной костью для сильно резорбированных челюстей (Stricker A. et al., 2003; Nkenke E., Neukam F.W., 2014; Jensen A.T. et al., 2016; Nkenke E., Neukam F.W., 2014).

Наиболее часто применяемыми методами наращивания кости являются поэтапные управляемые процедуры костной регенерации, которые включают трансплантацию аутологичного костного блока с добавлением механической поддержки к покрывающим мягким тканям (Jensen S.S., Terheyden H., 2009). Выбор конкретного донорского участка часто основывается на ряде различных аспектов, таких как ожидаемая заболеваемость донорского участка или скорость резорбции кости (Jensen A.T. et al., 2016; Nkenke E., Neukam F.W., 2014). В частности, поднятие дна пазухи является признанным методом наращивания кости в атрофическом заднем отделе верхней челюсти (Del Fabbro M. et al., 2012).

Хотя чаще всего при реконструкции челюсти используется гребень подвздошной кости, упоминается значительная резорбция этой кости (Schwartz-Arad D., Dori S., 2002; Misch C.M., 1996; Altiparmak N. et al., 2014).

Сообщалось, что забор костного трансплантата внутри полости рта связан с развитием дополнительного болевого синдрома и инфекционными осложнениями, а большая резорбция трансплантатов или их воздействие на органы полости рта являются основными осложнениями (Proussaefs P., Lozada J., 2005; Fakhry A., 2011; Sakkas A. et al., 2016; Fiorellini J.P., Nevins M.L., 2003; Chiapasco M. et al., 2006; Esposito M. et al., 2009; Clementini M. et al., 2011; Kuchler U., von Arx T., 2014).

В последние годы было исследовано несколько альтернатив, позволяющих компенсировать отмеченные недостатки аутологичной кости. Широко используются аллогенные трансплантаты, полученные от особей одного и того же вида, но с различной генетической нагрузкой (Leonetti J.A., Koup R. et al., 2003). Аллогенный трансплантат считается биосовместимым с большой применимостью, демонстрирует хороший послеоперационный ответ без болезненности донорского участка и доступен в неограниченных количествах (Aghaloo T.L., Moy P.K., 2007; Margonar R. et al., 2010).

Альтернативой аутопластическому материалу могут стать биологические неаутогенные имплантаты, которые могут постепенно замещаться тканями в месте трансплантации (Irinakis T., 2011; Hartlev J. et al., 2021).

Аллогенные деминерализованные костные трансплантаты в стоматологии находят все большее применение (Bang G., Urist M.R., 1967; Мирсаева Ф.З., 1991; Хасанова Л.Р., 2010; Сирак С.В. и соавт., 2012; Um I.-W. et al., 2020; Um I.-W. et al., 2020).

Аутогенная деминерализованная дентинная матрица широко используется в имплантологии в Корее с 2008 года для сохранения лунки, увеличения альвеолярного гребня, увеличения синуса и направленной костной регенерации, связанной с дентальными имплантатами (Kim Y.K et al., 2010; Pang K.M et al., 2017). НКР — хирургическое вмешательство, которое используется для стимулирования роста костной ткани альвеолярного гребня для обеспечения стабильности

дентальных имплантатов (Ji-Young L., et al., 2010; Murata M., et al., 2012; Masaru M., 2019).

Y.K. Kim et al. сообщили о шести случаях НКР с использованием Auto-DDM (AutoBT, Korea Tooth Bank, Сеул, Корея) с одновременной установкой имплантата (Kim Y.K. et al., 2010). В среднем через 4,5 месяца после НКР гистологическая оценка каждого случая выявила превосходство Ауто-ДДМ в регенерации кости с остеокондукцией и остеоиндукцией. В отчете о предыдущем случае длительного наблюдения (5 лет) сообщалось о резорбции 1 мм щечной маргинальной кости вокруг имплантата с образованием кости примерно через шесть лет после сохранения лунки в 2016 году (Kim Y.K., et al., 2016; Li P., et al., 2018; Minetti E., 2020; Canto-Díaz A., et al., 2019).

В 1967 г. G. Bang и M.R. Urist (Bang G., Urist M.R., 1967) доказали, что аллогенный, деминерализованный и лиофилизированный дентин индуцирует образование новой кости в исследовании *in vivo*. Впоследствии Allo-ДДМ продемонстрировал превосходную способность к формированию кости, не вызывая иммунного ответа или антигенного эффекта в экспериментальных исследованиях начала 1970-х и 80-х годов (Bang G. et al., 1972; Bang G., 1972). Кроме того, клинические испытания показали, что аллогенная лиофилизированная дентинная матрица продемонстрировала высокий остеоиндуктивный потенциал при пародонтальных костных дефектах (Fugazzotto P.A., et al., 1986). Алло-ДДМ при кистозных поражениях челюсти у 33 пациентов показал хорошую регенерацию кости без осложнений (Nordenram A., et al., 1976; Kim Y.K., et al., 2014; Kim Y.K., et al., 2017). В 2017 году в Индии было сообщено о первом рандомизированном контролируемом проспективном клиническом пилотном исследовании по сравнительному сохранению альвеолярного гребня с использованием аллогенного зубного трансплантата по сравнению с аллогенным свободно высушенным костным трансплантатом у 15 пациентов (Joshi C.P. et al., 2017). Это исследование показало, что минерализованный аллотрансплантат цельного зуба последовательно демонстрировал превосходные результаты, демонстрируя наименьшее снижение

высоты альвеолярного гребня. Гистологический анализ также подтвердил образование новой кости в местах аллотрансплантата цельного зуба.

В клинической практике деминерализованную костную ткань можно преобразовывать в твердые частицы различной фракции. Маленькие частицы обеспечивают лучшее приживание дентального имплантата с лучшей интеграцией при синус-лифтинге, а также лучшее заполнение различных участков разрушенного альвеолярного отростка (Landes С.А., 2008).

Основным компонентом остеопластических материалов, используемых в терапевтической стоматологии, является синтетический ортофосфат кальция – гидроксипатит (Kim S.J. et al., 2010; Abozekry A.K., 2018; Costa M.M., 2021). Гидроксипатит является главным неорганическим компонентом кости, эмали и дентина зубов человека. На его долю приходится от 50 до 60% от массы всей костной ткани (Torres J. et al., 2008).

По данным А.А. Чугунова, была показана высокая эффективность применения волластонит-апатитовой биокерамики при пластике дефектов костной ткани челюстей (Чугунов А.А., 2006; Муллаев Т.М., Муллаев Х.Т., 2011).

1.2. Дентальная имплантация и ее особенности

Дентальная имплантация является благоприятным вариантом лечения полости рта для людей, потерявших зубы. Чтобы улучшить варианты лечения дентальной имплантацией, необходимы доклинические исследования, которые оценивают все связанные факторы (Гветадзе Р.Ш., 1996; Гветадзе Р.Ш., Матвеева А.И., 1999; Безруков В.М. и соавт., 2003; Иванов С.Ю. и соавт., 2010; Хасанова Л.Р., 2010; Слетов А.А., 2012; Слетов А.А. и соавт., 2012). Животные модели служили инструментом для изучения дентальной имплантации, играя ключевую роль в доклинических исследованиях в области имплантологии в последние десятилетия. В качестве моделей дентальной имплантации использовались различные виды животных, включая мышей, морских свинок, собак, овец, коз. Однако ни одна животная модель не является идеальной для изучения развития и восстановления

костей человека. Среди доступных моделей свиньи наиболее похожи на людей с точки зрения формы зубов, плотности костей, анатомической структуры и скорости ремоделирования и заживления (Xie C., 2018).

Поднадкостничные имплантаты были внедрены в 40-е годы прошлого столетия. В последующие годы произошла эволюция как клинических процедур, так и дизайна. Тем не менее, продольные исследования показали, что поднадкостничные имплантаты связаны с высокой частотой осложнений, таких как рецидивирующие инфекции, переломы имплантатов, резорбция подлежащей кости, парестезии и подвижность (Polak D., Shapira L., 2013). Продольные исследования сообщили об удалении многих имплантатов из-за рецидивирующей инфекции и обнажения структур. Кроме того, процедура плохо переносилась пациентами, поскольку требовала двухэтапной операции. Как следствие, от поднадкостничных имплантатов постепенно отказались в пользу внутрикостных имплантатов, предложенных Brånemark et al. (1977). Внутрикостные имплантаты показали высокую долгосрочную выживаемость. Однако для их размещения необходимо определенное количество и качество кости (Iezzi G. et al., 2017). Это означает, что при выраженной атрофии кости необходимы восстановительные процедуры. Наиболее часто используемыми являются направленная костная регенерация (НКР) с использованием нерезорбируемых или резорбируемых мембран, аугментация синуса, расщепление альвеолярного гребня, костная пластика вкладками/накладками или дистракционный остеогенез (Chaushu G. et al., 2010; Polak D., Shapira L., 2013). Эти процедуры не всегда предсказуемы, интра- и послеоперационные осложнения могут повлиять на конечный результат, а также требуют длительного ожидания и дополнительных экономических затрат (Strappa E.M., 2022).

В настоящее время для увеличения объема альвеолярного отростка верхней челюсти применяются трансплантаты, аутогенные, взятые у самого пациента, аллогенный костный трансплантат, взятый у специальных доноров, ксеногенные материалы, имеющие животное происхождение. В последние годы чаще начали применяться синтетические остеопластические материалы, содержащие в своем

составе гидроксиапатит. Свойства, преимущества и недостатки различных остеопластических материалов описаны в ряде работ отечественных и зарубежных авторов (Слетов А.А., 2012; Слетов А.А. и соавт., 2012; Velasco-Ortega E. et al., 2021).

1.3. Факторы риска и осложнения при проведении одномоментного синус-лифтинга и дентальной имплантации в дистальных отделах верхней челюсти

1.3.1. Факторы риска

Дефекты альвеолярного гребня, возникающие в результате потери зубов, могут поставить под угрозу восстановление зубов с помощью имплантатов [1], поэтому увеличение дефицитного гребня перед установкой имплантата для восстановления необходимого объема кости является обычной практикой. Аутогенные костные блоки успешно применяются в предимплантационной хирургии с отличными клиническими результатами и высокими показателями приживаемости имплантатов на протяжении десятилетий. Тем не менее, забор аутогенной кости был связан как с заболеваемостью донорского участка, что может серьезно увеличить нагрузку на пациентов, так и с риском повреждения нервов, несмотря на создание широко безопасных и предсказуемых процедур забора кости и донорских участков. Как следствие, аллогенные костные блоки стали считаться все более популярным материалом для трансплантации, поскольку в нескольких исследованиях подчеркивалась возможность достижения результатов, сопоставимых с результатами при использовании аутогенных костных блоков, при этом исключая недостатки сбора кости (Седов Ю.Г., 2019).

1.3.2. Осложнения при проведении одномоментного синус-лифтинга и дентальной имплантации в дистальных отделах верхней челюсти

1.3.2.1. Осложнения при проведении синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией.

Осложнения, связанные с наращиванием аутологичной кости и процедурами имплантации, которые часто наблюдаются (Sakkas A. et al., 2017):

1. интраоперационные осложнения:
 - интраоперационная перфорация мембраны Шнайдера;
2. ранние послеоперационные осложнения:
 - расхождение мягких тканей, когда произошло разделение линии шва с или без обнажения барьерной мембраны;
 - инфекция/воспаление раны, характеризующаяся болью, отеком, покраснением, лихорадкой и/или гнойным отделяемым, что требует дополнительного лечения антибиотиками;
 - обнажение костного трансплантата с мобилизацией винтов или без нее;
 - нарушение чувствительности, если после операции было зарегистрировано изменение чувствительности в области иннервации нижнего альвеолярного нерва, язычного нерва и подглазничного нерва;
 - симптомы гайморита после операции на заднем отделе верхней челюсти;
 - вторичное кровотечение в донорской или реципиентной зоне
3. поздние послеоперационные осложнения:
 - хирургическое удаление костного трансплантата, определяемое как отказ костного трансплантата;
 - ранняя потеря имплантата при оценке до установки протезов;
 - поздняя потеря имплантата при оценке в течение 2 лет после протезирования;

- нарушение чувствительности, если измененная чувствительность в области иннервации нижнего альвеолярного нерва, язычного нерва и подглазничного нерва была зарегистрирована во время повторного входа для дентальной имплантации через 4-5 месяцев после наращивания кости.

Во время установки имплантата для получения достаточного охвата имплантата в результате частичной резорбции трансплантата или неадекватной первичной аугментации необходимо проводить дополнительные процедуры аугментации костной стружкой (Sakkas A. et al., 2017).

1.3.2.2. Классификация отторжения имплантатов

В исследовании A. Sakkas et al. (2017) была задокументирована ранняя и поздняя потеря имплантата, определяющие клинический успех остеоинтеграции. Ранние отторжения имплантатов оценивались до достижения остеоинтеграции, т. е. до установки ортопедической реставрации. Раннее отторжение имплантата может произойти во время его установки, во время фазы заживления. Поздние отторжения имплантатов были зарегистрированы в течение периода до 2 лет после нагрузки ортопедических реставраций.

M. Esposito et al. (1998) разделили отторжения имплантата на:

- i. биологические отторжения, которые можно далее разделить в соответствии с хронологическими критериями на «ранние отторжения» (неспособность достичь остеоинтеграции, что может указывать на вмешательство в начальный процесс заживления кости) и «поздние отторжения» (неспособность сохранить достигнутую остеоинтеграцию);
- ii. механические повреждения, в том числе переломы имплантатов и связанных с ними супраструктур;
- iii. ятрогенные отторжения, при которых достигается остеоинтеграция, но из-за неправильного выравнивания имплантата он исключается из использования в составе анкерной единицы – также удаление имплантатов из-за нарушения

соседних анатомических структур, таких как нижнеальвеолярный нерв включены в этот класс отказов (Alouf K., Salti L., 2011);

iv. неадекватная адаптация, включающая эстетическую неудовлетворенность пациента и психологические проблемы.

1.3.3. Параметры для оценки отторжения имплантата

Хотя и можно четко отличить успешный имплантат от неудачного, все еще остается сложной задачей идентифицировать несостоятельные имплантаты. M. Esposito et al. (1998) обсудили параметры, которые использовались клинически для оценки состояния имплантата. Наиболее распространенные диагностические критерии, установленные для несостоятельности имплантатов (неудавшихся имплантатов), следующие.

➤ *Клинические признаки ранней инфекции.* Признаки инфекции, возникающие на ранней стадии заживления, более критичны, чем если бы они возникали на более поздней стадии. Инфекция, возникшая на ранней стадии, приведет к нарушению остеоинтеграции имплантата с окружающей костью. Наиболее частыми наблюдаемыми осложнениями являются отек, свищи, нагноение, раннее/позднее расхождение слизистой оболочки и остеомиелит в период заживления (3–9 месяцев), что указывает на отторжение имплантата. Mombelli A. et al. (1987) сравнили клинические и микробиологические данные, относящиеся к здоровым и несостоятельным зубным имплантатам. Несостоятельные места имплантатов были классифицированы по глубине зондирования 6 мм или более в связи с нагноением, потерей костной ткани и микробиотой, состоящей в основном из грамотрицательных анаэробных палочек.

➤ *Дискомфорт или чувствительность.* Боль или дискомфорт являются первым признаком, который указывает на отторжение имплантата и часто связан с подвижностью (Fathima M. et al., 2017).

➤ *Клинически значимая подвижность.* Было признано несколько различных типов мобильности:

1. ротационная мобильность,
2. боковая или горизонтальная мобильность,
3. осевая или вертикальная мобильность (Ivanoff C.J. et al., 1996).

Иногда может присутствовать клинически очевидное движение имплантата без отчетливых рентгенологических изменений кости. Таким образом, подвижность является основным признаком отказа имплантата (Esposito M. et al., 1998).

➤ *Рентгенологические признаки отторжения.* При отторжении имплантата могут быть две хорошо различимые рентгенологические картины. Во-первых, это тонкая периапикальная рентгенопрозрачность, окружающая весь имплантат. Это предполагает отсутствие прямого контакта кости с имплантатом и, возможно, потерю стабильности. Во-вторых, повышенная потеря маргинальной кости. При подозрении на периапикальную рентгенопрозрачность или чрезмерную потерю маргинальной кости рекомендуется снять ортопедическую конструкцию и проверить стабильность имплантатов. Клинически заметная подвижность после удаления каркаса подтверждает обоснованную радиографическую идентификацию отторжения имплантата (Prashanti E. et al., 2011).

➤ *Глухой звук при перкуссии.* Приглушенный звук при перкуссии свидетельствует об инкапсуляции мягких тканей. Ясный звук кристаллизации указывает на успешную остеоинтеграцию (Esposito M. et al., 1998).

➤ *Кровотечение при зондировании.* Кровотечение при зондировании является мерой состояния тканей вокруг имплантата. Однако недавние результаты показывают, что его нельзя использовать для различения здорового и больного состояния вокруг имплантата, и у него нет научных доказательств в поддержку этого. A.S. el Askary. et al. (1999) в 1999 г. выявили восемь признаков отторжения имплантата, а именно:

1. ослабление соединительного винта,
2. перелом соединительного винта,
3. кровоточивость и увеличение десен,
4. гнойный экссудат,

5. боль (не очень часто),
6. перелом протеза компонент,
7. угловая потеря кости,
8. давняя инфекция и отторжение мягких тканей.

E.S. Rosenberg et al. (1991) классифицировали отторжение имплантата как: (1) инфекционное отторжение и (2) травматическое отторжение. Имплантат считается поврежденным из-за инфекции, если наблюдается один или несколько из нижеперечисленных критериев. Они включают клинические признаки инфекции с классическими симптомами воспаления, высокий зубной налет и десневой индекс, образование карманов, кровотечение, нагноение, потерю прикрепления, рентгенопрозрачность вокруг имплантата и наличие грануляционной ткани при удалении. Предполагается, что имплантаты отторгаются из-за травматических условий, если существуют следующие признаки, то есть рентгенопрозрачность вокруг имплантата, подвижность, отсутствие грануляционной ткани при удалении, отсутствие увеличенной глубины зондирования и низкий уровень зубного налета, а также наличие десневых индексов. Truhlar R.S. (1998) классифицировал отторжения имплантатов как ранние и поздние. Ранние отторжения возникают в течение нескольких недель или нескольких месяцев после установки. Они были вызваны факторами, которые могут помешать нормальным процессам заживления, или измененной реакцией на заживление. Поздними отторжениями были те, которые возникли в результате патологических процессов, связанных с ранее остеоинтегрированным имплантатом.

K. Neuderiijk et al. (2002) классифицируют отторжения имплантатов как ранние, при которых остеоинтеграция никогда не была установлена, что представляет собой вмешательство в процесс заживления. Поздние отторжения – это те, при которых остеоинтеграция не поддерживалась, что подразумевает процессы, связанные с потерей остеоинтеграции. Ранние поздние отторжения относятся к отторжению имплантатов в течение 1-го года нагрузки, а отсроченные поздние отторжения относятся к отторжению имплантатов в последующие годы.

Таким образом, до сих остаются нерешенными ряд задач: как определить степень стрессогенности у пациентов при выполнении синус-лифтинга и/или дентальной имплантации; каким образом можно объективно оценить эффективность выбора той или иной схемы анестезиологического пособия при выполнении синус-лифтинга и/или дентальной имплантации; как влияет моделирование хирургических вмешательств в области верхней челюсти у биологических объектов на нейро-гуморальную регуляцию организма в целом в условиях хирургического стресса?

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на кафедре стоматологии детского возраста и ортодонтии, на кафедре нормальной физиологии медицинского института Российского университета дружбы народов, в Московском университете им. М.В. Ломоносова и Институте молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» в период с 2019 по 2022 гг.

Исследование состояло из двух частей. Первая часть представляла собой разработку экспериментальных моделей синус-лифтинга и дентальной имплантации, их осложнений, а также моделирование хирургических вмешательств в полости носа на биологических объектах. На этом этапе проводилась оценка стрессовых реакций после проведения предложенных моделей синус-лифтинга, дентальной имплантации и их сравнение с моделью септопластики.

Вторая часть исследования представляла собой клинические исследования стрессовых реакций у пациентов после закрытого синус-лифтинга и дентальной имплантации.

Клиническая часть исследования проводилась на кафедре стоматологии детского возраста и ортодонтии, в ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России и ООО «Семейная стоматологическая клиника «Будьте здоровы».

2.1. Моделирование хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области

Исследование было проведено на 50 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой $215,23 \pm 13,77$ г.

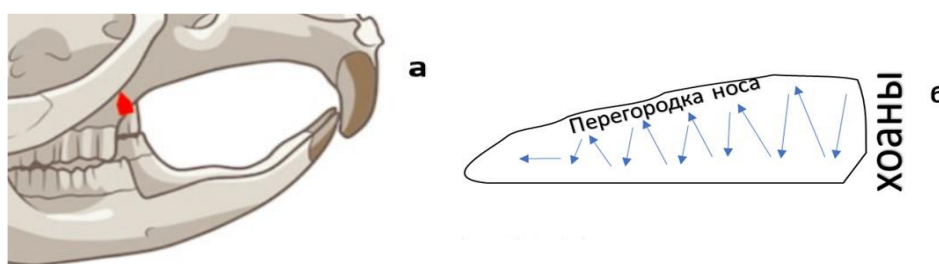
Все животные при проведении экспериментов находились в одинаковых условиях. Содержание крыс, моделирование операционной травмы – септопластики, а также выведение животных из опыта проведены в соответствии с этическими нормами, изложенными в Женевской конвенции «International Guiding

principles for Biomedical Research Involving Animals» (Geneva, 1990), Федеральном законе РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.12.1999 г.

При проведении моделей хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области за 10 минут всем крысам внутрибрюшинно вводили раствор золетила в дозировке 15 мг/кг для обеспечения общего наркоза.

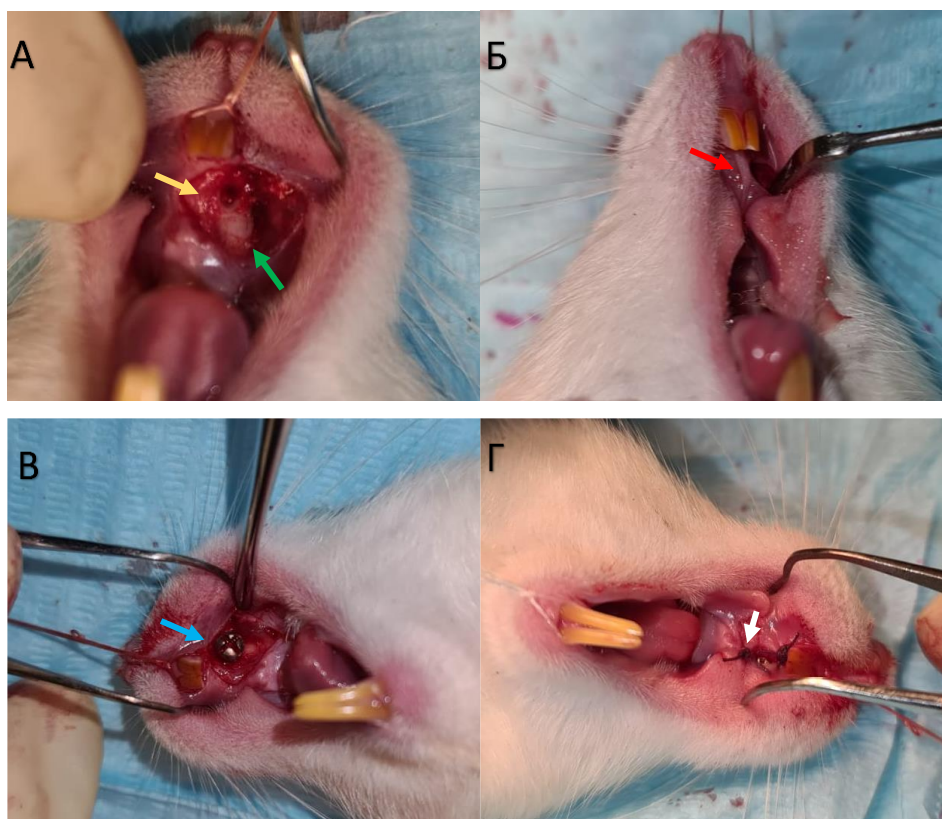
Вмешательства на альвеолярном отростке верхней челюсти у крыс осуществлялись с помощью нарушения целостности костной структуры альвеолярного отростка с одной стороны верхней челюсти микробором перед передним малым коренным зубом в сторону верхнечелюстной пазухи глубиной 2 мм и диаметром 1 мм (рис. 2.1а). После манипуляций слизистая оболочка альвеолярного отростка ушивалась шовным материалом (рис. 2.2).

В первой группе проводили моделирование септопластики (n=10) стандартным методом путем зигзагообразной скарификации слизистой оболочки полости носа (рис. 2.1б) (Kastyro I.V. et al., 2020B; Kastyro I.V. et al., 2020C). Данное хирургическое вмешательство было включено в исследование для сравнения стрессовых реакций после его проведения с таковыми после моделирования операций на альвеолярном отростке верхней челюсти.



Примечание: Красной стрелкой указано место повреждения кости, синими стрелками – направление скарификации слизистой перегородки носа

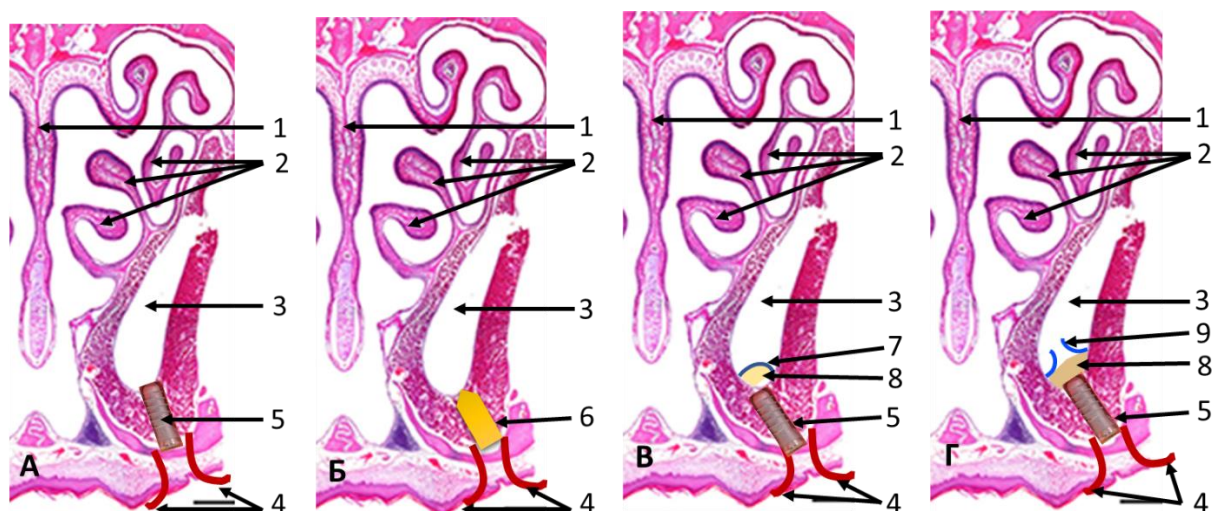
Рисунок 2.1 - Схема проведения моделирования хирургических вмешательств в области альвеолярного отростка и верхнечелюстной пазухи (а) и септопластики (б)



Примечание: А – разрез слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти (зеленая стрелка) и сформированная микробором лунка (желтая стрелка); Б – зонд в сформированной лунке перед синус-лифтингом (красная стрелка); В – установленный титановый имплантат (синяя стрелка); Г – ушитая рана (белая стрелка)

Рисунок 2.2 - Этапы проведения моделирования хирургических вмешательств на альвеолярном отростке верхней челюсти у крыс

Во второй группе (n=10) проводили дентальную имплантацию титановым имплантатом после формирования лунки при помощи бора (рис. 2.3 а). В третьей группе (n=10) в альвеолярном отростке верхней челюсти делали только лунку без последующих манипуляций (рис. 2.3 б). Данная группа была группой сравнения для групп со стоматологическими хирургическими вмешательствами. В четвертой группе 10 крысам проводили синус-лифтинга костной стружкой с одномоментной имплантацией титанового имплантата (рис. 2.3 в), а пятой группе (n=10) – при помощи микробора через предварительно сформированную лунку в альвеолярном отростке верхней челюсти осуществляли гайморотомию с повреждением слизистой оболочки ипсилатеральной околоносовой пазухи (рис. 2.3 г).

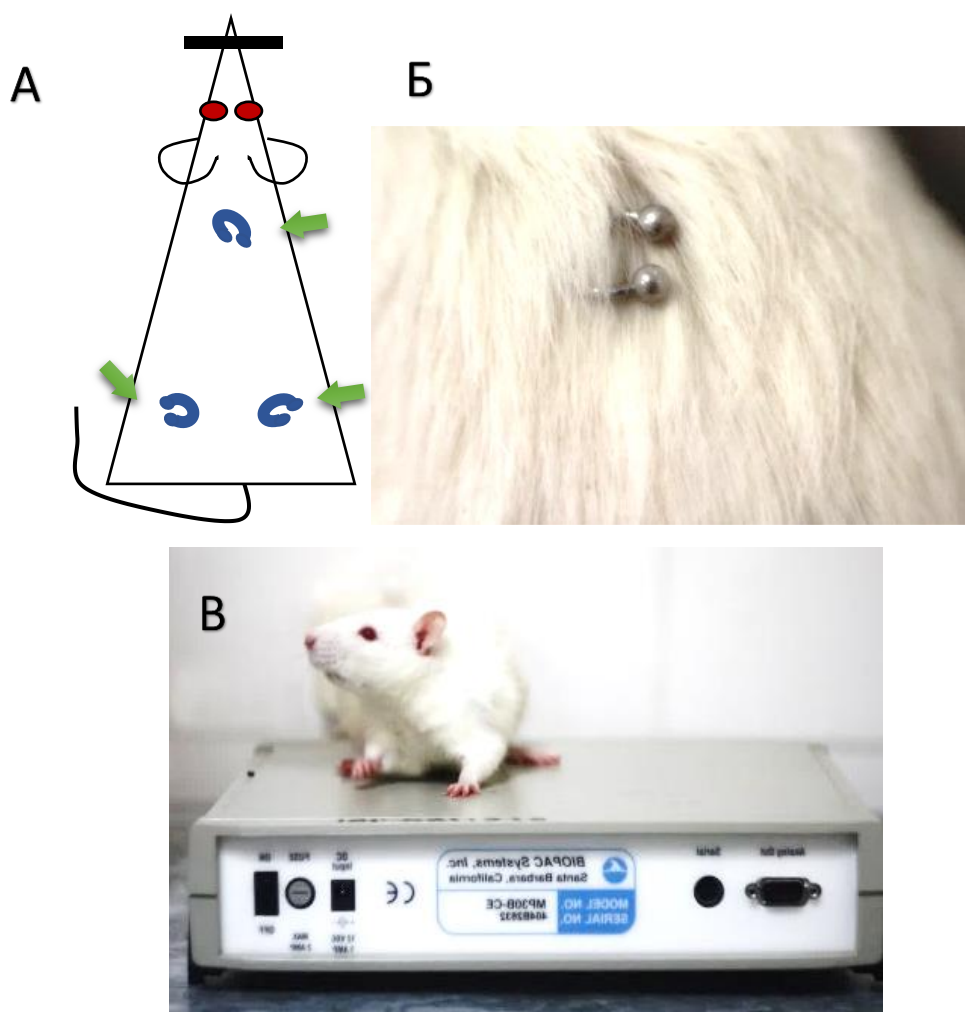


Примечание: 1 – перегородка носа; 2 – носовые раковины; 3 – верхнечелюстная пазуха; 4 – слизисто-надкостничные листки после надреза; 5 – имплантат; 6 – лунка; 7 – слизистая оболочка околоносовой пазухи; 8 – костная стружка; 9 – поврежденная слизистая оболочка околоносовой пазухи

Рисунок 2.3 - Схемы проведения моделирования дентальной имплантации (группа 2) (а), формирования лунки в альвеолярном отростке верхней челюсти (группа 3) (б), синус-лифтинга с одномоментной имплантацией (группа 4) (в) и синус-лифтинга, осложненного гайморотомией (группа 5) (г)

2.2. Исследование вариабельности сердечного ритма у животных

За 3 суток до операций всем животным под местной анестезией 2% раствором лидокаина и общей анестезией раствором золетила (тилетамина гидрохлорид и золазепам гидрохлорид) (30 мг/кг) устанавливались 3 металлических полукольца (рис. 2.4 а) с округлыми наконечниками для последующей фиксации электродов. Через три дня после этого проводилось контрольное электрокардиографическое исследование на исследовательском полиграфе Вiorас М30-В (California, USA) (рис. 2.4 б, в) в течение 15 минут, после в этот же день проводили хирургические вмешательства.



Примечание: А – стрелками указаны места подшивания металлических полуколец, Б – общий вид подшитых полуколец, В – полиграф исследовательский Биорас М30-В (California, USA)

Рисунок 2.4 - Методика снятия ЭГК у крыс

Для оценки состояния ВНС проводили спектральный анализ variability сердечного ритма у крыс до операции и на 1-6 сутки после моделирования хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области на основании пятнадцатиминутных записей ЭКГ. Из всех записей выделяли безартефактные фрагменты ЭКГ, которые анализировали в программе Biopack student lab 4.1. После начала записи выбирали фрагменты записи через 450 секунд (7,5 минут). Это было обусловлено тем, что после установки электродов в первые 5-7 минут крыса на столе привыкала к ним и успокаивалась. Длина каждого отрезка составляла минимум 90 секунд для каждой крысы (рис.2.5). Средняя длина обрабатываемых отрезков ЭКГ составила 62 ± 28 с.

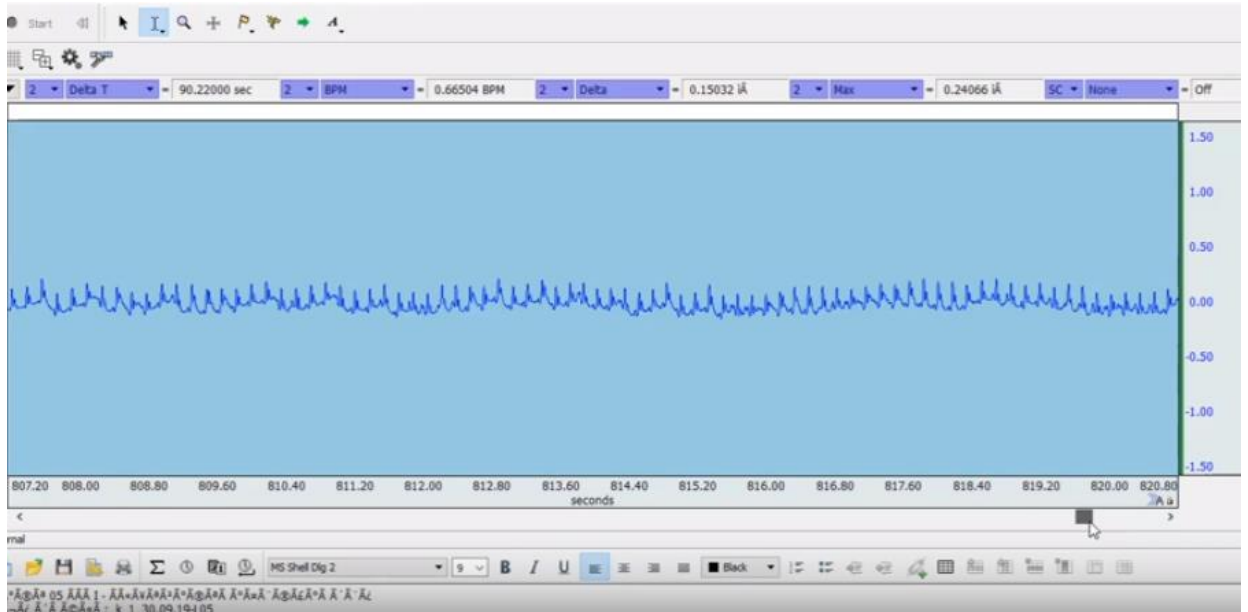


Рисунок 2.5 - Обработка ЭКГ крыс в программе Biopack student lab 4.1

Анализ variability сердечного ритма проводили по Р.М. Баевскому (Баевский Р.М. и соавт., 2002) в программе Kubios HRV (рис.2.6, 2.7). Оценивали общую мощность (мс^2) ВСР. Влияние гуморального и надсегментарного уровней регуляции ВСР оценивали при помощи анализа очень низкочастотного (VLF, мс^2), а состояние ПНС и СНС – с помощью высокочастотного компонента сердечного ритма (HF, мс^2) и низкочастотного компонента сердечного ритма (LF, мс^2), соответственно, как процентное отношение каждого частотного показателя от их суммы, также оценивали отношение LF/HF (вагосимпатический индекс).

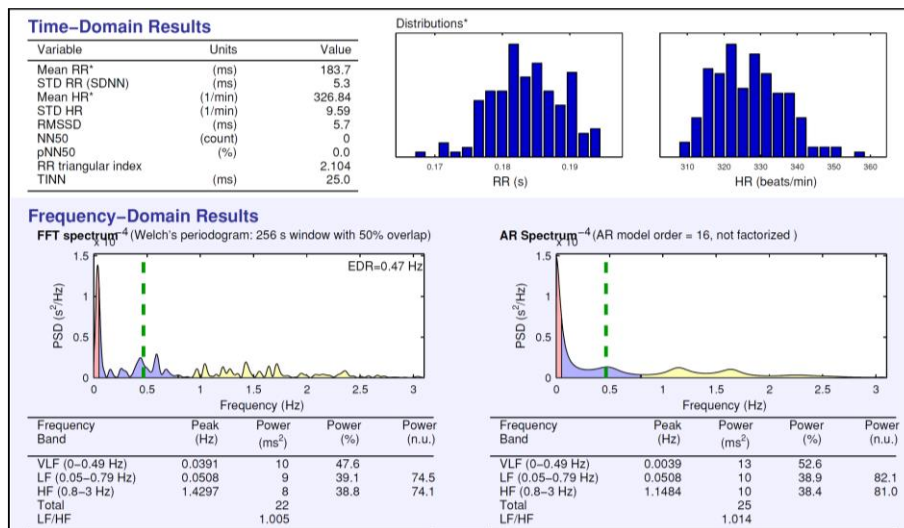


Рисунок 2.6 - Пример обработки ЭКГ крысы после операции в программе Kubios HRV для определения variability сердечного ритма

Контрольными данными служили результаты анализа ВРС, полученные при тестировании крыс до операции (рис. 2.7, 2.8).



Рисунок 2.8 - Дизайн экспериментальной части исследования

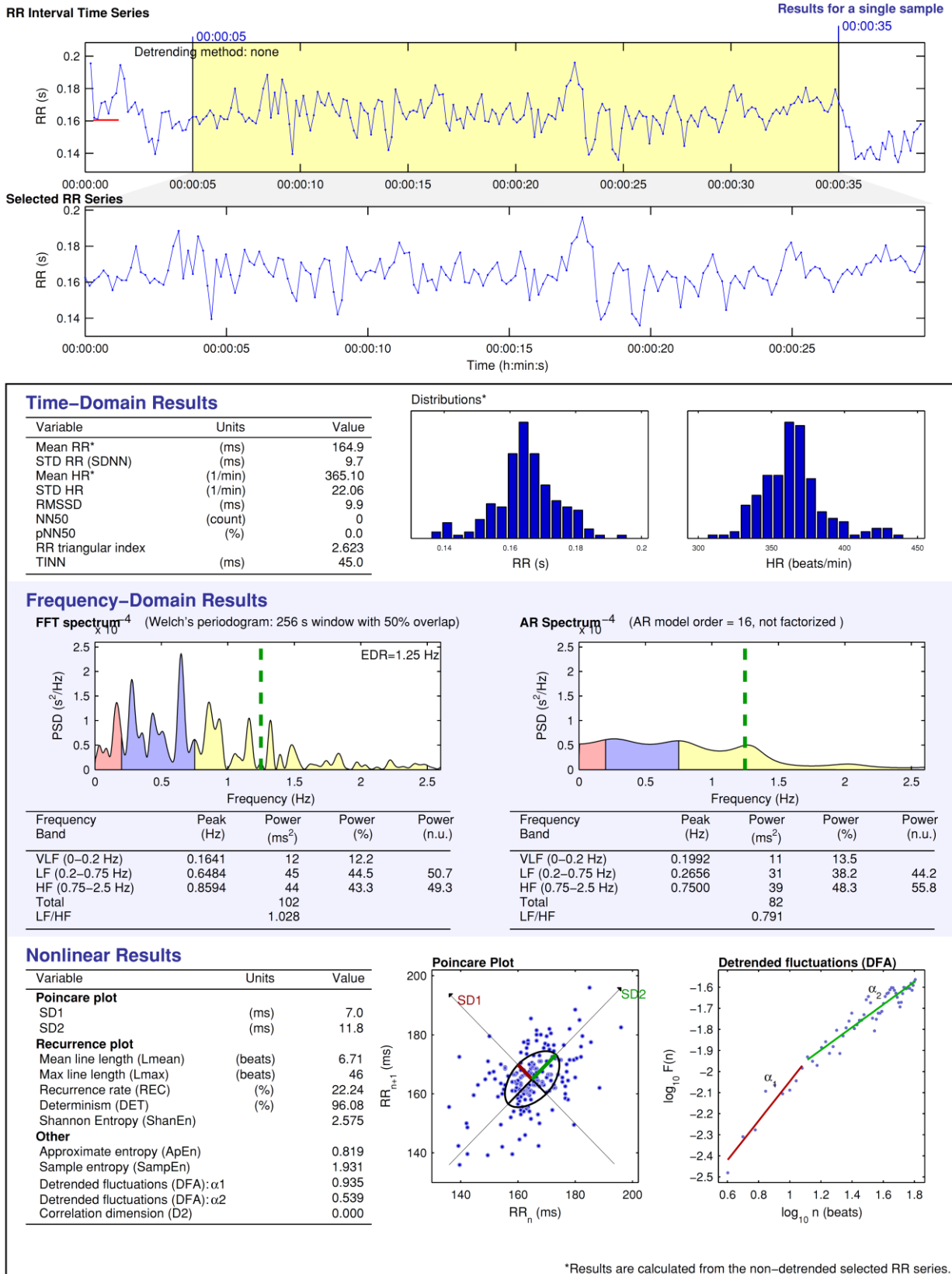


Рисунок 2.7 - Оценка variability сердечного ритма в программе Kubios HRV контрольных показателей ЭКГ

2.3. Статистическая обработка экспериментальных данных

Данные обрабатывались в программном обеспечении Microsoft Excel, MATLAB, STATISTICA 12.6, JASP 0.14.0.0. При сопоставлении данных группы до и после операции использовали критерий Вилкоксона. Для каждого сравнения определялся свой уровень значимости ($p \leq$ от 0,001 до 0,05).

2.4. Оценка стрессовых реакций при проведении одномоментного синус-лифтинга и дентальной имплантации у пациентов

В исследовании приняло участие 93 человека (48 мужчин и 45 женщин) в возрасте 29-43 лет. Закрытый синус-лифтинг с одномоментной дентальной имплантацией проводился в период с 10:00 до 16:00.

При выборе имплантатов по их форме, ширине и длине исходили из объема и плотности костной ткани, которые оценивались по данным компьютерной томографии на коронарном и сагиттальных срезах (рис. 2.9 А). При первом и втором типе кости по Lekholm, Zarb (выраженный толстый и бедный губчатый кортикальные слои) применялись имплантаты цилиндрической формы с неагрессивной резьбой. При третьем и четвертом типе (тонкая кортикальная пластинка и выраженный губчатый костный матрикс) выбирались имплантаты корневидной формы с агрессивной поверхностью.

Количество имплантов составляло 1-2 только в области первых моляров и одного из премоляров верхней челюсти. Размеры подбирались исходя из наличия костной ткани вокруг стенок не менее 1,5 мм и 2 мм до канала нижнего альвеолярного нерва. В работе были использованы имплантаты Alpha-Bio Тес (Израиль) – 50 и IRIS (Россия) - 43, так как они имеют в своем наличии все необходимые размеры и формы, которые подходят для решения любых клинических задач (рис. 2.9 Б).

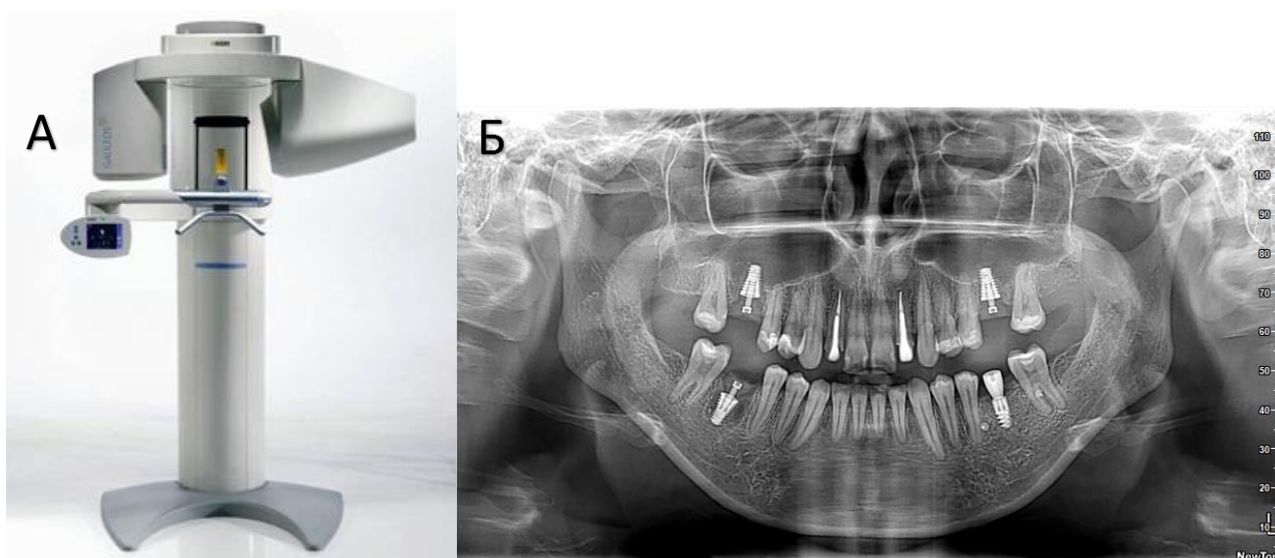


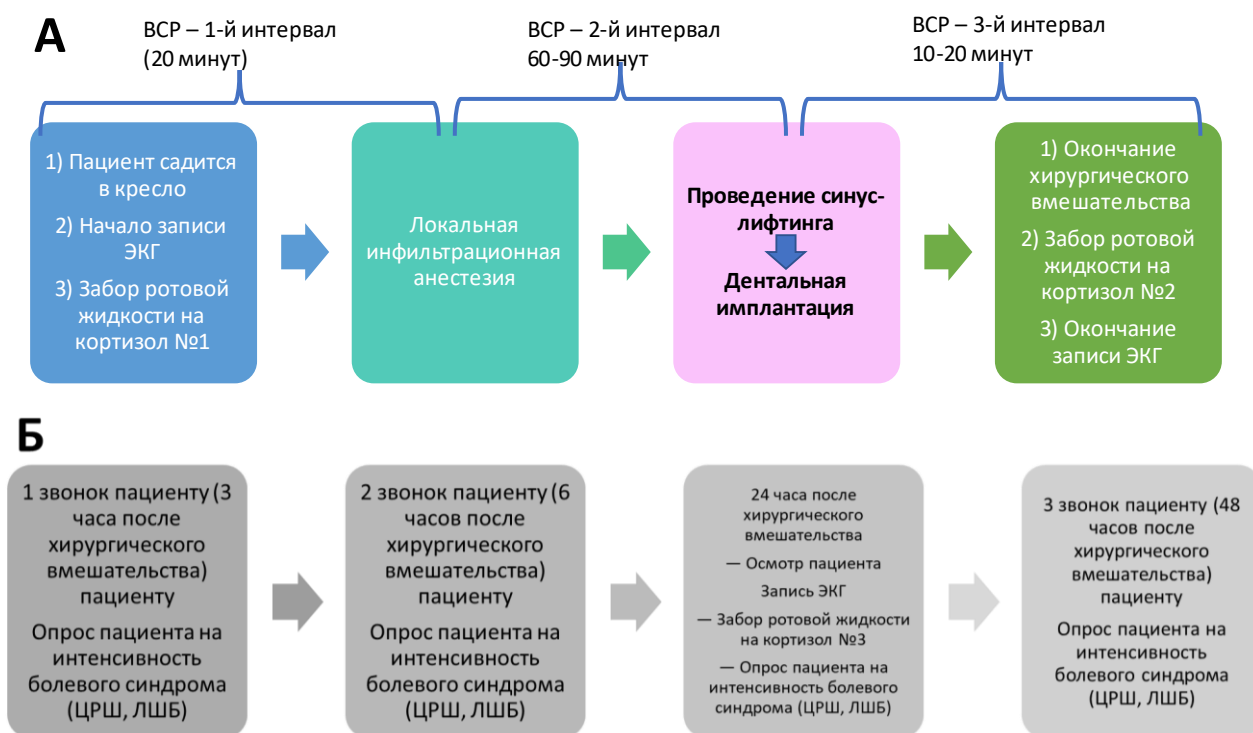
Рисунок 2.9 - А - Аппарат Sirona Gallileos для проведения конусно-лучевой компьютерной томографии; Б – ОПТГ пациента после проведения операции синус-лифтинг с одномоментной дентальной имплантацией в области 1.6, 2.6 зубов системой Alfa Bio Tec

2.5. Протокол проведения одномоментного синус-лифтинга и дентальной имплантации в клинике

Перед хирургической манипуляцией пациенту накладывали электроды для записи ЭКГ, далее забирали ротовую жидкость путем жевания пациентом специальных тампонов для последующей оценки в ней кортизола (рис. 2.10).

Синус-лифтинг с одномоментной дентальной имплантацией проводился следующим образом. В области предполагаемого разреза слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти проводилась местная аппликационная анестезия 10% раствором лидокаина, через 1 минуту после аппликационной анестезии – инфильтрационная анестезия раствором эпинефрина и артикаина (1:200 000). После чего осуществлялся разрез слизисто-надхрящичного листка, а после микробором проводилось формирование лунки. После этого специальным элеватором приподнимали слизисто-надкостничный листок со стороны ипсилатеральной околоносовой пазухи и вводили остеопластический материал в

подготовленное для этого пространство. В конце устанавливали титановый имплантат (рис.2.11).

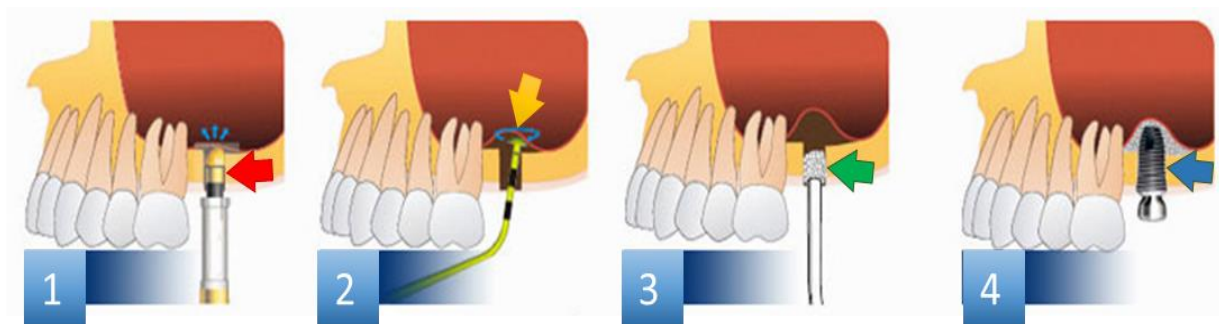


Примечание: А – последовательность исследования в момент проведения хирургических вмешательств, Б – протокол обследования после проведения хирургических вмешательств

Рисунок 2.10 - Дизайн клинической части исследования

В качестве остеопластического материала использовали депротенинированную губчатую кость свиньи – ксеногенный свиной костный материал Ovis XENO-P (DENTIS, Корея). В качестве имплантата применяли титановые дентальный имплантат (Alpha Bio, Израиль; IRIS, Россия).

После окончания хирургической манипуляции повторно забирали слюну указанным методом и снимали электроды.



Примечание: 1 – формирование лунки микробором (красная стрелка); 2 – аугментация слизисто-надкостничного листка (желтая стрелка); 3 – введение остеопластического материала (зеленая стрелка); 4 – установка титанового имплантата (синяя стрелка)

Рисунок 2.11 - Схема проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной имплантацией

2.6. Оценка острого болевого синдрома

Острый болевой синдром после проведения синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией оценивали при помощи цифровой рейтинговой шкалы и лицевой шкалы боли через 1, 3, 6, 24 и 48 часов после окончания манипуляции (рис. 2.10, 2.12). Пациентам перед проведением хирургического вмешательства давали цветные образцы шкал и объясняли, как их использовать во время оценки болевого синдрома. Опрос пациентов проводился исследователями дистанционно при помощи телефонограмм, приложений WhatsApp, Telegram (рис. 2.10 Б). Пациенты называли по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) цифровое значение, которое соответствовало испытываемой боли. Так, 0 – это отсутствие боли, а 10 – нестерпимая, максимально возможная боль. Лицевую шкалу боли (ЛШБ) предлагали применять следующим образом: лица устно нумеровались по порядку слева направо и пациент отмечал то лицо, которое соответствовало остроте боли. Так, первое, зеленое, лицо соответствовало отсутствию боли, а шестое, красное, – максимальной, нестерпимой боли.

Таблица 2.1. Дизайн исследования, методология исследования, характеристика пациентов и распределение их по группам

Методология исследования	Группа 1 (n=31)		Группа 2 (n=31)		Группа 3 (n=31)		Итого
	Муж. n=17	Жен. n=15	Муж. n=15	Жен. n=15	Муж. n=16	Жен. n=15	
Распределение по полу, чел.							93
Возраст, лет	29-42		31-39		32-43		29-43
Хирургическое вмешательство	Одномоментный синус-лифтинг с дентальной имплантацией						93 пац.
Оценка боли	Цифровая рейтинговая шкала, лицевая шкала боли Через 1, 3, 6, 24 и 48 часов после манипуляции						465 иссл.
Вариабельность сердечного ритма	Общая мощность (mc^2); VLF (mc^2) – очень низкочастотный компонент; HF (mc^2) – высокочастотный компонент сердечного ритма; LF (mc^2) – низкочастотный компонент; LF/HF – вагосимпатический индекс. До операции, интраоперационно, через 20 мин., 24 ч. после операции						372 иссл.
Определение кортизола в ротовой жидкости	до, через 20 минут и 24 часа после операции						279 иссл.
Вид послеоперационной профилактической коррекции НПВС (нестероидных противовоспалительных средств)	Эторикокиб, 60 мг селективный ингибитор ЦОГ-2	Нимесулид, 100 мг селективный ингибитор ЦОГ- 2	Кеторол, 10 мг неселективный ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2				
	Через 1 час, 24 и 48 часов после окончания манипуляций перорально						
ИТОГО:	1674 исследований у 93 прооперированных пациентов						



Примечание: Шкалы оценки острого болевого синдрома: а – цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ); б – лицевая шкала боли (ЛШБ)

Рисунок 2.12 - Визуальная аналоговая шкала (VAS)

Результаты оценки болевого синдрома после проведения синус-лифтинга с одномоментной имплантацией сравнивали внутри группы и проводили межгрупповой анализ. Так проводился ранговый анализ результатов оценки болевого синдрома между шкалами. Изучали коэффициент ранговой корреляции Спирмена на различных этапах оценки боли в каждой из групп.

2.7. Оценка variability сердечного ритма у пациентов

Вариабельность сердечного ритма оценивали на основании анализа записей электрокардиограмм. ЭКГ проводили при помощи аппаратно-программного комплекса "Варикард" для обработки кардиоинтервалограмм и анализа variability сердечного ритма.

Запись ЭКГ вели в течение всего времени нахождения пациента в стоматологическом кресле. Оценивали следующие интервалы ЭКГ: до начала осмотра ротовой полости, интервал – 20 ± 4 мин.; с момента проведения анестезии до окончания до начала хирургического вмешательства, интервал – 76 ± 14 мин.; с момента окончания хирургического вмешательства до окончания второго забора ротовой жидкости интервал – $16 \pm 4,5$ мин. (рис. 2.10 А).

Через сутки пациентов приглашали на повторный осмотр для оценки состояния имплантата, оценки интенсивности болевого синдрома и записи ЭКГ.

ЭКГ записывали в стоматологическом кресле до начала осмотра. Время записи составило $11 \pm 3,8$ мин.

По результатам анализа ВРС оценивали обую мощность (ms^2); VLF (ms^2) – очень низкочастотный компонент; HF (ms^2) – высокочастотный компонент сердечного ритма; LF (ms^2) – низкочастотный компонент; LF/HF – вагосимпатический индекс.

2.8. Оценка кортизола в ротовой жидкости

С целью оценки активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в условиях хирургического стресса (Dorn L.D. et al., 2007) при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной имплантацией проводился трехкратный забор ротовой жидкости. Пациентом предлагалось пожевать специальный тампон в течение 3-4 минут (Nicolson N.A., 2008).

Для оценки концентрации кортизола в ротовой жидкости была сформирована группа сравнения, которую составили 25 здоровых мужчин и женщин в возрасте от 20 до 37 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 измерялись в нмоль/л.

2.9. Анальгетическая терапия на постоперационном этапе реабилитации

В зависимости от назначаемых НПВП пациентов случайным образом распределяли в 3 группы. В 1 группе (31 пациент) назначался селективный ингибитор ЦОГ-2 из класса коксибов – эторикокиб (60 мг), во второй группе назначался производное сульфанилида селективный ингибитор ЦОГ-2 с низким угнетающим влиянием на ЦОГ-1 – нимесулид (100 мг), в третьей группе неселективный ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2 – кеторол (10 мг). Все препараты назначались через 1 час, 24 и 48 часов после окончания манипуляций перорально.

Циклооксигеназа является предшественником для синтеза простагландинов, медиаторов воспаления. Фармакологическое ингибирование циклооксигеназ ослабляет симптомы воспаления и боли.

2.10. Статистическая обработка клинических данных

Полученные результаты обрабатывались в программах JASP, Microsoft Excel, Statistica 13.3. При наличии Гаусова распределения данных пользовались критерием Стьюдента, при его отсутствии – критерием Манн-Уитни. Ранговую корреляцию шкал боли проводили по Спирмену, оценивая коэффициент ранговой корреляции.

В группах при анализе данных болевого синдрома, полученных по обеим шкалам, оценивали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Глава 3. ИЗМЕНЕНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ (результаты собственных экспериментальных исследований)

3.1. Изменения ВСР при моделировании септопластики

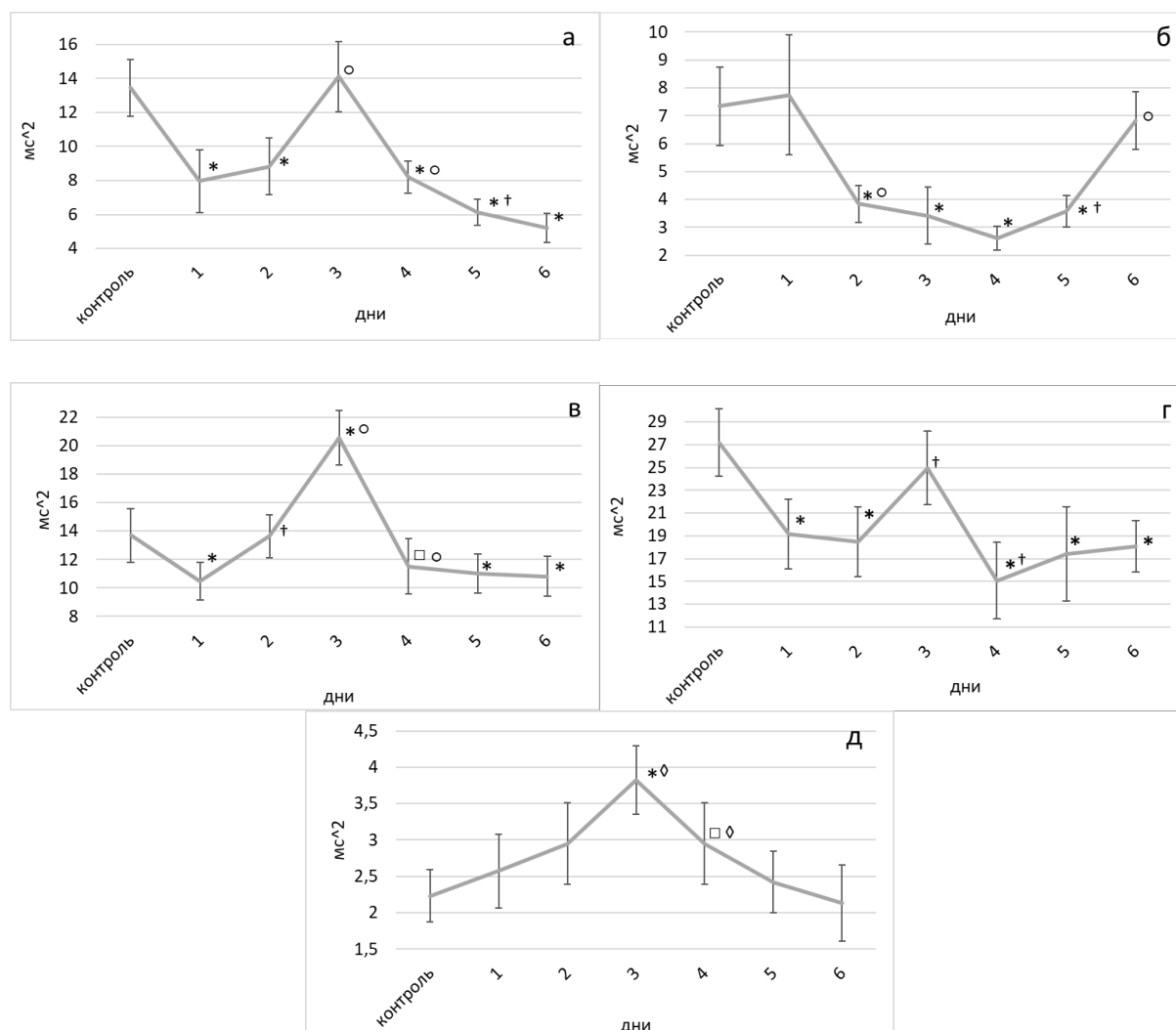
Результаты экспериментальных данных показали изменения variability сердечного ритма на основании 15-минутных записей ЭКГ как стрессовой реакции на различные хирургические вмешательства на верхней челюсти у всех крыс пяти групп в динамике в течение 6 дней, по сравнению с показателями до операции.

Низкочастотный компонент (LF) зависит от изменения гуморального и надсегментарного уровней регуляции variability сердечного ритма. В 1 группе в 1-ый день после операции он снизился на 40,5%, во 2-ой день – на 23%, что связано с нарастанием отёка. На 3-ий день произошло повышение LF, по сравнению с контрольными показателями до операции на 5% или до уровня нормальных значений. В дальнейшем вновь происходило снижение показателя LF, на 4-ый день на 40%, на 5-ый день на 55%, на 6-ой день на 61%, что указывает на постепенное восстановление низкочастотного компонента сердечного ритма.

Согласно критерию Манн-Уитни, в течение всего постоперационного периода наблюдения LF в первой группе был значимо ниже, чем в контроле ($p < 0,001$), кроме 3-го дня, когда он не отличался от таковых контрольных данных. Критерий Вилкоксона показал, что в постоперационном периоде низкочастотный компонент вырос лишь на 3-й день ($p < 0,001$), но на 4-й ($p < 0,001$) и 5-й ($p < 0,01$) дни достоверно снизился (рис. 3.1a, табл. 3.1).

Высокочастотный компонент отвечает за состояние парасимпатической и симпатической нервной системы. В 1 группе в 1-ый день после операции он статистически не изменился, на 2-ой день произошло снижение HF на 48%. На 3-

ий день – на 53%, на 4-ый день на 65%, на 5-ый день на 51%, на 6-ой день произошло выравнивание до контрольных данных (от 7% до 0).



Примечание: * – достоверные различия между данными контроля и экспериментальной группой при $p < 0,001$; ◻ – достоверные различия между данными контроля и экспериментальной группой при $p < 0,01$; ° – достоверные различия между сроками при $p < 0,001$; † – достоверные различия между сроками при $p < 0,01$; ◊ – достоверные различия между сроками при $p < 0,05$

Рисунок 3.1 - Изменения параметров частотной области ВСП после моделирования септопластики (1 группа): а – низкочастотный компонент (LF); б – высокочастотный компонент (HF); в – очень низкочастотный компонент (VLF); г – общая мощность (Total power); д – вагосимпатический индекс (LF/HF)

Согласно критерию Манн-Уитни, со 2-го по 5-й день HF был значимо ниже, по сравнению с контрольными данными ($p < 0,001$). Критерий Вилкоксона показал, что на 2-й постоперационный день значимо снизились показатели

высокочастотного компонента ВСП, по сравнению с 1-м днем ($p < 0,001$). Его повышение было отмечено лишь на 5-й день, по сравнению с 4-м днем ($p < 0,01$), а на 6-й день он еще значимо вырос, по сравнению с 5-ми постоперационными сутками ($p < 0,001$) (рис. 3.1 б, табл. 3.1).

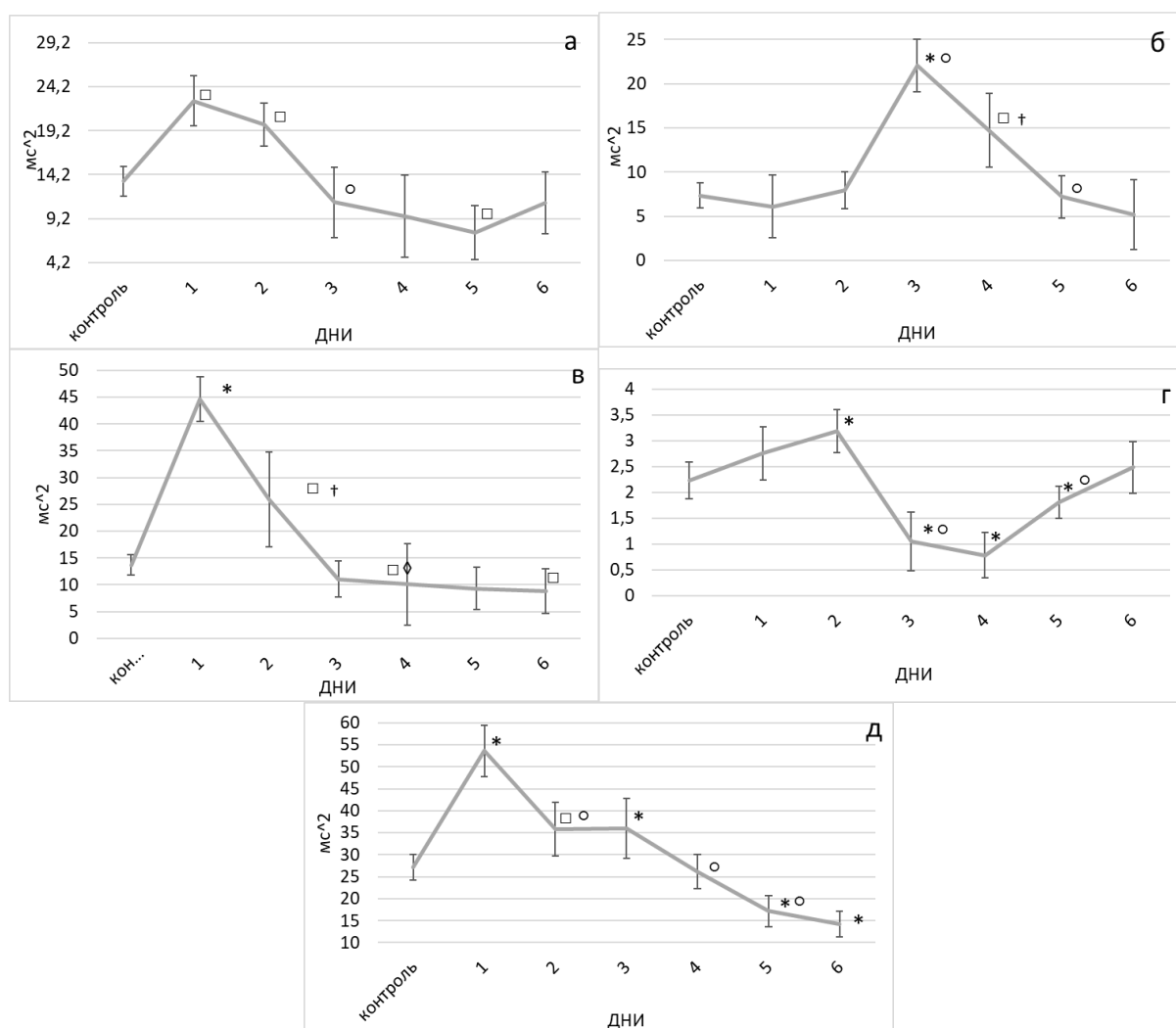
Очень низкочастотный компонент, согласно критерию Манн-Уитни, был достоверно выше нормы на 3-и сутки после операции, но ниже на 1-й, 5-й, 6-й ($p < 0,001$) и 4-й дни ($p < 0,01$). Критерий Вилкоксона показал, что со 2-го ($p < 0,01$) по 3-й ($p < 0,001$) дни VLF значимо увеличивался, но на 4-й день ($p < 0,001$) произошло его снижение с формированием стойкого плато (рис. 3.1 в, табл. 3.1).

Общая мощность, согласно критерию Манн-Уитни, была значимо ниже на 1-й, 2-й, 4-6-й дни после операции, по сравнению с данными до нее ($p < 0,001$). Критерий Вилкоксона показал, что повышение Total power произошло на 3-й постоперационный день, по сравнению с предыдущим периодом ($p < 0,001$), а его снижение было отмечено уже на следующие сутки ($p < 0,001$) (рис. 3.1 г, табл. 3.1).

Вагосимпатический индекс, согласно критерию Манн-Уитни, в первой группе вырос лишь на 3-и ($p < 0,001$) и 4-е ($p < 0,01$) постоперационные сутки ($p < 0,001$). При этом максимальные его показатели были зафиксированы на 3-й день с последующим регрессом ($p < 0,05$) (рис. 3.1 д, табл. 3.1).

3.2. Изменения ВСП при моделировании дентальной имплантации в верхней челюсти

Низкочастотный компонент во 2 группе, согласно критерию Манн-Уитни, был значимо выше дооперационных показателей в течение первых 48 часов после хирургической манипуляции ($p < 0,01$) и ниже – на 5-й день ($p < 0,01$). Критерий Вилкоксона показал, что LF достоверно снизился только на 3-й день после операции и далее не изменялся ($p < 0,001$) (рис. 3.2 а, табл. 3.1).



Примечание: * – достоверные различия между данными контроля и экспериментальной группой при $p < 0,001$; □ – достоверные различия между данными контроля и экспериментальной группой при $p < 0,01$; ° – достоверные различия между сроками при $p < 0,001$; † – достоверные различия между сроками при $p < 0,01$; ◊ – достоверные различия между сроками при $p < 0,05$

Рисунок 3.2 - Изменения параметров частотной области ВСП после моделирования дентальной имплантации (2 группа): а – низкочастотный компонент (LF); б – высокочастотный компонент (HF); в – очень низкочастотный компонент (VLF); г – общая мощность (Total power); д – вагосимпатический индекс (LF/HF)

Высокочастотный компонент, согласно критерию Манн-Уитни, был достоверно выше нормальных значений на 3-й ($p < 0,001$) и 4-й дни ($p < 0,01$) после операции. Максимальные значения этого показателя ВСП пришлись на 3-й день

($p < 0,001$) с последующей регрессией на 4-й ($p < 0,01$) и 5-й дни ($p < 0,001$) (рис. 3.2 б, табл. 3.1).

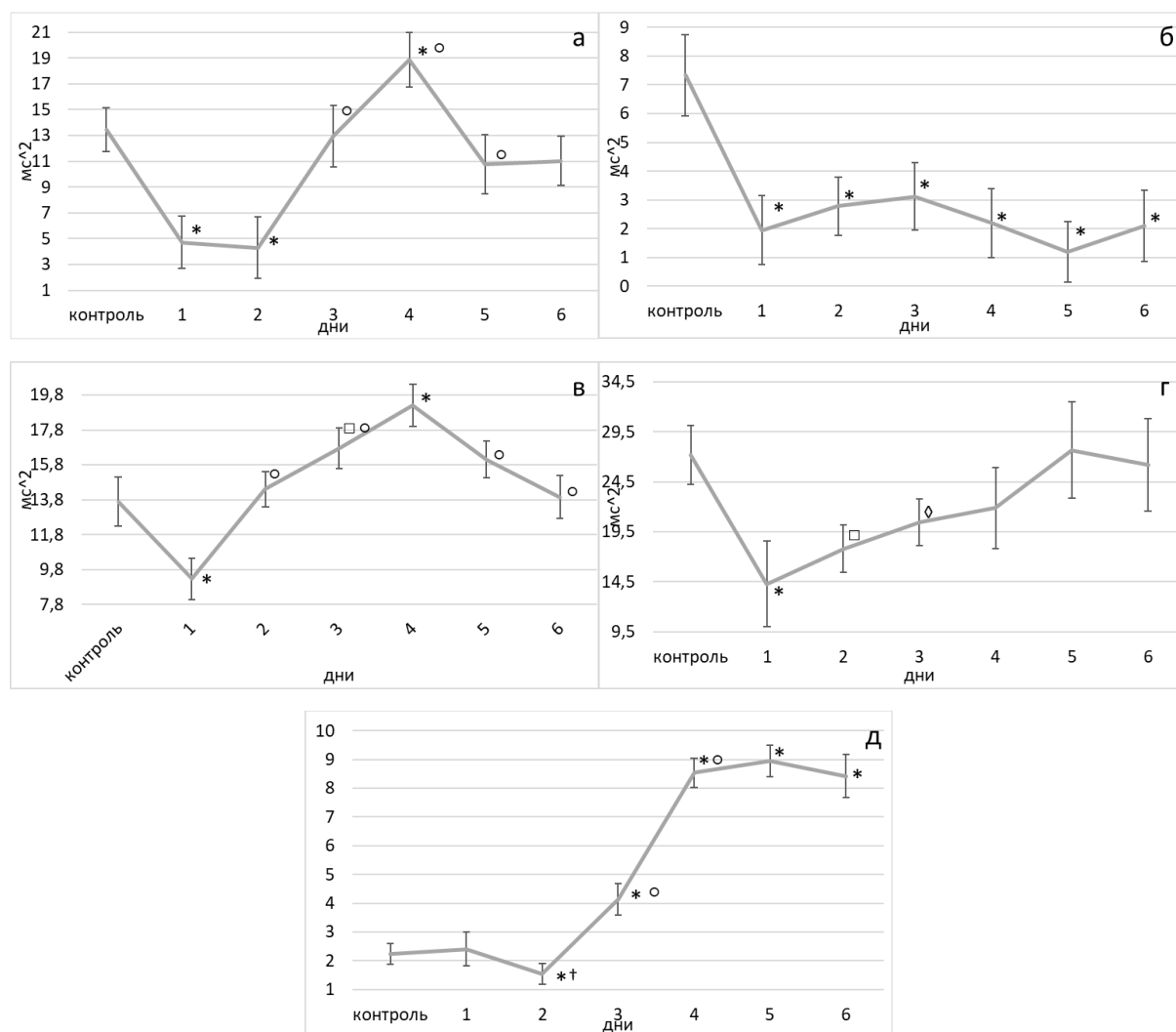
Очень низкочастотный компонент. Критерий Манн-Уитни показал, что, по сравнению с контролем, во 2 группе VLF был достоверно выше в первые два постоперационных дня ($p < 0,001$), а ниже – на 4-й и 6-й дни ($p < 0,01$) (рис. 3.2 в, табл. 3.1). Пиковые значения VLF, по критерию Вилкоксона, пришлись на уже первые постоперационные сутки, но в дальнейшем произошло снижение VLF на 2-й ($p < 0,01$) и 3-й ($p < 0,05$) дни (рис. 3.2в, табл.3.1).

Общая мощность, согласно критерию Манн-Уитни, была достоверно выше на 2-е сутки, но ниже с 3-го по 5-й постоперационные дни, по сравнению с контрольными данными ($p < 0,001$). Критерий Вилкоксона показал, что общая мощность достоверно снизилась на 3-4-й дни, а на 5-й день вновь начала расти ($p < 0,001$) (рис. 3.2г, табл. 3.1).

Вагосимпатический индекс во 2 группе, по критерию Манн-Уитни, был достоверно выше нормы 1-й, 3-й ($p < 0,001$), и 2-й ($p < 0,01$) дни, но ниже – на 5-й и 6-й ($p < 0,001$). Критерий Вилкоксона показал, что значимое снижение LF/HF произошло на 2-й день, по сравнению с 1-м днем ($p < 0,001$), и продолжил снижаться на 4-5 дни ($p < 0,001$) (рис. 3.2 д, табл. 3.1).

3.3. Изменения ВСР при моделировании формирования лунки в альвеолярном отростке верхней челюсти

Низкочастотный компонент в 3 группе, по критерию Манн-Уитни, был значимо ниже нормы в первые 48 часов ($p < 0,001$), а выше – на 4-й день ($p < 0,001$). LF ВСР в 3 группе значимо увеличился на 3-й день ($p < 0,001$), по сравнению со 2-м днем, и продолжил расти на 4-й день ($p < 0,001$), но на 5-й постоперационный день он снизился ($p < 0,001$) и достиг значений третьих суток наблюдения (рис. 3.3 а, табл. 3.1).



Примечание: * – достоверные различия между данными контроля и экспериментальной группой при $p < 0,001$; \square – достоверные различия между данными контроля и экспериментальной группой при $p < 0,01$; \circ – достоверные различия между сроками при $p < 0,001$; \dagger – достоверные различия между сроками при $p < 0,01$; \diamond – достоверные различия между сроками при $p < 0,05$

Рисунок 3.3 - Изменения параметров частотной области ВСП после моделирования формирования лунки (3 группа): а – низкочастотный компонент (LF); б – высокочастотный компонент (HF); в – очень низкочастотный компонент (VLF); г – общая мощность (Total power); д – вагосимпатический индекс (LF/HF)

Высокочастотный компонент, согласно критерию Манн-Уитни, был значимо ниже нормы (0,001) на всем сроке наблюдения и не изменялся на всем постоперационном периоде наблюдения за животными (рис. 3.3 б, табл. 3.1).

Очень низкочастотный компонент, согласно критерию Манн-Уитни, был значимо ниже нормы в первый день, а выше – на 4-й день ($p < 0,001$). В 3-й группе VLF, по критерию Вилкоксона, возрастал со 2-го по 4-й дни ($p < 0,001$), а далее было отмечено его поэтапное снижение ($p < 0,001$) (рис. 3.3 в, табл. 3.1).

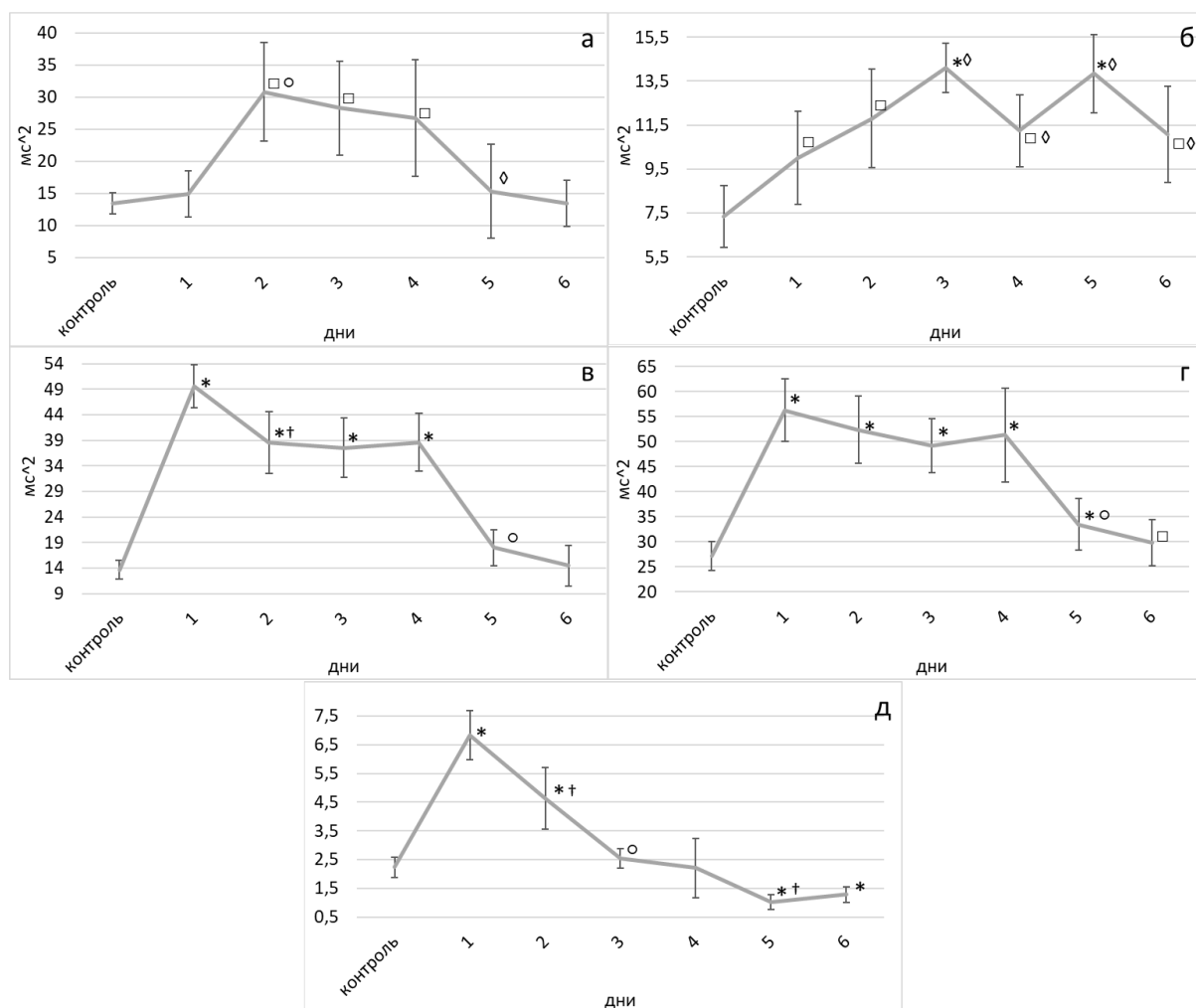
Общая мощность в 3 группе, по критерию манн-Уитни, была значимо ниже через 24 часа после операции, по сравнению с контрольными данными ($p < 0,001$), а в остальные дни не отличалась. Согласно критерию Вилкоксона общая мощность в 3 группе достоверно увеличивалась на 2-й ($p < 0,01$) и 3-й дни ($p < 0,05$) после операции (рис. 3.3 г, табл. 3.1).

Вагосимпатический индекс, согласно критерию Манн-Уитни, был ниже контрольных значений на 2-й день, а выше – с 3-го по 6-й дни ($p < 0,001$). Критерий Вилкоксона показал, что рост этого показателя пришелся на 3-й и 4-й постоперационный дни ($p < 0,001$) (рис. 3.3 д, табл. 3.1).

3.4. Изменения ВСП при моделировании синус-лифтинга с одномоментной имплантацией

Низкочастотный компонент в 4 группе, по критерию Манн-Уитни, был достоверно выше нормальных значений со 2-го по 4-й дни после операции ($p < 0,01$). Критерий Вилкоксона показал, что LF вырос на 2-й день, по сравнению с первым ($p < 0,001$), и не изменялся по 5-й день, когда он достоверно снизился, по сравнению с 4-м днем ($p < 0,05$) (рис. 3.4 а, табл. 3.1).

Высокочастотный компонент. По сравнению с контролем, HF был значимо выше его во весь постоперационный период ($p < 0,01$). Высокочастотный компонент, согласно критерию Вилкоксона, вырос на 3-й день, по сравнению со вторым, на 4-й день он снизился, на 5-й вновь вырос, а на 6-й день вновь упал до значений 4-го дня ($p < 0,05$) (рис. 3.4 б, табл. 3.1).



Примечание: * – достоверные различия между данными контроля и экспериментальной группой при $p < 0,001$; ◻ – достоверные различия между данными контроля и экспериментальной группой при $p < 0,01$; ◊ – достоверные различия между сроками при $p < 0,001$; † – достоверные различия между сроками при $p < 0,01$; ◊ – достоверные различия между сроками при $p < 0,05$

Рисунок 3.4 - Изменения параметров частотной области ВСП после моделирования синус-лифтинга с одномоментной имплантацией (4 группа): а – низкочастотный компонент (LF); б – высокочастотный компонент (HF); в – очень низкочастотный компонент (VLF); г – общая мощность (Total power); д – вагосимпатический индекс (LF/HF)

Очень низкочастотный компонент 4 группы, согласно критерию Манн-Уитни, был достоверно выше нормы с 1-го по 4-й дни постоперационного периода ($p < 0,001$). Критерий Вилкоксона показал, что на 2-й день произошло его снижение

с дальнейшим образование плато, по сравнению с 1-м днем ($p < 0,001$), но на 5-й день VLF снизился, достигнув значений нормы ($p < 0,001$) (рис. 3.4 в, табл. 3.1).

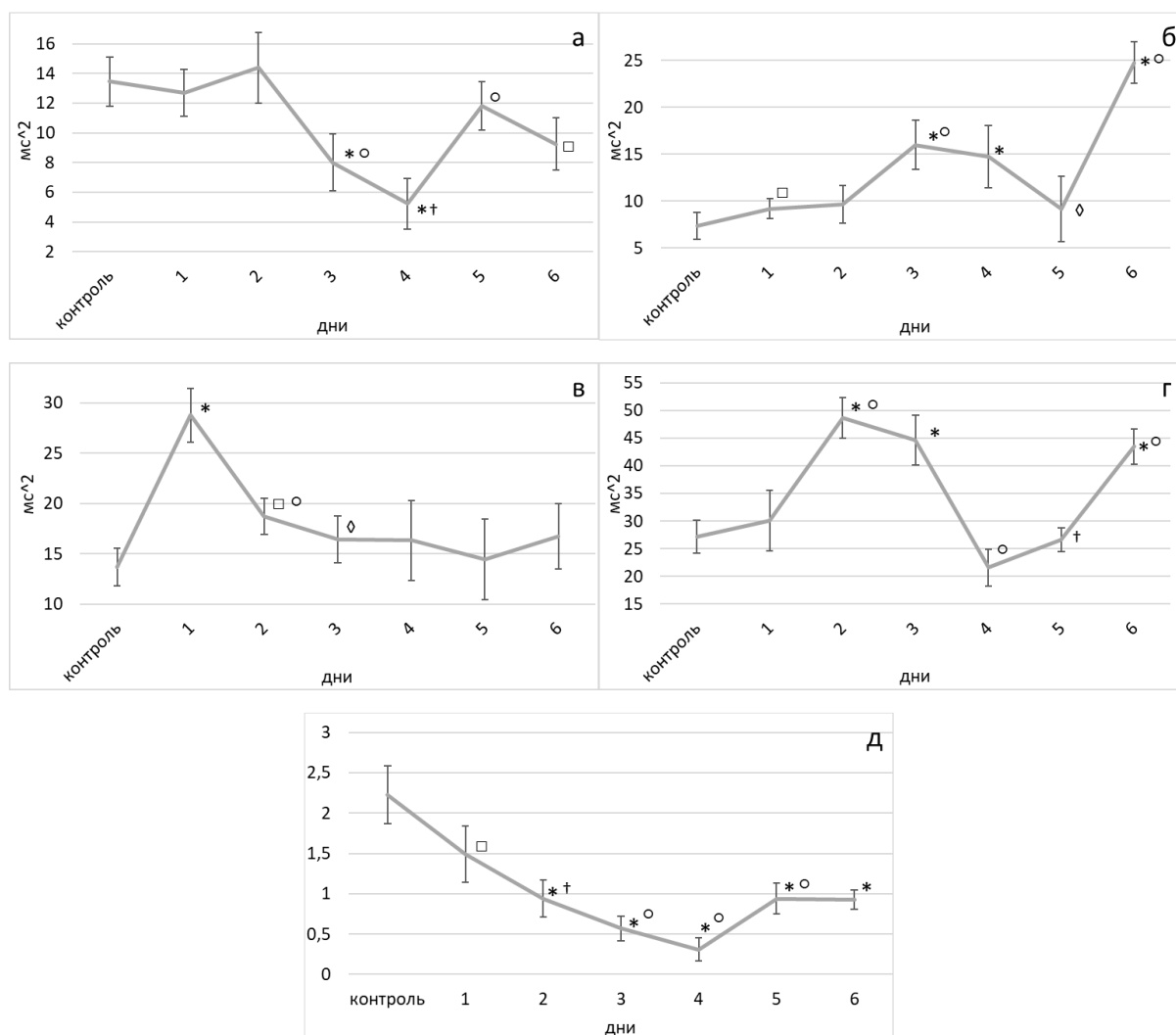
Общая мощность, согласно критерию Манн-Уитни, в 4 группе был значимо выше, чем до операции, во все постоперационные дни, за исключением 6-го дня ($p < 0,001$). Общая мощность, согласно критерию Вилкоксона, начала достоверно снижаться на 5-й день, по сравнению с остальным постоперационным периодом, в который отмечалось стойкое ее повышение ($p < 0,001$) (рис. 3.4 г, табл. 3.1).

Вагосимпатический индекс, согласно критерию Манн-Уитни, был выше нормы на 2-й и 3-й дни после операции, а ниже – на 5-й и 6-й дни ($p < 0,001$). Критерий Вилкоксона показал, что практически на всем постоперационном периоде значения этого показателя снижались (рис. 3.4 д, табл. 3.1).

3.5. Изменения ВСП при моделировании синус-лифтинга, осложненного гайморотомией

Низкочастотный компонент в 5 группе, по критерию Манн-Уитни, был достоверно ниже значений контроля в 3-й, 5-й ($p < 0,001$) и 6-й дни ($p < 0,01$) ($p < 0,001$). LF, согласно критерию Вилкоксона, достоверно снижался с 3-го ($p < 0,001$) по 4-й дни ($p < 0,01$), а затем достоверно вырос на 5-й день, по сравнению с предыдущим днем ($p < 0,001$) (рис. 3.5 а, табл. 3.1).

Высокочастотный компонент, по критерию Манн-Уитни, был значимо выше нормы на 1-й ($p < 0,01$), 3-й, 4-й и 6-й постоперационные дни ($p < 0,001$). HF, по сравнению со 2-м днем, достоверно увеличился на 3-й день наблюдения, согласно критерию Вилкоксона, снизился – на 5-й день ($p < 0,05$), по сравнению с 4-м днем, а вырос на 6-й, по сравнению с 5-м днем ($p < 0,001$) (рис. 3.5 б, табл. 3.1).



Примечание: * – достоверные различия между данными контроля и экспериментальной группой при $p < 0,001$; □ – достоверные различия между данными контроля и экспериментальной группой при $p < 0,01$; ° – достоверные различия между сроками при $p < 0,001$; † – достоверные различия между сроками при $p < 0,01$; ∅ – достоверные различия между сроками при $p < 0,05$

Рисунок 3.5 - Изменения параметров частотной области ВСП после моделирования синус-лифтинга, осложненного гайморотомией (5 группа): а – низкочастотный компонент (LF); б – высокочастотный компонент (HF); в – очень низкочастотный компонент (VLF); г – общая мощность (Total power); д – вагосимпатический индекс (LF/HF)

Очень низкочастотный компонент, согласно критерию Манн-Уитни, был достоверно выше показателей до операции на 1-й ($p < 0,001$) и 2-й ($p < 0,01$) день. Критерий Вилкоксона показал, что с первых на вторые сутки наблюдения

отмечалась отрицательная динамика значений VLF ($p < 0,001$), то же было отмечено и на 3-и сутки ($p < 0,05$) (рис. 3.5 в, табл. 3.1).

Общая мощность, по критерию Манн-Уитни, в 5 группе была достоверно выше контроля на 2-й, 3-й и 6-й дни ($p < 0,001$). Согласно критерию Вилкоксона, на 2-й день этот показатель в 5 группе значимо вырос ($p < 0,001$), но на 4-й день, по сравнению с 3-м, достоверно снизился ($p < 0,001$). На 5-й ($p < 0,01$) и 6-й ($p < 0,001$) дни был вновь отмечен его рост (рис. 3.5 г, табл. 3.1).

Вагосимпатический индекс, согласно критерию Манн-Уитни, был значимо ниже нормы на 1-й ($p < 0,01$) и 2-6 дни ($p < 0,001$). При этом, критерий Вилкоксона показал, что его отрицательная динамика была зафиксирована на 2-е сутки, по сравнению с первыми ($p < 0,01$), 3-и и 4-е сутки ($p < 0,001$), после чего был отмечен статистически значимый рост вагосимпатического индекса ($p < 0,001$) (рис. 3.5 д, табл. 3.1).

3.6. Межгрупповое сравнение ВСР при моделировании хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области

Низкочастотный компонент. Согласно критерию Манн-Уитни, через сутки после проведения моделирования хирургических вмешательств в ЧЛЮ у крыс LF во 2-й группе был достоверно выше ($p < 0,001$), по сравнению с остальными группами. Отличий между 4-й и 5-й группами выявлено не было, но LF был значимо выше, чем в 1-й и 3-й группах ($p < 0,01$). При этом по сравнению с 1-й группой, данный показатель ВСР был выше в 3-й группе ($p < 0,05$) (рис. 3.6а). На второй день группы в порядке убывания по LF расположились следующим образом: 4-я, 2-я, 5-я, 1-я ($p < 0,001$) и 3-я, по сравнению с первой группой ($p < 0,01$). На третьи сутки после операций самый высокий низкочастотный компонент был выявлен снова в 4-й группе, по сравнению с остальными ($p < 0,01$), между которых значимых отличий выявлено не было. Через 4 дня LF в 3-й группе был сопоставим с 4-й группой, но значимо выше, чем в 1-й, 2-й и 5-й группах ($p < 0,001$), между которыми снова различий обнаружено не было. LF в первой группе на 5-й день

после хирургических вмешательств был значимо ниже, по сравнению с 3-й ($p < 0,001$) и 4-й ($p < 0,01$) группами. Через 6 дней низкочастотный компонент был достоверно ниже в 1-й группе, по сравнению с группами, которым проводилось моделирование хирургических вмешательств на верхней челюсти ($p < 0,001$) (рис. 3.6 а).

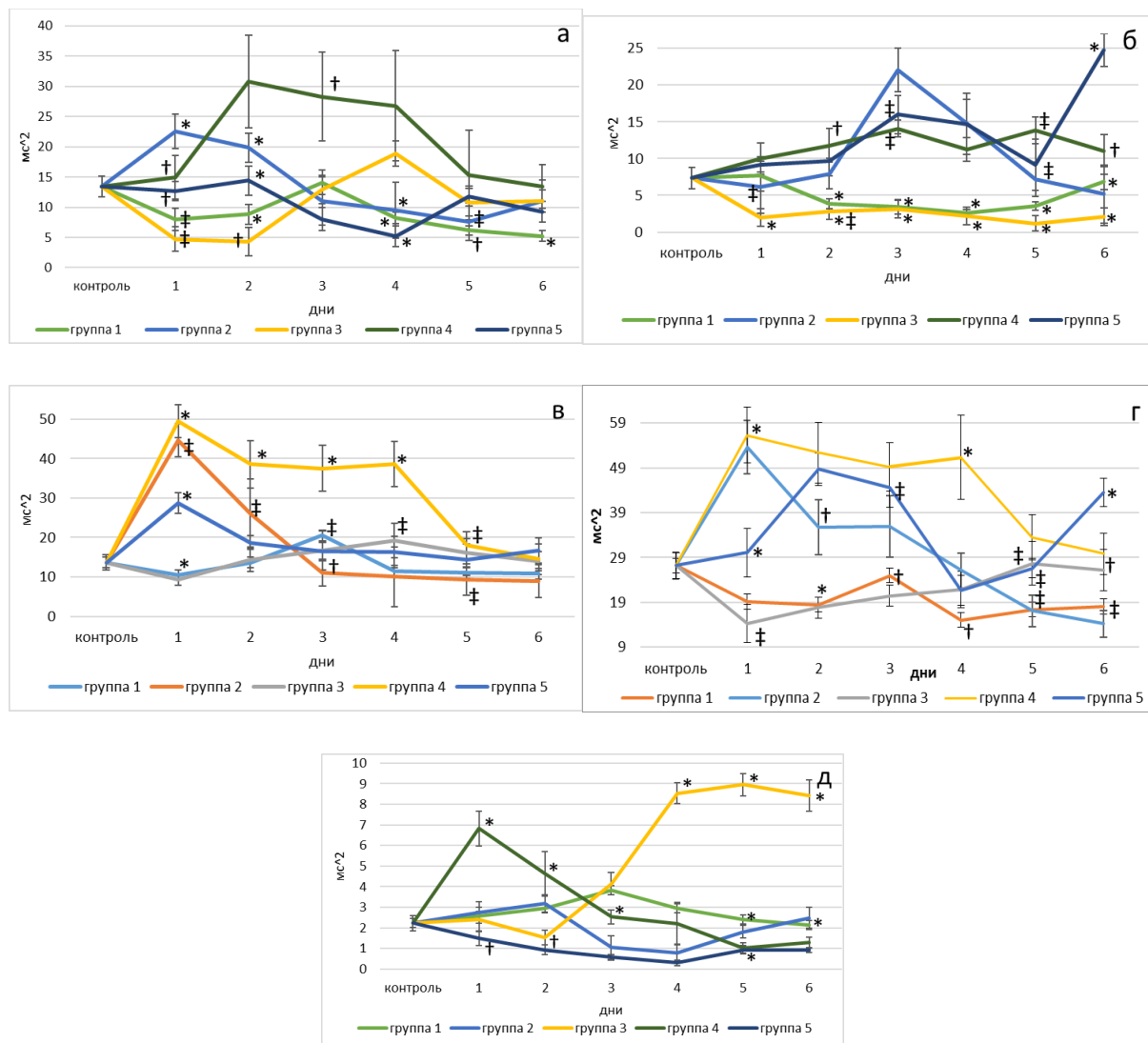
Высокочастотный компонент. Через 24 часа, согласно критерию Манн-Уитни, после проведения операций оказалось, что показатель HF был достоверно ниже в 3-й группе, по сравнению с 2-й ($p < 0,05$) и 4-й группой ($p < 0,001$). Еще через сутки 1-я и 3-я группы между собой не различались, но имели высокочастотный компонент ниже, чем во 2-й ($p < 0,05$), 4-й и 5-й группах ($p < 0,001$). На третий день 1-я и 3-я группы между собой также не имели значимых различий, но их HF был значимо ниже, по сравнению с остальными группами ($p < 0,001$). В то же время во 2-й группе HF был значимо выше, чем в 4-й и 5-й группах ($p < 0,001$), которые между собой по данному показателю в этот период не различались.

На четвертые сутки тенденция сохранилась с одной разницей, которая заключалась в том, что уже 2-я, 4-я и 5-я группа между собой не различались и их высокочастотный компонент был самым высоким среди экспериментальных групп ($p < 0,001$). Через 6 дней после операций самые высокие показатели высокочастотного компонента наблюдались у животных 5-й группы, по сравнению с остальными ($p < 0,001$). В первой группе HF был достоверно выше, чем в третьей группе ($p < 0,001$), но ниже, чем в четвертой группе ($p < 0,01$). В 3-й группе HF был также значимо ниже, чем в 4-й ($p < 0,001$) (рис. 3.6 б).

Критерий Манн-Уитни показал, что *очень низкочастотный компонент* через сутки после хирургических вмешательств был самым высоким во 2-й и 4-й группах. У крыс последней он был значимо выше, чем у крыс 2-й группы ($p < 0,05$). В 5-й группе, по сравнению со 2-й и 4-й группами, VLF был достоверно ниже, но значимо выше, чем в 1-й и 3-й группах ($p < 0,001$).

На второй день различия между 2-й и 4-й группами остались прежними. Однако, VLF в остальных группах был значимо ниже, чем в 4-й группе ($p < 0,001$). Через три дня после операций крысы 4-й группы имели показатели очень

низкочастотного компонента ВСП значительно выше, чем у крыс остальных групп ($p < 0,001$). VLF в 1-й группе был достоверно выше, чем во 2-й ($p < 0,01$), 3-й и 5-й ($p < 0,05$) группах.



Примечание: * – достоверные различия между экспериментальными группами на сроке контроля при $p < 0,001$; † – достоверные различия между экспериментальными группами на сроке контроля $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между экспериментальными группами на сроке контроля при $p < 0,05$

Рисунок 3.6 - Изменения параметров частотной области ВСП после моделирования хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области: а – низкочастотный компонент (LF); б – высокочастотный компонент (HF); в – очень низкочастотный компонент (VLF); г – общая мощность (Total power); д – вагосимпатический индекс (LF/HF)

На четвертые сутки в 4-й группе был зафиксирован самый высокий средний VLF, а в 3-й группе он был значимо выше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). Еще через сутки первая и вторая группы между собой не отличались, но имели достоверно более низкие значения VLF, чем в 3-й и 4-й группах ($p < 0,05$), которые также между собой не различались. На 6-й день различий между группами выявлено не было (рис. 3.6.в).

Самая высокая *общая мощность*, согласно критерию Манн-Уитни, через сутки после операций была зафиксирована у крыс 2-й и 3-й групп, меньше – во 2-й группе ($p < 0,001$), а по сравнению с последней, еще ниже – в 1- и 3-й группами ($p < 0,001$). Однако, в 1-й группе общая мощность ВСР была значимо выше, чем в 3-й группе ($p < 0,05$). На второй день во 2-й группе Total power была значимо ниже, чем в 4-й и 5-й группах ($p < 0,01$), но выше, чем в 1-й и 3-й группах ($p < 0,001$). Через трое суток изменений практически не произошло, по сравнению со 2-ми сутками. Однако общая мощность в первой группе была значимо выше, чем 3-й группе ($p < 0,01$), а 4-я и 5-я группы отличались от 2-й группы при $p < 0,05$ (рис. 3.6г).

На четвертый день после моделирования хирургических вмешательств в ЧЛО у крыс 4-й группы сохранялась достоверно высокая общая мощность ВСР, по сравнению с остальными группами ($p < 0,001$). Первая группа имела значимо более низкие показатели Total power, по сравнению с 2-й, 3-й и 4-й группами ($p < 0,01$). В пятый постоперационный день было выявлено, что в 4-й группе этот показатель был достоверно выше, чем в 3-й и 5-й группах ($p < 0,05$), в которых он был также выше, но в сравнении с 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$). Через 6 дней самая высокая общая мощность наблюдалась у животных 5-й группы, по сравнению с остальными ($p < 0,001$). Третья и четвертая группы имели Total power значимо выше, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,01$). При этом данный показатель был значимо ниже у крыс 2-й группы, по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$) (рис. 3.6 г).

Вагосимпатический индекс. Согласно критерию Манн-Уитни, через день после операций самый высокий LF/HF наблюдался у животных 4-й группы, по сравнению с остальными ($p < 0,001$), а самый низкий – у крыс 5-й группы, по сравнению со 2-й, 3-й и 4-й группами ($p < 0,01$). Через 48 часов после моделирования

хирургических вмешательств наблюдалась аналогичная картина, однако наименьшие показатели вагосимпатического индекса были отмечены не только в 5-й группе, но и в 3-й ($p < 0,01$). На третий день самые высокие значения были выявлены уже в 1-й и 3-й группах, по сравнению с остальными, а наименьшие – во 2-й и 5-й ($p < 0,001$). В четвертый постоперационный день в 3-й группе наблюдались самый высокий средний вагосимпатический индекс, в сравнении с остальными группами ($p < 0,001$). На пятый и шестой дни было отмечено то же, но в первой и второй группах LF/HF был значимо выше, чем в 4-й и 5-й группах ($p < 0,001$) (рис. 3.6 д).

Результаты исследования представлены в таблице 3.1.

Таким образом, в результате анализа параметров частотной области variability сердечного ритма после моделирования хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области, наибольшая активность симпатического отдела вегетативной нервной системы наблюдалась в 5-й группе в период с 3-го по 5-й постоперационный дни. В этот же период отмечено преобладание парасимпатической нервной системы во 2, 4 и 5 группах, по сравнению с остальными.

Таблица 3.1 - Изменения параметров частотной области ВСП после проведения моделирования хирургических вмешательств в ЧЛО у биологических объектов ($P < 0,05$)

Параметр ВСП	Группы	Контрольные данные	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день
Низкочастотный компонент (LF) (mc^2)	1 группа	13,45±1,68	7,96±1,84	8,82±1,67	14,11±2,07	8,21±0,95	6,15±0,77	5,22±0,86
	2 группа		22,59±2,86	19,89±2,41	11,05±3,99	9,49±4,64	7,61±3,08	10,97±3,49
	3 группа		4,72±2,04	4,29±2,38	12,94±2,36	18,86±2,09	10,78±2,29	11,02±1,89
	4 группа		14,94±3,58	30,83±7,7	28,29±7,38	26,75±9,12	15,33±7,36	13,43±3,62
	5 группа		12,69±1,58	14,39±2,39	8,01±1,9	5,23±1,7	11,8±1,63	9,25±1,76
Высокочастотный компонент (HF) (mc^2)	1 группа	7,34±1,41	7,75±2,15	3,84±0,67	3,42±1,02	2,61±0,42	3,58±0,57	6,82±1,03
	2 группа		6,12±3,53	7,96±2,09	22,05±2,99	14,74±4,17	7,2±2,36	5,17±3,96
	3 группа		1,95±1,19	2,78±1,01	3,12±1,17	2,2±1,2	1,2±1,05	2,1±1,23
	4 группа		10,01±2,13	11,8±2,25	14,1±1,13	11,24±1,65	13,84±1,79	11,07±2,19
	5 группа		9,19±1,04	9,68±2,02	15,98±2,63	14,72±3,3	9,15±3,46	24,78±2,24
Очень низкочастотный компонент (VLF) (mc^2)	1 группа	13,68±1,88	10,47±1,31	13,63±1,53	20,54±1,91	11,51±1,95	11,02±1,37	10,82±1,4
	2 группа		44,64±4,22	25,95±8,82	11,07±3,37	10,08±7,55	9,28±3,94	8,88±4,17
	3 группа		9,26±1,33	14,42±3,14	16,74±4,95	19,21±4,33	16,11±3,67	13,95±2,41
	4 группа		49,55±4,19	38,6±6	37,55±5,83	38,62±5,69	18±3,5	14,49±3,95
	5 группа		28,77±2,66	18,72±1,82	16,44±2,33	16,32±3,98	14,4±4	16,73±3,25
Общая мощность (Total power) (mc^2)	1 группа	27,18±2,94	19,13±3,05	18,48±3,08	24,95±3,22	15,07±3,37	17,42±4,14	18,07±2,27
	2 группа		53,62±5,91	35,79±6,11	35,93±6,82	26,15±3,9	17,15±3,53	14,23±2,94
	3 группа		14,29±4,31	17,81±2,34	20,48±2,32	21,87±4,02	27,67±4,84	26,2±4,65
	4 группа		56,29±6,23	52,35±6,72	49,19±5,34	51,34±9,32	33,49±5,13	29,83±4,56
	5 группа		30,09±5,44	48,66±3,62	44,63±4,54	21,62±3,31	26,59±2,18	43,49±3,15
Вагосимпатический индекс (LF/HF)	1 группа	2,23±0,36	2,57±0,51	2,95±0,56	3,82±0,47	2,95±0,56	2,42±0,42	2,13±0,52
	2 группа		2,76±0,52	3,19±0,42	1,05±0,57	0,78±0,44	1,81±0,31	2,49±0,5
	3 группа		2,41±0,58	1,54±0,36	4,14±0,54	8,54±0,51	8,95±0,55	8,42±0,75
	4 группа		6,83±0,85	4,63±1,08	2,53±0,34	2,21±1,03	1,02±0,26	1,28±0,26
	5 группа		1,49±0,35	0,94±0,23	0,57±0,15	0,31±0,14	0,94±0,19	0,93±0,12

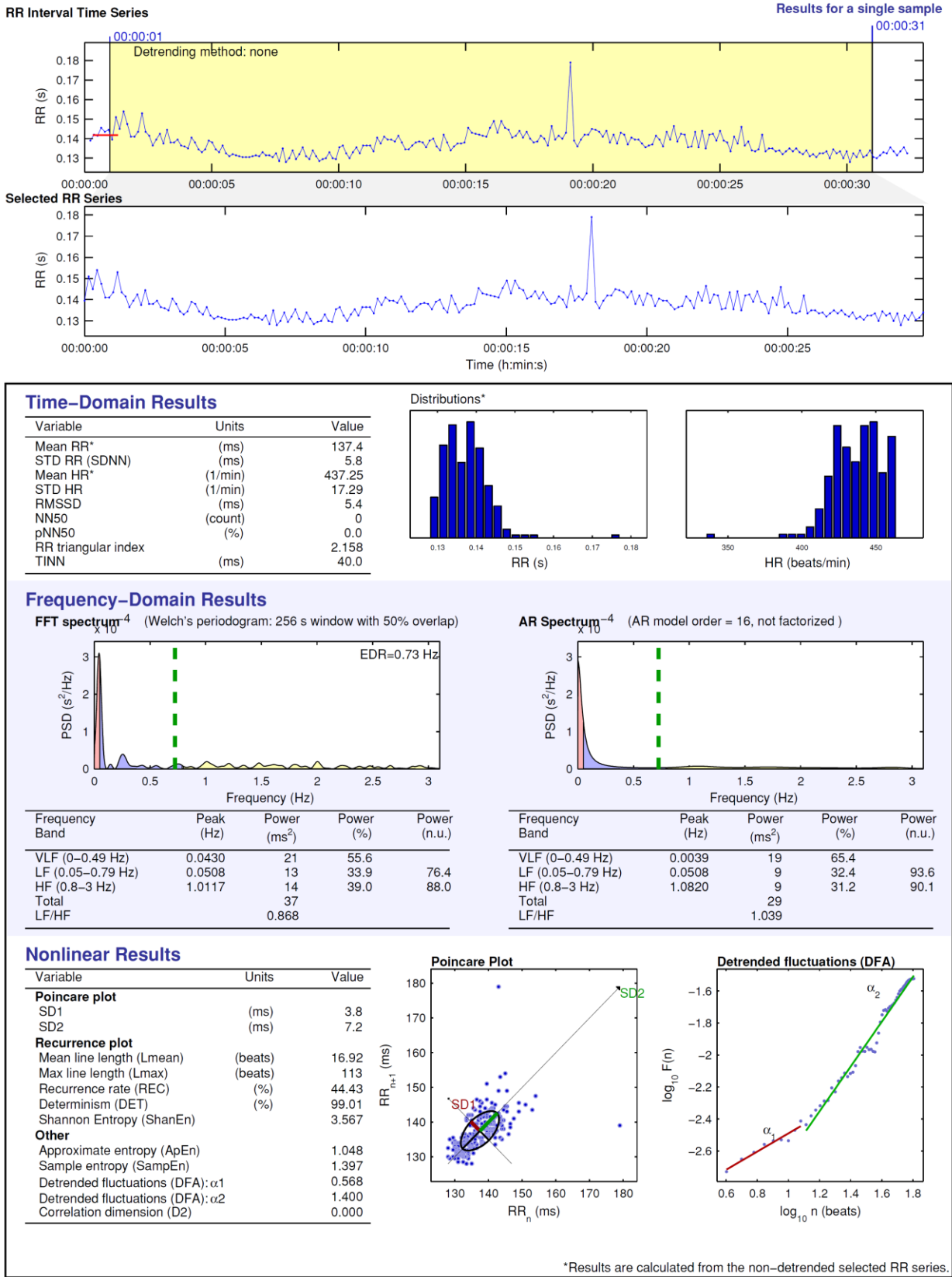


Рисунок 3.7 - Анализ в программе Kubios ВРС крысы на 5-й день после моделирования синус-лифтинга, осложненного гайморотомией

В 4 группе наблюдался самый длительный период напряжения регуляции гомеостаза и централизации нервной регуляции сердечной деятельности, то же наблюдалось и во 2 и 5 группах, но лишь в первые 24-48 часов после проведения моделирования операций. Это подтверждается изменениями общей мощности variability сердечного ритма.

По результатам анализа variability сердечного ритма, наиболее стрессогенными оказались моделирование имплантации в альвеолярный отросток, моделирование синус-лифтинга и моделирование синус-лифтинга, осложненного гайморотомией.

В эксперименте установлено, что моделирование имплантации в альвеолярный отросток, моделирование синус-лифтинга и моделирование синус-лифтинга, осложненного гайморотомией, у биологических объектов вызывают наибольшую активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (увеличение мощности низкочастотного компонента на 2-й послеоперационный день до $30,83 \pm 7,7$ мс² и $14,39 \pm 2,39$ мс², соответственно), более длительный период напряжения регуляции гомеостаза до 6-ти дней после операции и централизацию нервной регуляции сердечной деятельности, по сравнению с другими моделями хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области.

Глава 4. ОЦЕНКА СТРЕССОРНЫХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СИНУС-ЛИФТИНГА С ОДНОМОМЕНТНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ (результаты собственных клинических исследований)

Клиническая часть работы проводилась на кафедре стоматологии детского возраста и ортодонтии, кафедре нормальной физиологии МИ РУДН, в ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России и представляет собой исследования стрессовых реакций у пациентов при проведении одномоментного синус-лифтинга и дентальной имплантации.

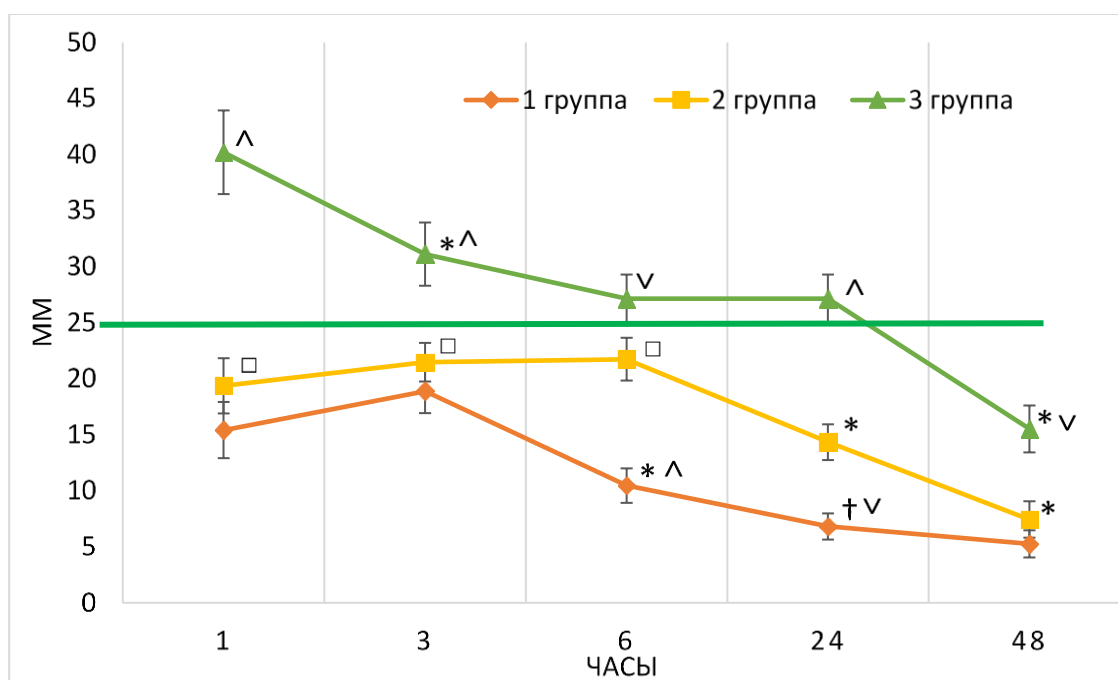
4.1.1. Оценка болевого синдрома.

Результаты цифровой рейтинговой шкалы

Всем 93 пациентам была проведена операция: закрытый синус-лифтинг с одномоментной дентальной имплантацией в боковом сегменте верхней челюсти по одному имплантату в области отсутствующего премоляра или моляра. Пациенты были распределены на равнозначные три группы, в зависимости от назначения нестероидного противовоспалительного препарата в послеоперационном периоде, у которых оценивали степень интенсивности острого постоперационного болевого синдрома по цифровой рейтинговой шкале и лицевой шкале боли (рис. 4.1-4.3). В 1-ой группе пациентов назначался эторикоксиб 60 мг (селективный ингибитором фермента ЦОГ-2). Во 2-ой группе – нимесулид 100 мг (селективный ингибитором фермента ЦОГ-2). В 3-ей группе – кеторол 10 мг (неселективный ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2).

Через час и три часа после хирургического вмешательства у пациентов 3 группы был отмечен наиболее сильный болевой синдром, по сравнению с пациентами остальных групп ($p < 0,001$). На данных сроках 1-ая и 2-ая группы значимо между собой не отличались. Через 6 часов у пациентов 2-й группы интенсивность боли была достоверно ниже, чем у пациентов 3-й группы ($p < 0,05$), но выше, чем у пациентов 1-й группы ($p < 0,01$). Через сутки после окончания

операции Пациенты 1-й группы практически не отмечали болевого синдрома, а боль у пациентов 2-й группы была ниже, чем, у пациентов 3-й группы ($p<0,001$). На данном сроке, согласно ЦРШ, пациенты из 2-й группы имели интенсивность боли достоверно выше, чем в 1-й группе ($p<0,01$). (рис. 4.1., табл. 4.1.). Через 48 часов у пациентов 1-й и 2-й групп боли не было, а пациенты 3-й группы отмечали слабую боль, показатели которой были выше, чем в первых двух группах ($p<0,01$).



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 $p<0,05$

Рисунок 4.1 - Оценка степени интенсивности острого постоперационного болевого синдрома боли по цифровой рейтинговой шкале после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

Интенсивность болевого синдрома в 1-й группе в первые три часа после операции была слабой и значимо снизилась после 6-го часа после операции и далее не повышалась ($p<0,001$). Во второй группе пациенты отмечали боль, как слабую и умеренную, вплоть до 6-го постоперационного часа, которая значимо уменьшалась на первые и вторые сутки после проведения хирургического вмешательства

($p < 0,001$) (рис. 4.1). Через час после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией пациенты 3-й группы испытывали боль средней силы, которая достоверно уменьшилась в период с 3-го по 24-й часы после операции ($p < 0,001$). Через 48 часов у пациенты этой группы было отмечено статистически значимое уменьшение бол, по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ($p < 0,001$).

Таблица 4.1 - Значения изменения динамики болевого синдрома по результатам оценки по ЦРШ (мм, СрЗн±ОшСр) на фоне приёма нестероидных противовоспалительных средств

Часы после операции	1	3	6	24	48
1 группа (эторикоксиб)	15,4±2,5	18,87±1,96	10,46±1,54	6,81±1,17	5,25±1,21
2 группа (нимесулид)	19,36±2,46	21,46±1,72	21,73±1,9	14,33±1,59	7,43±1,63
3 группа (кеторол)	40,19±3,72	31,09±2,82	27,12±2,16	27,12±2,16	15,51±2,1

Диагностика болевого синдрома после проведения синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией с помощью цифровой рейтинговой шкалы может быть точной лишь при выраженной интенсивности боли (выше 31,09±2,82 мм по цифровой рейтинговой шкале).

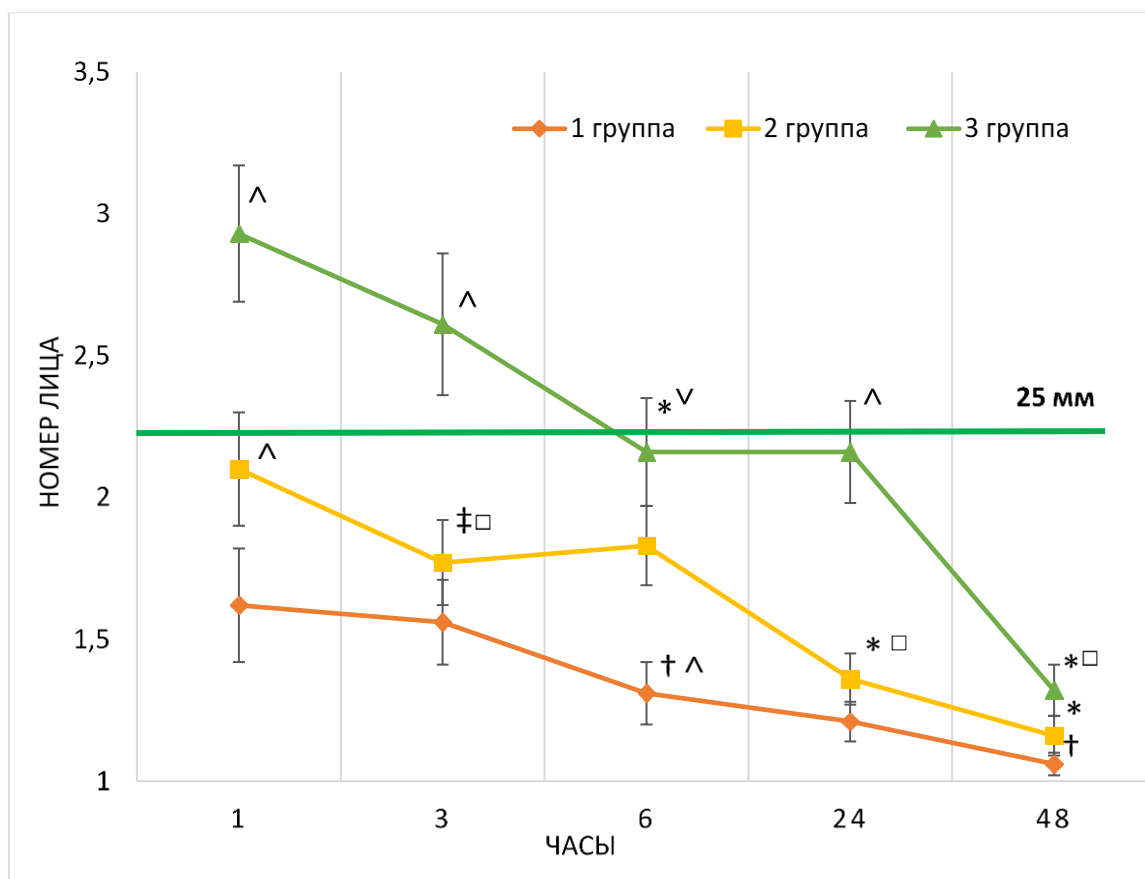
Наилучшие результаты изменения болевого синдрома после хирургического вмешательства были получены в 1-ой и 2-ой группах пациентов через 1 час и 3 часа после операции. Через 6 часов и 24 часа наилучшие результаты уменьшения болевого синдрома были в 1-ой группе на фоне приёма эторикоксиба ($p \leq 0,01$). Через 48 часов в 1-ой и 2-ой группах результаты достоверно отличались от данных 3-ей группы пациентов.

4.1.2. Результаты лицевой шкалы боли

Через час и три часа после проведения закрытого синус-лифтинга и одномоментной дентальной имплантации у пациентов 3-й группы интенсивность боли, отмеченная согласно ЛШБ, была достоверно выше, чем у пациентов 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$). При этом пациенты 1-й группы, по сравнению с пациентами 2-й группы, отметили значимо меньшую интенсивность боли и через час ($p < 0,001$), и через 3 часа после хирургического вмешательства ($p < 0,05$). Через 6 часов после операции во второй группе болевой синдром, согласно ЛШБ, был значимо ниже, по сравнению с 3-й группой ($p < 0,01$), но выше, по сравнению с 1-й группой ($p < 0,001$). Через сутки после операции у пациентов 2-й группы боль была достоверно ниже, чем у пациентов 3-й группы ($p < 0,001$), но выше, чем у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$) (рис. 4.2, табл. 4.2).

Учитывая, что в данном случае болевой синдром оценивался в лицах, а каждому лицу при статистической обработке присваивался порядковый номер, то разница между 1-й и 2-й группой на данном сроке оценки боли является незначимой. То же можно отметить и по отношению к различиям между группами через 2 суток после проведения операции (рис. 4.2, табл. 4.2).

Сравнение интенсивности боли, выраженной по лицевой шкале, внутри групп было следующим. Пациенты из группы эторикоксиба (1-ая группа), боли практически не испытывали на протяжении всего периода ее оценки. Пациенты из группы нимесулида (2-ая группа) оценили болевые ощущения как слабые, а далее – их отсутствие. У пациентов из группы кеторола (3-я группа) болевые ощущения колебались между слабыми и умеренными через 1 час после операции, а к 6-му часу они значимо снизились, по сравнению с предыдущим периодом ($p < 0,001$), и боли пациенты практически не ощущали, либо она была слабой.



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 $p < 0,05$

Рисунок 4.2 - Степень интенсивности острого постоперационного болевого синдрома, согласно результатам оценки боли по лицевой шкале боли, после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

Таблица 4.2 - Значения изменения динамики болевого синдрома по результатам оценки по ЛШБ (№ лица, СрЗн±ОшСр)

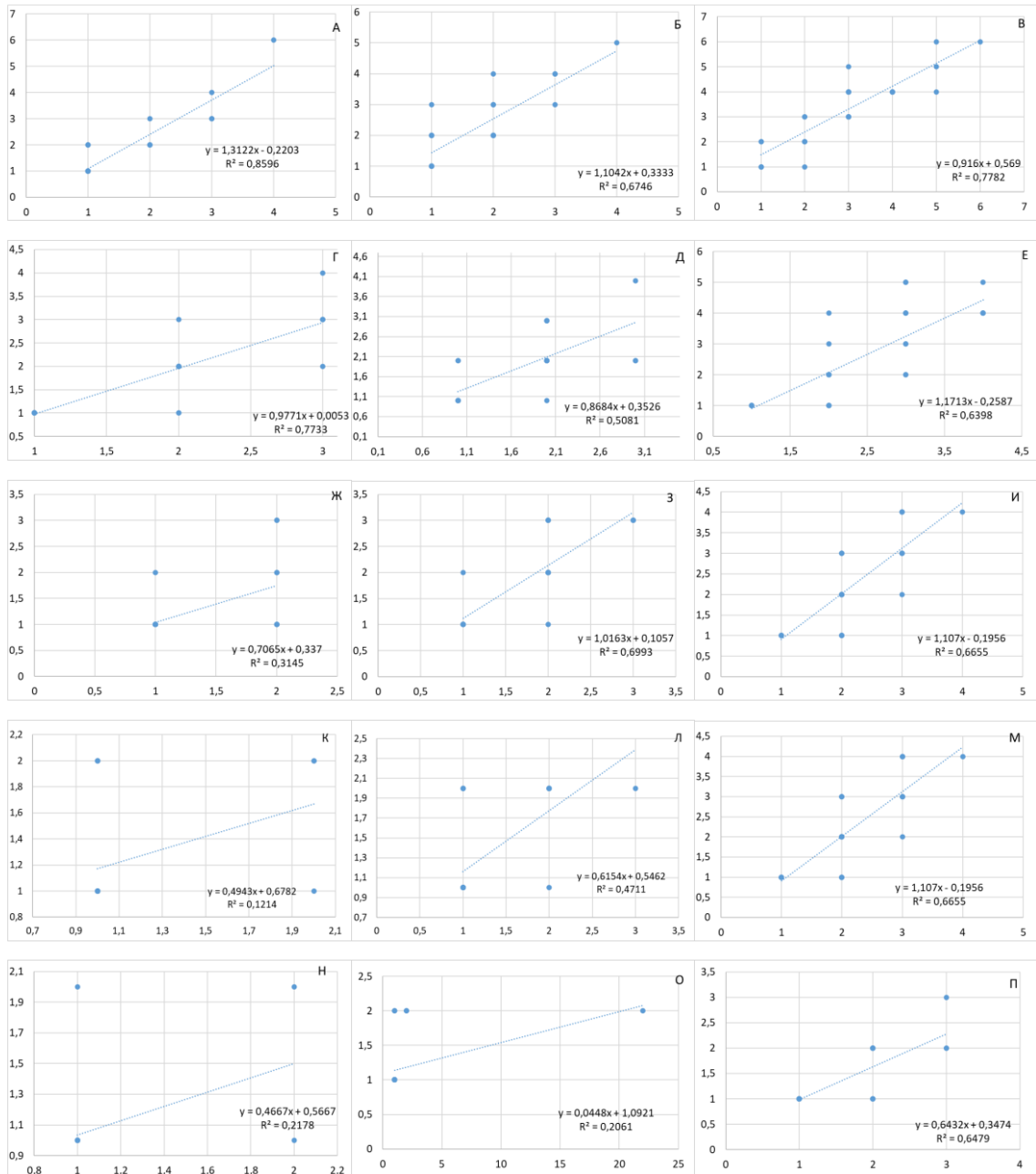
Часы после операции	1	3	6	24	48
1 группа (эторикокиб)	1,62±0,2	1,56±0,15	1,31±0,11	1,21±0,07	1,06±0,04
2 группа (нимесулид)	2,1±0,2	1,77±0,15	1,83±0,14	1,36±0,09	1,16±0,07
3 группа (кеторол)	2,93±0,24	2,61±0,25	2,16±0,19	2,16±0,18	1,32±0,09

Лицевая шкала оценки боли, по сравнению с цифровой рейтинговой шкалой, является менее объективной и, в большей степени отражает психоэмоциональное отношение пациентов к испытываемой боли.

4.1.3. Сравнение оценки эффективности ЦРШ и ЛШБ в оценке болевого синдрома у пациентов

Анализ ранговой корреляции по Спирмену между данными результаты оценки острого постоперационного болевого синдрома у пациентов с применением различных препаратов НПВП после проведения синус-лифтинга с одномоментной имплантацией показал, что чем выше интенсивность испытываемой боли, тем выше корреляция между данными цифровой рейтинговой шкалы и лицевой шкалой боли (рис. 4.3). Так, интересно отметить, что со снижением интенсивности болевого синдрома во всех группах снижался и R^2 . К примеру, это было отмечено в первой группе через 6 часов после окончания хирургических манипуляций (рис. 4.3 ж, табл. 4.3).

Таким образом, можно предположить, что лицевая шкала оценки боли, по сравнению с цифровой рейтинговой шкалой, является менее объективной и, вероятно, в большей степени отражает психоэмоциональное отношение пациентов к испытываемой боли.



Примечание: А, б, в – болевой синдром через 1 час после хирургического вмешательства, г, д, е – болевой синдром через 3 часа после хирургического вмешательства, ж, з, и – болевой синдром через 6 часов после хирургического вмешательства, к, л, м – болевой синдром через 24 часа после хирургического вмешательства, н, о, п – болевой синдром через 48 часов после хирургического вмешательства. А, г, ж, к, н – ранговая корреляция по Спирмену в 1-й группе, б, д, з, л о – ранговая корреляция по Спирмену во 2-й группе, в, е, и, м, п– ранговая корреляция по Спирмену в 3-й группе

Рисунок 4.3 - Ранговая корреляция по Спирмену между результатами оценки болевого синдрома по ЦРШ и ЛШБ

Таблица 4.3 - Значения R^2 при проведении ранговой корреляции по Спирмену

Время после операции	1 группа (эторикоксиб)	2 группа (нимесулид)	3 группа (кеторол)
1 час	0,86	0,67	0,78
3 часа	0,77	0,51	0,64
6 часов	0,31	0,7	0,67
24 часа	0,12	0,47	0,67
48 часов	0,22	0,21	0,65

Анализ ранговой корреляции по Спирмену между данными результатов оценки острого постоперационного болевого синдрома у пациентов с применением различных препаратов НПВП после проведения синус-лифтинга с одномоментной имплантацией показал, что чем выше интенсивность испытываемой боли, тем выше ранговая корреляция между данными цифровой рейтинговой шкалы и лицевой шкалой боли.

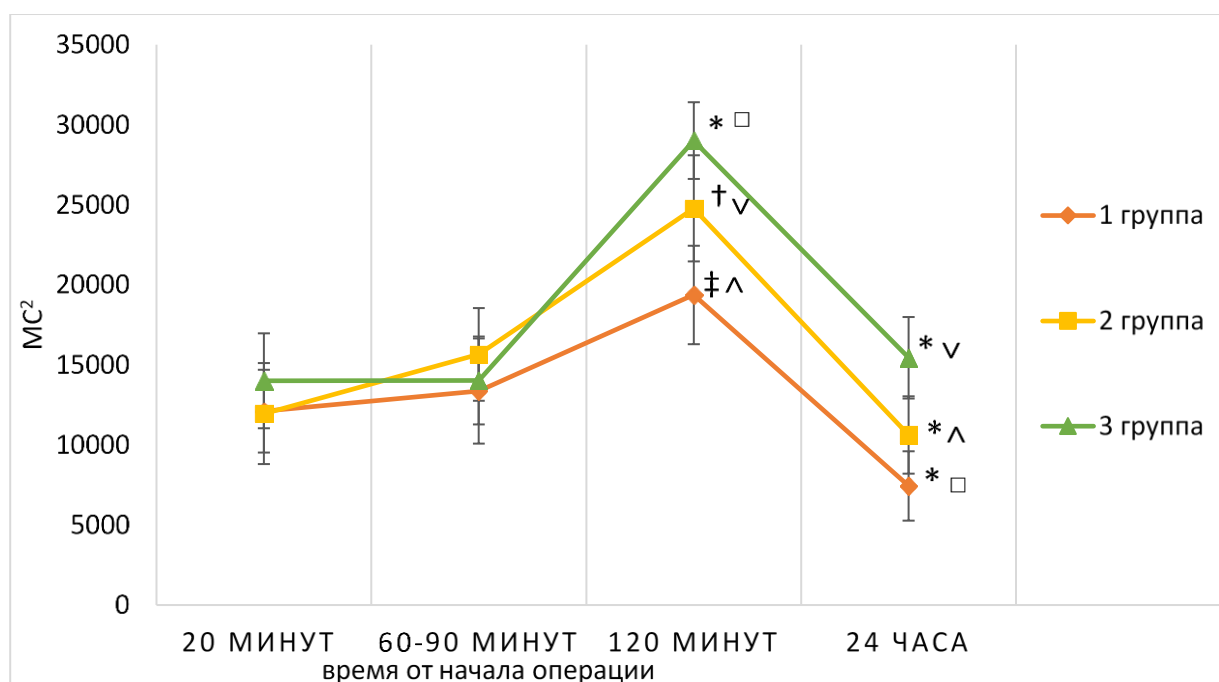
4.2. Изменения вариабельности сердечного ритма

4.2.1. Динамика изменений общей мощности

До операции и во время нее общая мощность ВСР между группами и между указанными сроками достоверно не отличалась. В 1-й группе общая мощность значительно увеличилась через 20 минут после окончания хирургического вмешательства ($p < 0,05$), а через сутки она достоверно снизилась ($p < 0,001$).

Во второй группе она также увеличилась по окончании манипуляций ($p < 0,01$), а через сутки значительно уменьшилась, по сравнению с предыдущим сроком ее оценки ($p < 0,001$). В третьей группе была отмечена та же картина – рост общей мощности после проведения хирургической манипуляции ($p < 0,001$) и ее статистически значимое снижение через 24 часа ($p < 0,001$).

При этом была выявлена разница между группами. Так, после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной имплантацией во второй группе общая мощность была достоверно выше, чем в первой группе ($p < 0,01$), но ниже, чем в третьей группе ($p < 0,05$). У первой группы общая мощность на данном этапе наблюдения пациентов была значимо ниже, по сравнению с 3-й группой ($p < 0,001$). Через сутки после окончания операции была отмечена аналогичная разница между группами (рис. 4.4, табл. 4.4).



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 $p < 0,01$

Рисунок 4.4 - Изменения общей мощности при использовании НПВП различных групп после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

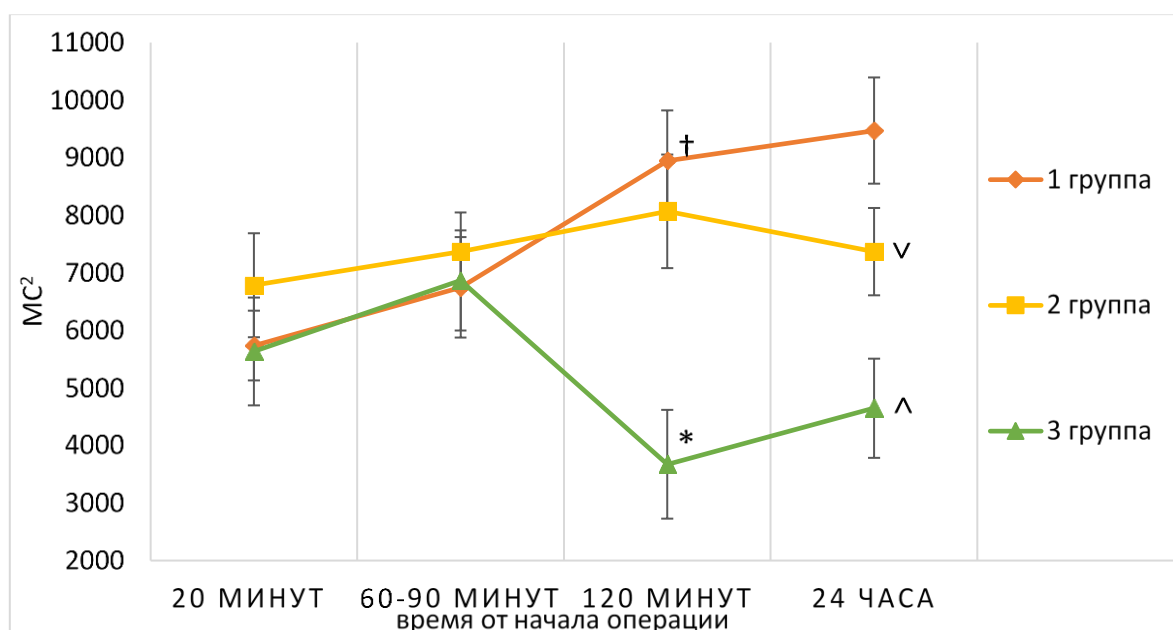
Таблица 4.4 - Значения общей мощности после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

Время после операции	1 группа (мс ²)	2 группа (мс ²)	3 группа (мс ²)
20 мин	12106±2593	11953±3160	14001±2967
60-90 минут	13368±3280	15653±2891	14021±2743
120 минут	19368±3082	24771±3315	20617±2415
24 часа	7431±2163	10617±2415	15441±2543

4.2.2. Динамика изменений ультранизкочастотного компонента ВСР

ULF до операции и во время нее достоверно не отличалась между группами и между указанными сроками. Через 20 минут после окончания хирургического вмешательства в 3-й группе ULF значимо уменьшился ($p < 0,001$) и остался прежним на протяжении последующих суток. В первой группе ULF значимо увеличился, по сравнению с моментом хирургического вмешательства ($p < 0,01$), а через сутки изменений не произошло.

Во второй группе этот показатель на всем протяжении не имел динамики. Через 120 минут после начала мониторинга ЭКГ ULF был значимо ниже у пациентов 3-й группы, по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп, между которыми не было выявлено отличий на данном сроке. Через сутки во 2-й группе ULF был достоверно ниже, чем в первой группе, и выше, чем в 3-й группе ($p < 0,01$), а в третьей группе – ниже, чем в первой ($p < 0,001$) (рис.4.5, табл. 4.5).



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 $p < 0,01$

Рисунок 4.5 - Изменения ULF при использовании НПВП различных групп после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

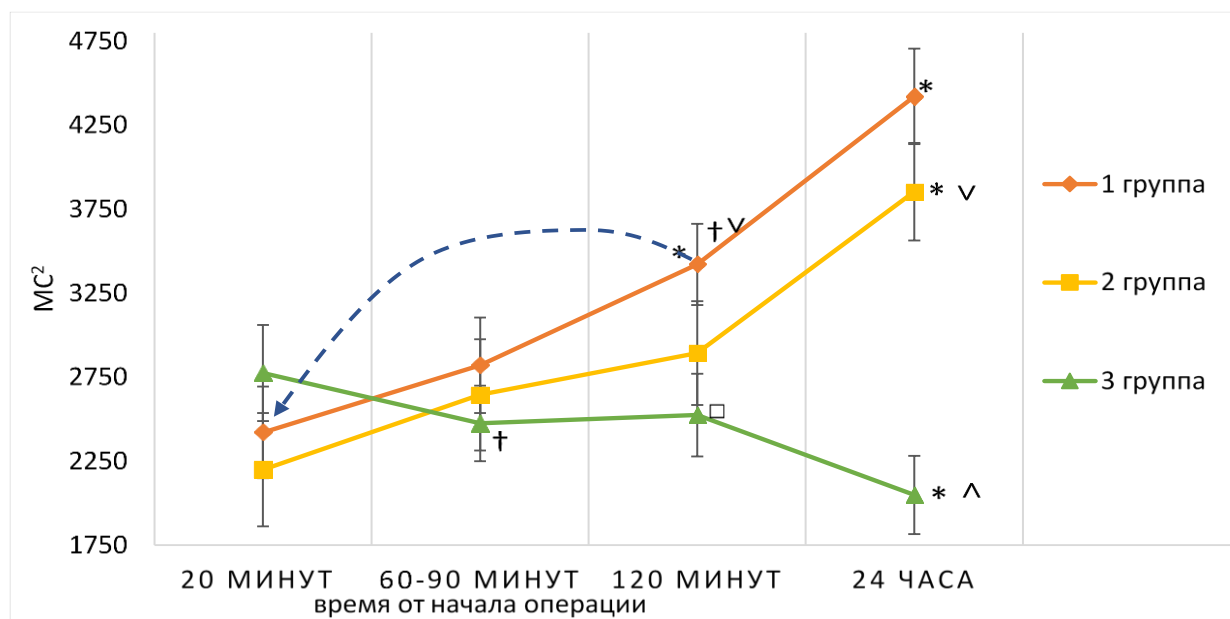
Таблица 4.5 - Значения ULF после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

Время после операции	1 группа (мс²)	2 группа (мс²)	3 группа (мс²)
20 мин	5736±605	6784±901	5633±937
60-90 минут	6747±874	7368±681	6867±871
120 минут	8947±873	8068±987	3673±944
24 часа	9471±921	7368±757	4649±862

4.2.3. Динамика изменений очень низкочастотного компонента ВСР

VLF до начала операции между группами не отличался. У пациентов 3-й группы, по сравнению с дооперационными показателями, он значительно снизился и оставался таковым еще в течение часа ($p < 0,01$), но через сутки продолжил значительно снижаться ($p < 0,001$).

Очень низкочастотный компонент ВСР у пациентов 2-й групп в день операции не имел статистически значимой динамики, в отличие от 1-го постоперационного дня. Когда он значительно увеличился, по сравнению со временем окончания хирургического вмешательства ($p < 0,001$). В первой группе было отмечено его значимое повышение уже сразу и после окончания операции ($p < 0,01$), и через сутки ($p < 0,001$). При этом также было зафиксировано повышение VLF после операции, по сравнению с данными до нее ($p < 0,001$).



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 $p < 0,05$

Рисунок 4.6 - Изменения VLF при использовании НПВП различных групп после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

Между группами достоверные отличия этого показателя были отмечены лишь после окончания синус-лифтинга. Так VLF был выше у пациентов первой группы, по сравнению с пациентами 2-й и 3-й ($p < 0,001$) групп. Пациенты 3-й группы имели на указанном сроке показатели очень низкочастотного компонента значительно ниже, чем у пациентов 2-й группы ($p < 0,05$). Через сутки после операции во 2-й группе значения этого показателя были достоверно выше, чем в 3-й группе ($p < 0,001$), но ниже, чем в 1-й ($p < 0,01$) (рис.4.6, табл. 4.6).

Таблица 4.6 - Значения VLF после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

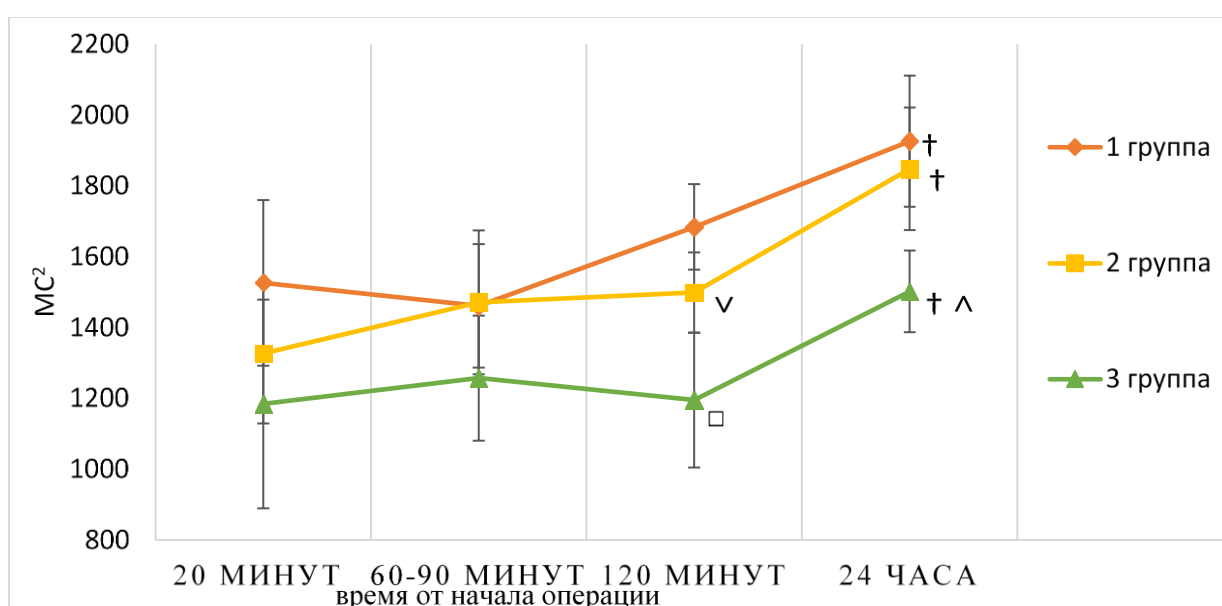
Время после операции	1 группа (мс ²)	2 группа (мс ²)	3 группа (мс ²)
20 мин	2421±273	2199±338	2775±286
60-90 минут	2821±284	2645±331	2475±225
120 минут	3421±242	2893±309	2524±246
24 часа	4421±284	3854±291	2048±233

4.2.4. Динамика изменений низкочастотного компонента ВСР

Значения низкочастотного компонента имели меньшее количество отличий, чем выше описанные показатели ВСР. Так, до, во время и сразу после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной имплантацией не было выявлено статистически значимых отличий ни между оцениваемыми сроками, ни между группами.

Таблица 4.7 - Значения LF после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

Время после операции	1 группа (мс ²)	2 группа (мс ²)	3 группа (мс ²)
20 мин	1526±234	1327±198	1184±295
60-90 минут	1461±174	1471±203	1257±177
120 минут	1684±121	1499±113	1195±190
24 часа	1926±185	1848±173	1502±115



Примечание: † – 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 $p < 0,05$

Рисунок 4.7 - Изменения LF при использовании НПВП различных групп после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

Но необходимо отметить, что после окончания хирургических манипуляций во второй группе LF был значимо ниже, чем в 1- группе ($p < 0,05$), и выше, чем в 3-й группе ($p < 0,01$). Через сутки после проведения операции LF во всех группах

достоверно вырос ($p < 0,01$), но в 3-й группе он был достоверно ниже, чем в остальных группах ($p < 0,001$) (рис. 4.7, табл. 4.7).

4.2.5. Динамика изменений высокочастотного компонента ВСР

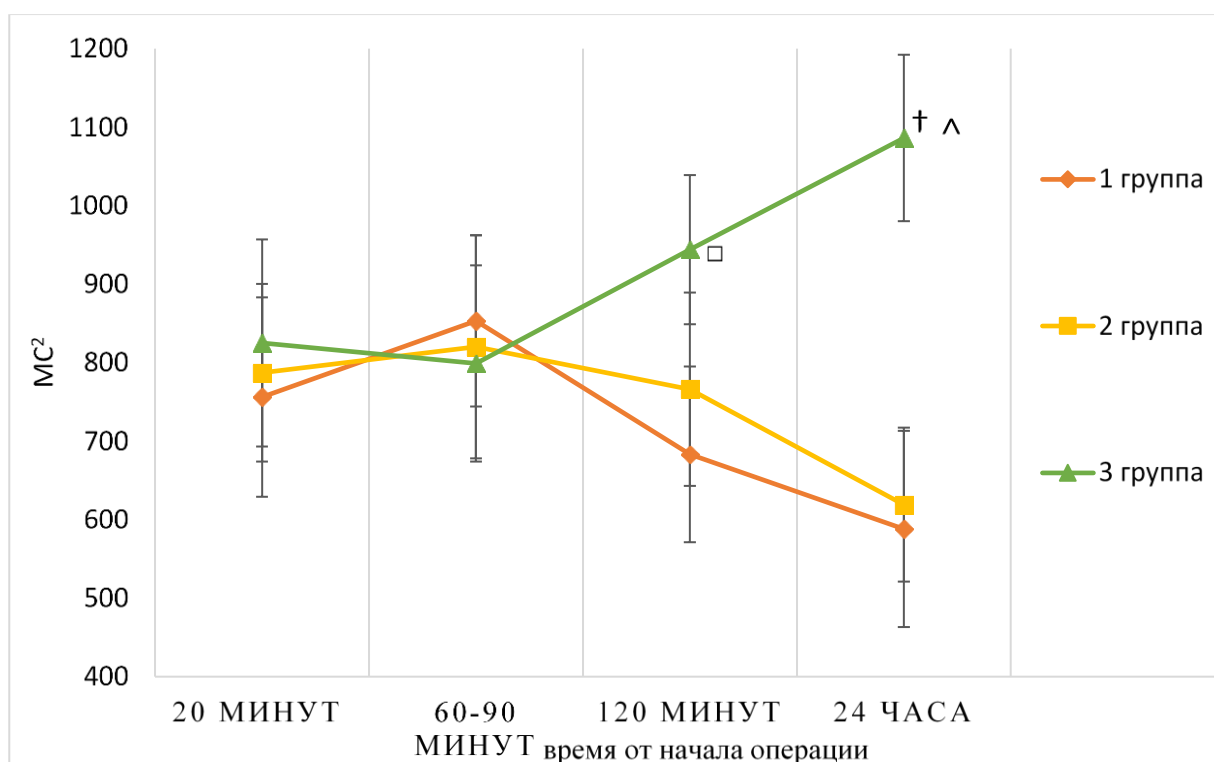
У пациентов 1-й и 2-й групп HF значимо не изменялся и не имел достоверных различий между группами на всех сроках его оценки. В 3-й группе по окончании операции он достоверно вырос, по сравнению с интраоперационными значениями ($p < 0,05$), и по сравнению с остальными группами ($p < 0,05$). Через сутки HF продолжил свой рост ($p < 0,01$), по сравнению с предыдущим отрезком, а также по сравнению с 1-й и 2-й группами ($p < 0,001$) (рис. 4.8, табл. 4.8).

Таблица 4.8 - Значения HF после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

Время после операции	1 группа (мс ²)	2 группа (мс ²)	3 группа (мс ²)
20 мин	756±127	787±113	825±132
60-90 минут	853±109	820±142	799±125
120 минут	683±112	766±123	944±95
24 часа	588±125	619±98	1086±106

4.2.6. Динамика изменений вагосимпатического индекса

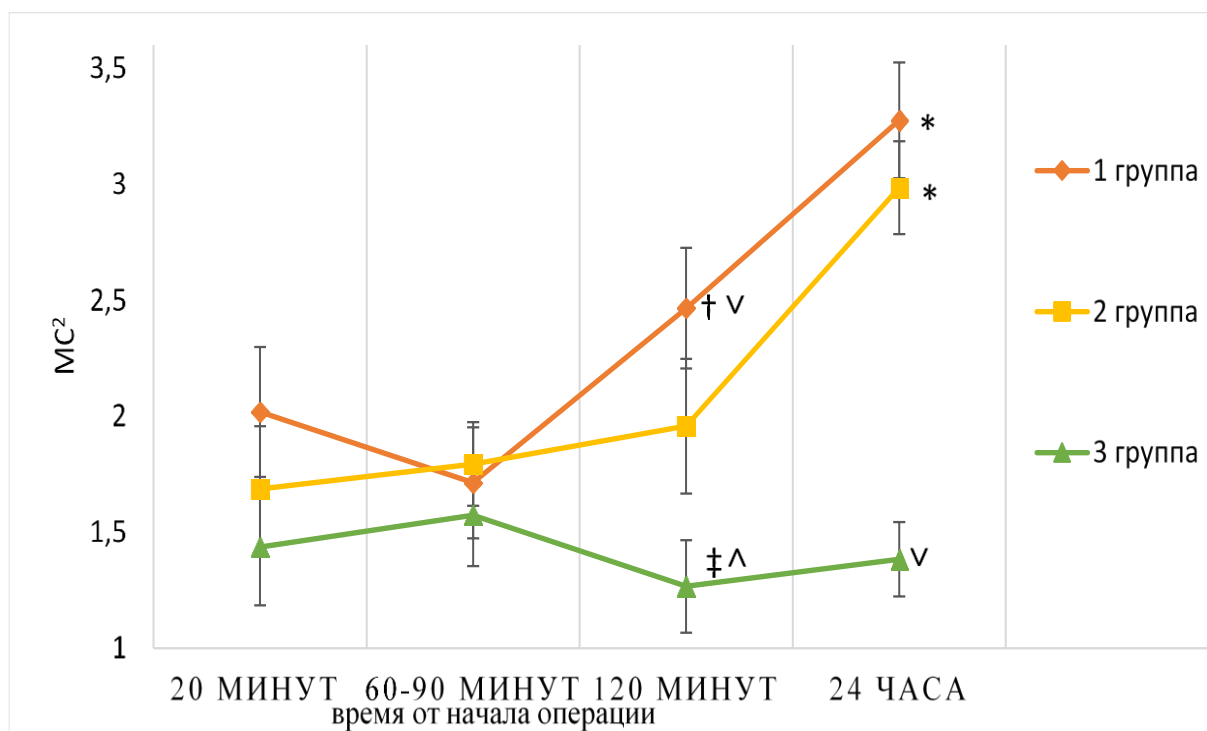
Вагосимпатический индекс имел следующую тенденцию изменения в группах. В 3-й группе отношение LF/HF, по сравнению с предыдущими сроками оценки ВСР, начало свое снижение ($p < 0,05$) после операции и через сутки достоверно не изменилось.



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 $p < 0,05$

Рисунок 4.8 - Изменения НФ при использовании НПВП различных групп после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

У пациентов 2-й группы вагосимпатический индекс не изменялся на протяжении всего операционного дня и лишь через 24 часа после проведения хирургического вмешательства значительно увеличился ($p < 0,001$). В 1-й группе наблюдались схожие изменения, как и во 2-й группе, но повышение вагосимпатического индекса началось уже сразу после операции ($p < 0,01$) и продолжилось через сутки ($p < 0,001$).



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 $p < 0,01$

Рисунок 4.9 - Изменения вагосимпатического индекса при использовании НПВП различных групп после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

Межгрупповое сравнение показало, что до и во время операции никаких различий выявлено не было. После операции во 2-й группе отношение LF/HF было значимо ниже, чем в первой группе ($p < 0,01$), и выше, чем в 3-й ($p < 0,001$), которая имела этот показатель значимо ниже, чем пациенты 1-й группы ($p < 0,001$) (рис. 4.9, табл. 4.10).

Таблица 4.9 - Значения вагосимпатического индекса после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

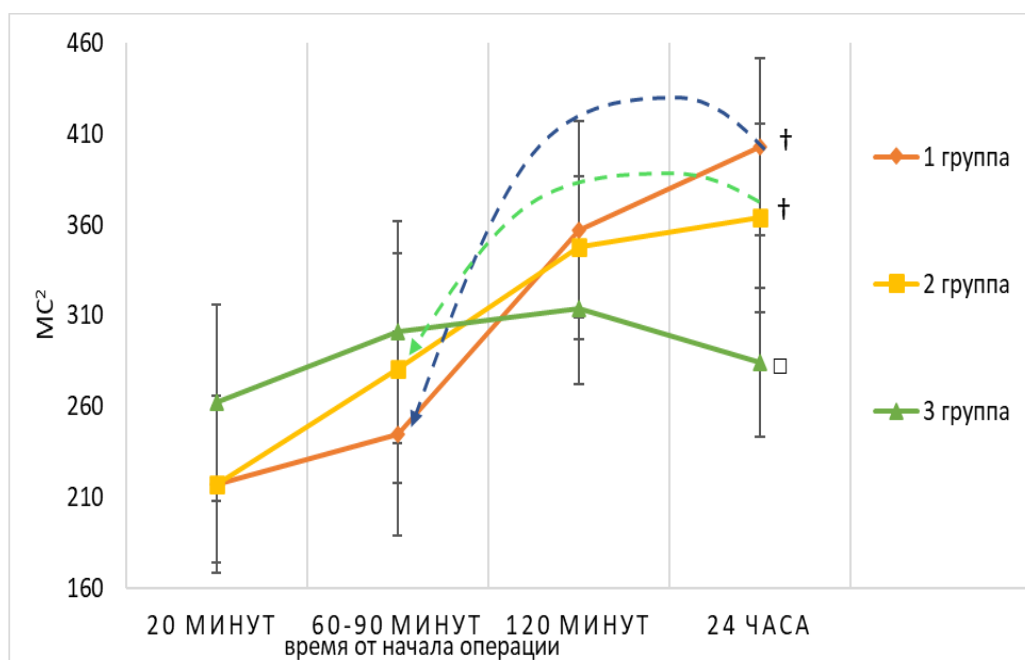
Время после операции	1 группа (мс ²)	2 группа (мс ²)	3 группа (мс ²)
20 мин	2,02±0,28	1,68±0,27	1,43±0,25
60-90 минут	1,71±0,24	1,79±0,18	1,57±0,22
120 минут	2,46±0,26	1,95±0,29	1,26±0,2
24 часа	3,27±0,25	2,98±0,2	1,38±0,16

4.2.7. Динамика изменений очень высокочастотного компонента ВСР

VHF до и во время операции между группами не различались. Также не было выявлено и достоверного отличия между этими сроками внутри групп. Очень высокочастотный компонент в 1-й и 2-й группах был достоверно выше через 24 часа после окончания проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной имплантацией, по сравнению с моментом проведения хирургического вмешательства ($p < 0,01$).

Таблица 4.10 - Значения VHF после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

Время после операции	1 группа (мс ²)	2 группа (мс ²)	3 группа (мс ²)
20 мин	217±49	217±43	262±54
60-90 минут	245±56	281±63	301±61
120 минут	357±60	348±39	314±42
24 часа	403±49	364±52	284±41



Примечание: † – достоверные различия между сроками оценки боли внутри группы при $p < 0,01$;
 ‡ – достоверные различия между группами на каждом сроке оценки интенсивности боли при $p < 0,05$ (см. пояснения в тексте)

Рисунок 4.10 - Изменения VNF при использовании НПВП различных групп после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

В 3-й группе динамики значений этого показателя выявлено не было. Через сутки после проведения операции пациенты 1-й группы имели значимо более высокие значения очень высокочастотного компонента, по сравнению с пациентами 3-й группы ($p < 0,05$) (рис. 4.10 б, табл. 4.10).

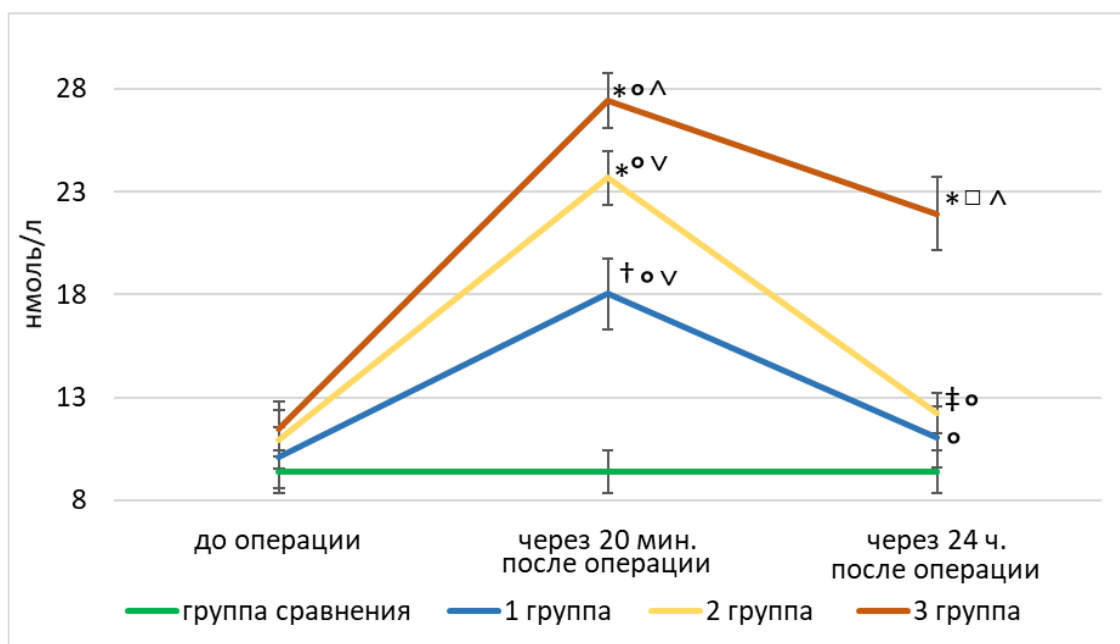
4.3. Изменения концентрации кортизола в ротовой жидкости

4.3.1. Внутригрупповая динамика изменений кортизола в ротовой жидкости

Во всех трех группах через 20 минут после окончания уровень кортизола достоверно увеличился, по сравнению с дооперационными показателями ($p < 0,001$). Но через сутки его количество в ротовой жидкости начало уменьшаться, но с различной скоростью в различных группах. Так, в 3-й группе он снизился ($p < 0,01$) меньше, чем в 1-й и во 2-й группах ($p < 0,001$), по сравнению с днем операции (рис. 4.11, табл. 4.11).

Таблица 4.11 - 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.
		после операции	
группа сравнения	9,37±1,03	9,37±1,03	9,37±1,03
1 группа (эторикоксиб)	10,07±1,47	18,04±1,73	11,07±1,48
2 группа (нимесулид)	10,94±1,43	23,67±1,29	12,24±0,99
3 группа (кеторол)	11,47±1,33	27,43±1,34	21,92±1,79



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 $p < 0,01$

Рисунок 4.11 - Изменения концентрации кортизола в ротовой жидкости у пациентов до и после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

4.3.2. Сравнение изменений кортизола в ротовой жидкости между группами

По сравнению с группой здоровых людей, у пациентов всех трех групп до операции концентрация кортизола в ротовой жидкости значимо не отличалась. Через 20 минут после синус-лифтинга и одномоментной дентальной имплантации количество кортизола в ротовой жидкости у 1-й группы пациентов было достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$). Пациенты, которые принимали нимесулид и кеторол имели также более высокие значения кортизола, чем здоровые люди ($p < 0,001$). Через сутки после операции группа сравнения и

пациенты из группы эторикоксиба значительно не отличались, но во 2-й ($p < 0,05$) и 3-й группах ($p < 0,001$) его концентрация была значительно выше (рис. 4.11, табл. 4.11).

Концентрация кортизола через 20 минут после хирургического вмешательства во 2-й группе был значительно выше, чем в 1-й группе, но ниже, чем в 3-й группе ($p < 0,01$). В группе эторикоксиба концентрация кортизола в ротовой жидкости была достоверно ниже, чем в группе кеторола ($p < 0,001$).

Через сутки после окончания проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной имплантацией самый высокий уровень кортизола был зафиксирован у пациентов 3-й группы, по сравнению с пациентами остальных групп ($p < 0,001$). При этом 1-ая и 2-ая группы между собой значительно не отличались (рис. 4.11, табл. 4.11).

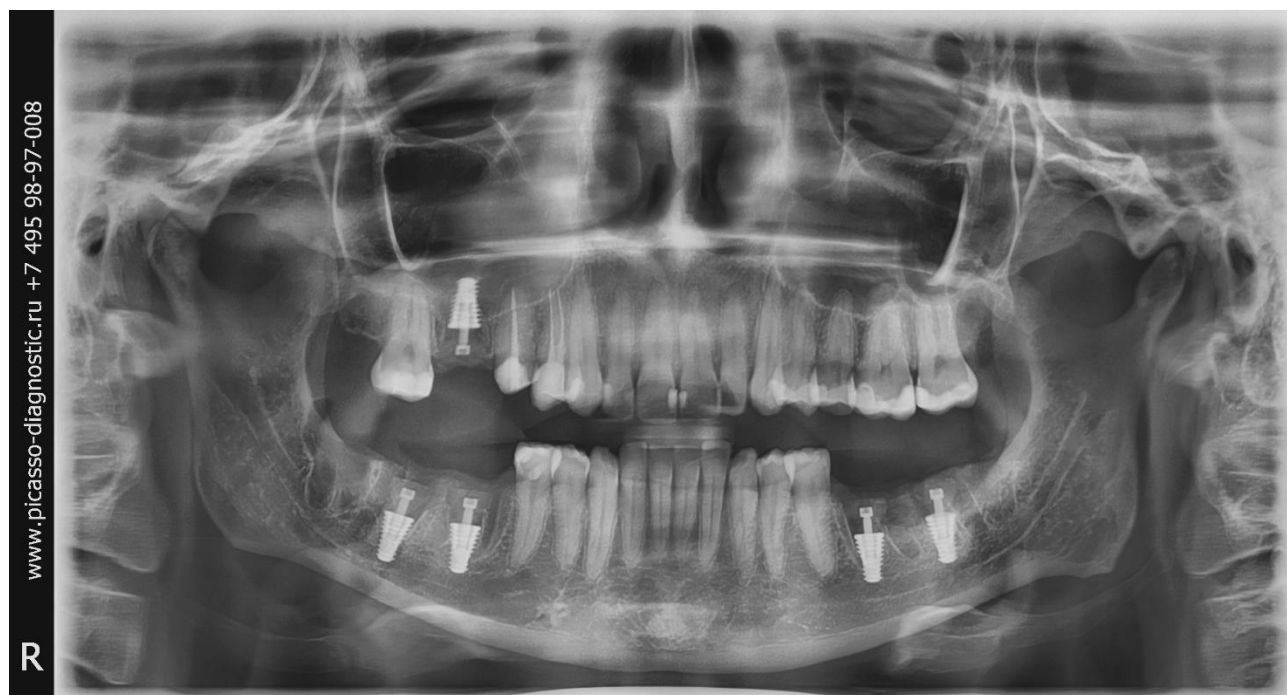


Рисунок 4.12 - ОПТГ пациента после проведения операции синус-лифтинг с одномоментной дентальной имплантацией в области 1.6 зуба системой Alfa Bio

Тес

Таким образом, в результате проведенного анализа интенсивности послеоперационного болевого синдрома, оценки вариабельности сердечного ритма

и концентрации кортизола в слюне, очевидно, что использование селективных блокаторов ЦОГ-2 из группы коксибов, по сравнению с неселективными блокаторами циклооксигеназ и блокаторами преимущественно ЦОГ-2, снижает интенсивность стрессорных реакций и улучшает постоперационное течение пациентов, перенесших синус-лифтинг с одномоментной дентальной имплантацией (рис. 4.12). Диагностика болевого синдрома в данных условиях с помощью цифровой рейтинговой шкалы и лицевой шкалы боли может быть точной лишь при выраженной его интенсивности.

Глава 5. ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СТРЕССОВЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СИНУС-ЛИФТИНГА И ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

(обсуждение полученных результатов)

5.1 Значение материала и вида имплантата в местной реакции тканей на него

В настоящей работе мы сравнивали развитие стрессорной реакции после проведения операции синус-лифтинга с одномоментной имплантацией на системах Alfa-Bio Tec (Израиль) и IRIS (Россия). Установка имплантатов системы Alfa-Bio Tec проводилась у 50 пациентов в 2019-2022 гг. Затем в последующие годы с связи с тенденцией импортозамещения мы перешли на систему имплантатов IRIS (43 пациента). Нами не отмечено различий в сроках остеоинтеграции между этими системами, которые на верхней челюсти, в среднем, составили $5,5 \pm 0,22$ месяца ($p \leq 0,01$).

Зубные имплантаты – это устройства, широко используемые в повседневной стоматологической практике. Высокий уровень успеха при различных показаниях и протоколах (89–100%) облегчил включение их в планы лечения пациентов, нуждающихся в замещении отсутствующих зубов. Оральная имплантология должна удовлетворять потребностям пациентов и врачей в отношении как функциональных, так и комфортных и эстетических аспектов (Lindquist L.W. et al., 1988; Nevins M. et al., 1993; Fugazzotto P.A. et al., 1993; Lang N.P. et al., 2012; Oliveira H. et al., 2020).

После введения имплантатов в кость, происходит взаимодействие между поверхностью имплантата и окружающей его костью, заканчивающееся так называемой остеоинтеграцией. Остеоинтеграция определяется как прямая и структурная связь между живой и мёртвой костью и поверхностью имплантата, подвергающейся функциональной нагрузке (Branemark P.I., et al., 1977). Для достижения остеоинтеграции существует несколько требований: биосовместимый

материал, удовлетворительный макродизайн, соответствующая поверхность, правильная хирургическая техника и адекватная нагрузка на имплантат (Adell, R. et al., 1981; Johansson, C. et al., 1987). В настоящее время особое значение во время дентальной имплантации уделяется биосовместимости (Pagano S. et al., 2019).

Остеоинтеграция обуславливается биомеханическими стимулами, которые непосредственно влияют на контакт кости с имплантатом. Области имплантата, соприкасающиеся с костью, отвечают за распределение нагрузки. Конструкция зубных имплантатов преследует две цели: способствовать правильной первичной стабилизации, поскольку остеоинтеграция основана на достаточной механической стабильности и благоприятной биологической среде, и способствовать правильной передаче нагрузок на ткани, окружающие имплантат, когда вторичная или биологическая стабильность будет достигнута после остеоинтеграции (Marcian P. et al., 2014; Marcian P. et al., 2018).

Среда, окружающая имплантат, который устанавливается немедленно после удаления зуба, отличается от той, которая существует вокруг «отложенного» имплантата — например, того, который помещается в остеотомированный участок альвеолярного отростка верхней челюсти, подготовленный в уже зажившем месте удаления зуба. С биологической точки зрения первая среда вокруг имплантата содержит остатки удаленной периодонтальной связки, тогда как вторая этих остатков лишена (Pei X. et al., 2017; Yuan X. et al., 2018). Эти остатки периодонтальной связки важны, потому что, по крайней мере, в здоровом состоянии, они непосредственно вносят свой вклад в клеточный пул для остеоинтеграции вокруг имплантата (Pei X. et al. 2017). С механической точки зрения при установке имплантата создаются сжимающие напряжения вокруг имплантата. В сочетании с теплопередачей во время сверления образуется зона апоптоза, которая окружает имплантат (Cha J.Y. et al., 2015). То же самое происходит вокруг некоторых областей имплантатов, установленных сразу после удаления, например, на тех участках поверхности имплантата, которые непосредственно контактируют с костью. Однако те части имплантата, которые обращены к зазору, испытывают очень низкую нагрузку, и, как следствие, гибель

остеоцитов ограничена. Когда гибель остеоцитов ограничена, резорбция кости также ограничена, поэтому сразу после экстракции имплантата может наблюдаться минимальная кавитация (Yuan X. et al., 2018). На небных участках, где уровень деформации был высоким, широко распространена гибель остеоцитов, а костные пустоты могут быть обычным явлением с выраженной активностью остеокластов. В совокупности эти данные показывают, что в клинической практике создание среды с низким напряжением и сохранение здоровых остатков периодонтальной связки после удаления зуба будут способствовать более быстрой остеоинтеграции имплантата.

Остатки периодонтальной связки, оставшиеся после удаления зуба, содержат клетки-предшественники остеогенеза – остеобласты, которые поддерживают остеоинтеграцию имплантатов сразу после удаления. Периодонтальные связки содержат Wnt-чувствительные клетки-предшественники остеогенеза, которые отвечают за заживление лунки после удаления. Белок Wnt – сигнальный белок, который регулирует развитие и гомеостаз взрослых тканей, дифференцировку клеток, эмбриогенез, регенерацию после повреждений, в том числе и рост зубов в постнатальном периоде (Tokavanich N. et al., 2021). Процесс извлечения зуба заставляет эти клетки переключаться из состояния покоя в быстро пролиферативное состояние, а затем дифференцироваться в остеобласты для производства нового матрикса альвеолярной кости (Yuan X. et al., 2018).

Ведение больных после операции с назначенными нестероидными противовоспалительными препаратами разного типа действия в трех группах (1 группа – эторикоксиб, 2 группа – нимесулид, 3 группа – кеторол) включали как пациентов с системами имплантатов Alfa-Bio Тес, так и IRIS. Реакции болевого синдрома по цифровой рейтинговой шкале и лицевой шкале боли не зависели от вида имплантатов.

5.2. Значение выбора нестероидных противовоспалительных препаратов после операций в стоматологии

Острая боль служит важной биологической функцией, поскольку она предупреждает о степени повреждения или его потенциальном ухудшении. Это быстрая реакция на вредный стимул, который не приводит к долгосрочным последствиям (Berge T.I., 2002). С другой стороны, это может иметь различные психологические и эмоциональные последствия. Поэтому внимание сосредоточено на агрессивной профилактике и лечении острой боли, чтобы уменьшить осложнения и прогрессирование хронических болевых состояний.

Послеоперационный период синус-лифтинга с одномоментной имплантацией может характеризоваться болью и воспалением (Garcia A. et al, 1997). Это может вызвать значительные страдания, беспокойство, страх, гнев и депрессию. Идеальный препарат, назначаемый после стоматологического хирургического вмешательства, должен облегчать боль и связанные с ней симптомы, способствовать заживлению и не вызывать нежелательных побочных эффектов (Seymour R.A et al, 1983).

Seymour R.A. (1982) и Vickers E.R. с соавт. (1998) рекомендуют оценивать боль с использованием Визуальной аналоговой шкалы (VAS). Визуальная аналоговая шкала – это простой метод, который легко понять и интерпретировать исследуемой группе населения. Это десятибалльная шкала с возрастающей серьезностью. Параметры боли оцениваются численно и графически. Они просты, недороги и часто используются. Для верификации силы боли мы использовали цифровую рейтинговую шкалу (ЦРШ).

Выбор анальгетиков основан на предыдущих исследованиях безопасности и переносимости. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ЦОГ-2, которые избирательно ингибируют изофермент ЦОГ-2, были разработаны для ограничения побочных эффектов НПВП. Известно, что эторикоксиб является селективным ингибитором фермента ЦОГ-2. Это эффективный анальгетик, который связан со сниженным риском кровотечений из-за дисфункции

тромбоцитов, желудочно-кишечных кровотечений и язв (Riendeau D. et al, 2001; Hunt R.H. et al, 2003). Эторикоксиб назначался после синус-лифтинга с одномоментной имплантацией пациентам 1 группы в дозировке 60 мг. В настоящем исследовании не было отмечено побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ранее эторикоксиб был опробован для лечения ряда состояний, включая боль, остеоартрит и ревматоидный артрит (Селезнева И.Н. и соавт., 2020). Было отмечено, что теторикоксиб обладал аналогичной эффективностью по сравнению с традиционными НПВП (включая напроксен, диклофенак и ибупрофен) при этих состояниях. Эторикоксиб был выбран, поскольку было обнаружено, что он обладает равной эффективностью с традиционными НПВП и опиоидами и проявляет длительное действие с меньшими побочными эффектами, такими как раздражение желудка (Malmstorm K. et al, 2004; Ormrod, D. et al, 2002).

В обзорах опубликованных исследований отмечается, что по крайней мере 50%-ное облегчение боли было отмечено у 64% пациентов, принимавших эторикоксиб в дозе 120 мг. Кроме того, значительно меньше участников при анкетировании выбрали «спасательный» препарат при приеме эторикоксиба в дозе 120 мг, чем те, кто принимал плацебо. Сообщалось, что доза эторикоксиба в 120 мг столь же эффективна, как и другие широко используемые анальгетики, или лучше, чем у других (Clarke R. et al, 2009).

Исследования эторикоксиба в модели зубной боли при удалении зубов доказали его превосходящую эффективность с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с оксикодоном / ацетаминофеном (Chang J.D. et al, 2002).

Эторикоксиб обладал значительной противовоспалительной эффективностью и благотворно влиял на местную послеоперационную травму, чем трамадол. Трамадола гидрохлорид является пероральным наркотическим анальгетиком, действие которого обусловлено его влиянием на центральную нервную систему. Он снимает умеренную и сильную боль путем сочетания синергически слабых опиоидных и моноаминогенных антиноцицептивных механизмов (Raffa R.V. et al, 1992). При применении трамадола могут возникать

побочные эффекты, такие как тошнота, рвота и головокружение. Его следует применять с осторожностью у пациентов с историей судорожных расстройств. Трамадол противопоказан пациентам со склонностью к злоупотреблению опиоидами или зависимости (Becker D.E. et al, 2005).

Уменьшение воспаления, вызванного эторикокибом и трамадолом, на 5-й день было значительно выше (87% и 70%, соответственно). С другой стороны, о наличии легкого воспаления даже на 5-й день сообщили только около 13% пациентов, получавших эторикокиб, в то время как у 30% пациентов, получавших трамадол, на 5-й день было отмечено наличие легкого воспаления.

Более высокий процент пациентов, принимавших эторикокиб (30%), сообщили как об уменьшении боли, так и о неограниченном открывании рта, по сравнению с теми, кто принимал трамадол (23%). Результаты непарного т-теста выявили разницу в эффективности эторикокиба по сравнению с трамадолом. Разница была чрезвычайно значительной во 2-й и 4-й дни, в то время как значительная разница существовала во все остальные дни.

Нами при лечении эторикокибом наблюдался длительный обезболивающий эффект. Результаты оценки пациентов показали статистически значимую разницу в уменьшении боли в отношении эторикокиба (93,7% сообщили об отсутствии боли) по сравнению с кеторолом (68% не испытывали боли) в конце 5 дня. В настоящем исследовании именно группа эторикокиба показала наименьший болевой синдром, по сравнению с группой нимесулида и кеторола.

Оценка безопасности показала, что два селективных препарата ЦОГ-2: в дозировке эторикокиб 60 мг и нимесулид 100 мг, использованные в исследовании, в целом хорошо переносились. Желудочно-кишечные побочные эффекты (в 5% случаев) были в группе кеторола в дозировке 10 мг (неселективного препарата ЦОГ-1 и ЦОГ-2) по сравнению с эторикокибом и нимесулидом (ингибитором ЦОГ-2).

Фармакодинамически селективные ингибиторы ЦОГ-2 столь же эффективны, как и неселективные НПВП старшего поколения, такие как

ибупрофен и диклофенак натрия. Ингибиторы ЦОГ-2 обладают большей продолжительностью действия и быстрым началом действия по сравнению с различными НПВП 1-го поколения (Roberts L.J. et al, 2001). Эторикоксиб был разрешен во всех государствах – членах Европейского союза и 60 других странах по всему миру в течение ряда лет, и его польза перевешивала риски при лечении таких состояний, как ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилоартрит (European Medicines Agency, 2008).

Однако было обнаружено, что длительное применение ингибиторов ЦОГ-2 усиливает сердечно-сосудистые и цереброваскулярные побочные эффекты. Неблагоприятные события были приписаны действию этих препаратов, которые влияют на баланс между протромботическими и антитромботическими процессами. Ингибиторы ЦОГ-2 снижают выработку PGI₂, который обладает антитромботическими свойствами; таким образом, установлено, что эти препараты повышают вероятность тромботических событий и артериальной гипертензии. Кроме того, ингибиторы ЦОГ-2 обладают антиатерогенным действием, поскольку они подавляют воспаление. Они не оказывают какого-либо существенного влияния на функцию тромбоцитов в качестве ингибиторов ЦОГ-1 (Satoskar R.S. et al, 2005). В связи с этим нами была выбрана дозировка эторикоксиба не 120 мг, а 60 мг.

Данные, полученные в настоящем исследовании, подтверждаются данными других авторов. Так, пациенты, принимавшие НПВП из группы неселективных ингибиторов ЦОГ, имели более выраженную симпатикотонию, большее напряжение вегетативной нервной системы, в следствие и наименьшей их анальгетической активности, и более выраженных эффектов на другие органы и системы (Satoskar R.S. et al, 2005), по сравнению с селективными блокаторами ЦОГ-2.

Необходимо учитывать при назначении анальгетиков не только фармакокинетику и фармакодинамику действующего вещества, но и особенности повреждающего фактора. В нашем случае это: хирургический разрез мягких тканей, повреждение кости, особенности иннервации повреждаемой области,

наличие дополнительного альтерирующего агента (материал для синус-лифтинга, вид и материал дентального имплантата и т.п.).

Таким образом, в результате проведенного анализа интенсивности послеоперационного болевого синдрома, оценки variability сердечного ритма и концентрации кортизола в слюне, очевидно, что использование селективных блокаторов ЦОГ-2 из группы коксибов, по сравнению с неселективными блокаторами циклооксигеназ и блокаторами преимущественно ЦОГ-2, снижает интенсивность стрессорных реакций и улучшает постоперационное течение пациентов, перенесших синус-лифтинг с одномоментной дентальной имплантацией. Диагностика болевого синдрома в данных условиях с помощью цифровой рейтинговой шкалы и лицевой шкалы боли может быть точной лишь при выраженной его интенсивности.

ВЫВОДЫ

1. Проведена оценка степени стрессовых реакций и разработаны рекомендации по оптимальному анестезиологическому пособию пациентов при проведении синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией. В результате проведенного анализа интенсивности послеоперационного болевого синдрома, оценки вариабельности сердечного ритма и концентрации кортизола в ротовой жидкости, установлено, что использование селективных блокаторов ЦОГ-2 из группы коксибов, по сравнению с неселективными блокаторами циклооксигеназ и блокаторами преимущественно ЦОГ-2, снижает интенсивность стрессорных реакций, приводит к меньшей секреции кортизола слюнными железами в течение суток и улучшает послеоперационное течение пациентов в течение первых трех дней, перенесших синус-лифтинг с одномоментной дентальной имплантацией.
2. В эксперименте установлено, что наиболее стрессогенными являются моделирование имплантации в альвеолярный отросток верхней челюсти, моделирование синус-лифтинга и моделирование синус-лифтинга, осложненного гайморотомией, по сравнению с моделированием септопластики и моделированием искусственной лунки в верхней челюсти.
3. Установлено, что моделирование имплантации в альвеолярный отросток, моделирование синус-лифтинга и моделирование синус-лифтинга, осложненного гайморотомией, у биологических объектов вызывают наибольшую активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (увеличение мощности низкочастотного компонента на 2-й послеоперационный день до $30,83 \pm 7,7$ мс² и $14,39 \pm 2,39$ мс², соответственно), более длительный период напряжения регуляции гомеостаза до 6-ти дней после операции) и централизацию нервной регуляции сердечной деятельности, по сравнению с другими моделями хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области.
4. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при проведении синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией у пациентов в периоперационном периоде из класса неселективных блокаторов ЦОГ-

2 и из класса преимущественных блокаторов ЦОГ-2 приводит к большей секреции кортизола слюнными железами в течение суток (через 20 минут после хирургического вмешательства – $23,67 \pm 1,29$ нмоль/л и $27,43 \pm 1,34$ нмоль/л, соответственно) после хирургического вмешательства, по сравнению с селективными блокаторами ЦОГ-2 ($18,04 \pm 1,73$ нмоль/л).

5. Диагностика болевого синдрома после проведения синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией с помощью цифровой рейтинговой шкалы и лицевой шкалы боли может быть точной лишь при выраженной интенсивности боли (выше $31,09 \pm 2,82$ мм по ЦРШ).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать вариабельность сердечного ритма, как метод определения выраженности стрессовых реакций при проведении синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией;
2. При проведении синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией у пациентов для снижения интенсивности болевого синдрома применять нестероидные противовоспалительные препараты с селективным ингибированием циклооксигеназы 2 (эторикокиб 60 мг);
3. Применять аналоговые шкалы для оценки острого болевого синдрома при проведении синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией;
4. Использовать экспериментальные модели дентальной имплантации, синус-лифтинга и синус-лифтинга, осложненного гайморотомией, для изучения влияния новых имплантатов и средств для синус-лифтинга на организм и развитие хирургического стресса.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Настоящее исследование показало, что экспериментальные модели дентальной имплантации, синус-лифтинга и синус-лифтинга, осложненного гайморотомией, в будущем возможно применять для изучения влияния новых имплантатов и средств для синус-лифтинга на организм и развитие хирургического стресса.

Кроме того, представляется интересным оценить не только баланс вегетативной нервной системы у экспериментальных животных при моделировании хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области, но и изучить развивающиеся посттравматическое стрессовое расстройство, степень тревожности, агрессии и наличие депрессивно-подобного состояния.

Поиск новых методов анальгетического и анестезиологического пособия также является перспективным при проведении синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией. Оценка вариабельности сердечного ритма со своевременной диагностикой болевого синдрома поможет качественно подобрать анальгетическую терапию и купировать развитие стрессовых реакций организма после хирургических манипуляций в челюстно-лицевой области.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ВНС – вегетативная нервная система
- ВСП – вариабельности сердечного ритма
- ГАП – гидроксиапатит
- ДКТ – деминерализованные костные трансплантаты
- ЛШБ – лицевая шкала боли
- НКР – направленная костная регенерация
- ОМ – общая мощность
- ПС – периодонтальная связка
- СКЖТ – стромальные стволовые клетки жировой ткани
- ЦОГ – циклооксигеназа
- ЭКГ - электрокардиограмма
- Auto- ДДМ – деминерализованная дентинная матрица
- ВМР – костный морфогенетический белок
- FGF – фактор роста фибробластов
- HF – высокочастотный компонент сердечного ритма
- IGF – инсулиновый фактор роста
- LF – низкочастотный компонент
- LF/HF – вагосимпатический индекс.
- TGF – трансформирующие факторы роста
- VLF – очень низкочастотный компонент

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алимский А.В. Организационные основы массового внедрения метода дентальной имплантации// Материалы XXVII и XXVIII Всерос. научн.-практ. конф. – М., 2012. – С. 92-94.
2. Ашман А. Вживление имплантатов в челюстные отростки после заполнения костного гребня синтетическим костным трансплантатом Bioplant-HTR. Часть 2. Ретроспективное 12-летнее гистологическое исследование // Клинич. стоматология. – 1997. - №2. – С. 34-40.
3. Бакунова Н.В., Баринов С.М., Комлев В.С., Смирнов В.В. Пористые хитозановые матриксы, армированные биоактивными соединениями кальция для восстановления костной ткани. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Математика. Физика. – 2011. – Т. 23. – № 11. – С. 173-178.
4. Безруков В.М., Кулаков А.А. Субпериостальная имплантация - как метод хирургической реабилитации пациентов со значительной атрофией челюстей // Росс. Вестник дентальной имплантологии. – 2003. – N 21. – С. 60-64.
5. Гветадзе Р.Ш. Комплексная оценка отдаленных результатов дентальной имплантации: Автореф. дисс. ... канд. мед.наук. - М., 1996. – 23 с.
6. Гветадзе Р.Ш., Матвеева А.И. Диагностика и прогнозирование функционального состояния тканей протезного ложа в дентальной имплантации. // Проблемы стоматологии и нейростоматологии. – 1999. – N22. – С. 38-40.
7. Головин А.В. Способ хирургического лечения атрофии костной ткани в дистальных отделах верхней челюсти. // Патент на изобретение RU 2205605 29.10.2001.
8. Денисов-Никольский Ю.И. Современные подходы к решению проблем имплантологии с использованием наукоемких технологий // Материалы XV и XVI Всерос. научн.-практ. конф. – М. – 2004. – С.39.
9. Дробышев А.Ю., Рубина К.А., Сысоева В.Ю., Калинина Н.И. Клиническое исследование применения ткане-инженерной конструкции на основе аутологичных

стромальных клеток из жировой ткани у пациентов с дефицитом костной ткани в области альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т4. – N4. – С. 764-72.

10. Зубов Ю.Н., Дудко А.С. Хирургические особенности субпериостальной имплантации. Осложнения при эндооссальной имплантации титалла в хирургической стоматологии и имплантации зубов. // Новое в стоматологии. – 1998. – Т. 23. – № 63. – С. 53-61.

11. Иванов С.Ю., Ямуркова Н.Ф., Мураев А.А., Мигура С.А. Применение бедной тромбоцитами плазмы для устранения дефектов мембраны шнейдера, возникающих при операции синус-лифтинга. // Стоматология. – 2010. – Т. 89. – № 2. – С. 52-56.

12. Иванов С.Ю., Калинин С.Ю., Нижник А.Н., Гриценко К.С., Терушкин Р.А., Хаммори М.Х., Шурдумов А.Р. Изучение биометрических показателей и функционального состояния пациентов перед проведением хирургических стоматологических вмешательств. — Клиническая стоматология. — 2021. – Т.24. – N2. – С. 60—64.

13. 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. – С. 97–110.

14. Кастыро И.В. В.И. Попадюк, М.Л. Благодаров. Методы диагностики и структура острого болевого синдрома в оториноларингологии: монография / М.: РУДН, 2012. – 168 с

15. Кастыро И.В. Интенсивность послеоперационной боли после септопластики и полипотомии носа: сравнение, стандартизация обезболивания. // Российская оториноларингология. – 2012. – №1 (56). – С. 79-82.

16. Кастыро И.В., Решетов И.В., Попадюк В.И., Торшин В.И., Ермакова Н.В., Карпухина О.В., Иноземцев А.Н., Хамидулин Г.В., Шмаевский П.Е., Сардаров Г.Г., Гордеев Д.В., Скопич А.А. Изучение физиологических эффектов новой модели

- септопластики у крыс. // Голова и шея. Российский журнал = Head and neck. Russian Journal. – 2020. – Т.8. – №2. – С. 33-38
17. Кубарев О.Л., Комлев В.С., Майтц М., Баринов С.М. Биоактивная композиционная керамика в системе гидроксиапатит–трикальцийфосфат. // Доклады Академии наук. – 2007. – Т. 413. – № 3. – С. 360-362.
18. Кулаков А.А., Абдуллаев Ф.М. Особенности проведения непосредственной имплантации с применением имплантатов различных конструкций. // Новое в стоматологии. – 2002. – № 5. – С. 34–36.
19. Меладзе З.А. Реакции срочной адаптации сердечно-сосудистой системы после оперативных вмешательств в стоматологии при применении различных анальгетиков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 26 с.
20. Мирсаева Ф.З. Применение аллогенного трансплантата при закрытии перфорации дна верхнечелюстной пазухи // Тезисы докладов научно-практической конференции оториноларингологов и стоматологов. – Уфа, 1991. – С. 46-48.
21. Монаков Д.В. Клинико-функциональное обоснование применения дентального внутрикостно-накостного имплантата в условиях дефицита костной ткани челюстей. // Дисс. ... кандидата медицинских наук. – Самара. – 2018. – 142 с.
22. Муллаев Т.М., Муллаев Х.Т. Применение современных методов замещения дефектов альвеолярного отростка остеопластическими материалами при дентальной имплантации. // Сборник статей международной научно-практической и образовательной конференции. – Уфа. – 2011. – С. 61-65.
23. Никитин А.А., Амхадова М.А., Юнусов А.С. Осложнения при увеличении объема костной ткани в области дна верхнечелюстного синуса. // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 16-18.
24. Никитин А.А., Чукумов Р.М., Ильин М.В., Егорова М.В., Никитин Д.А. Замещение дефектов суставного отростка нижней челюсти у детей и подростков эндопротезом мышечного отростка с изменяемой высотой головки. // Альманах клинической медицины. – 2013. – № 29. – С. 37-42.
25. Олесова В.Н., Иванов А.С., Олесов Е.Е., Романов А.С., Заславский Р.С. Биомеханическое сравнение керамических, титановых и хромкобальтовых

штифтовых вкладок при замещении посттравматических дефектов зуба // Медицина катастроф. – 2022. – №1. – С. 53–58.

26. Румянцев Д.А., Босых Ю.Ю., Закиров Ф.Х. Открытый синус-лифтинг как метод аугментации альвеолярного отростка верхней челюсти: анатомические и клинические аспекты операции. // Сеченовский вестник. – 2018. – Т. 4. – № 34. – С. 50–54

27. Седов Ю.Г. Роль конусно-лучевой компьютерной томографии в оценке анатомических факторов риска при планировании хирургического этапа дентальной имплантации. // Дисс. ... кандидата медицинских наук. – Москва. – 2019. – 123 С.

28. Сирак С.В., Слетов А.А., Мартиросян А.К., Ибрагимов И.М., Перикова М.Г. Использование пористого титана для субантральной аугментации кости при дентальной имплантации (экспериментальное исследование). // МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК СЕВЕРНОГО КАВКАЗА. – 2013. – Т. 8. – № 3. – С. 42-44.

29. Сирак С.В., Слетов А.А., Переверзев Р.В., Ибрагимов И.М. Экспериментальное применение пористого титана при открытом синус лифтинге. // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2012. – № 1. – С. 55-57.

30. Сирак С.В., Слетов А.А., Переверзев Р.В., Ибрагимов И.М. Экспериментальное применение пористого титана при открытом синус лифтинге. // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2012. – № 1. – С. 55-57.

31. Слетов А.А. Замещение дефектов челюстных костей остеопластическими материалами: автореф. дис....канд. мед.наук. - Москва, 2012.-28с.

32. Слетов А.А., Ибрагимов И.М., Переверзев Р.В., Кодзоков Б.А. Экспериментальное применение пористого титана при открытом синус-лифтинге// «Паллиативная медицина и реабилитация». Москва. – 2012. - №1 – С.55-57.

33. Суднев И.Ю., Михайлов И.В., Гольдштейн Е.В. Зубная имплантация. Новый уровень протезирования. / СПб.: ООО «МЕДИ издательство», 2007. – 64 с.

34. Суров О.Н. Зубное протезирование на имплантатах. - М., Медицина., 1993. – 208 с.

35. Суров О.Н. Изготовление имплантатов из титанового и кобальтохромового сплава. // Стоматология. – 1986. – № 1. – С.58-60.
36. Суров О.Н. Изготовление имплантатов из титанового и кобальтохромового сплава // Стоматология. – 1986. – №1. – С.58-60.
37. Суров О.Н. Субкортикальная имплантация // Новое в стоматологии. – 1993. – №3. – С. 24-25.
38. Суров О.Н., Степонавичюс В. Синус лифтинг операции // Новое в стоматологии. – 1998. – Т3. – №63. – С. 70-72.
39. Суров О.Н., Черникис А.С., Безруков В.М. Применение имплантатов в стоматологии // Методические рекомендации МЗ СССР – М., 1986. – 12 с.
40. Ушаков А.А. Разработка и внедрение метода реконструкции верхнечелюстной пазухи для синус-лифтинга и дентальной имплантации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 25 с.
41. Фурцев Т.В., Салеева Г.Т., Сагитов И.И. Изучение возможностей применения дентальной имплантации у больных сахарным диабетом при благоприятных и неблагоприятных анатомо-топографических условиях. // Сборник статей международной научно-практической и образовательной конференции. Уфа. – 2011. – С.82-88.
42. Хабиев К.Н. Клинико-экспериментальное обоснование выбора остеопластического материала при проведении операции синус-лифтинга. Дисс. ... кандидата медицинских наук. – Москва. – 2014. – 142 с.
43. Хасанова Л.Р. Клинико-экспериментальное обоснование применения дентальных имплантатов из наноструктурного титана: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. // Екатеринбург. – 2010. – 23 с.
44. Хасанова Л.Р. Клинико-экспериментальное обоснование применения дентальных имплантатов из наноструктурного титана: Автореф. дис. канд. мед.наук. – Екатеринбург. – 2010. – 23 с.
45. Чертов С.А., Мосейко А.А., Кищенко М.А. Опыт применения дентальных субпериостальных имплантатов из титана. // Украинский стоматологический альманах. 2006. - № 2. – С. 60-64

46. Чугунов А.А. Пластика костных дефектов челюстей волластонитапатитовой биокерамикой: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. – М. – 2006. – 23 с.
47. Яременко А.И., Галецкий Д.В., Королев В.О. Осложнения и ошибки при выполнении операции аугментации в области дна верхнечелюстной пазухи. Состояние проблемы. Обзор отечественной и зарубежной литературы и собственный клинический опыт. // ИНСТИТУТ СТОМАТОЛОГИИ. – 2013. – №3. – С.34-36.
48. Abozekry A.K., Mounir R., El-Beialy W.R. Open sinus lift surgery and augmentation with (SCPC versus H.A): A systematic review. // Future Dental Journal. – 2018. – Vol. 4. – Iss. 2. – P. 135-140
49. Ackermann K.-L., Боковая аугментация гребня альвеолярных отростков с использованием блочного трансплантата и защита его поверхности с помощью заменителей костной ткани. // Новое в стоматологии. – 2005. – № 3. – С. 34-45.
50. Adams E.H., Breiner S., Cicero T.J., Geller A., Inciardi J.A., Schnoll S.H. Comparison of the abuse liability of Tramadol, NSAIDs, and Hydrocodone in patients with chronic pain. // JPain Symptom Manage. – 2006. – V31. – P. 465-476.
51. Adell R., Lekholm U., Rockler B., Brånemark P.I. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. // Int J Oral Surg. – 1981. – V10. – N 6. – P. 387-416
52. Aghaloo T.L., Moy P.K. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? // Int J Oral Maxillofac Implants. – 2007. – V22. – P. 49–70.
53. Alexander R.E., Thronson R.R. A review of preoperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2000. – V90. – N4. – P 4-15.
54. Alouf K., Salti L. Postinsertion pain in region of mandibular dental implants: a case report. // Implant Dent. – 2011. – V20. – P. 27–31.
55. Altiparmak N., Soydan S.S., Uckan S. The effect of conventional surgery and piezoelectric surgery bone harvesting techniques on the donor site morbidity of the

- mandibular ramus and symphysis. // *Int J Oral Maxillofac Surg.* – 2015. – V44. – P. 1131–7.
56. Ângelo D.F., Vieira Ferreira J.R. The Role of Custom-made Subperiosteal Implants for Rehabilitation of Atrophic Jaws - A Case Report. // *Ann Maxillofac Surg.* – 2020. – Vol. 10. – Iss.2. – P. 507-511.
57. Anitua E., Pinas L., Alkhraisat M.H. Long-term outcomes of immediate implant placement into infected sockets in association with immediate loading: a retrospective cohort study. // *J Periodontol.* – 2016. – V87. – N10. – P. 1135–1140.
58. Antunes A.A., Avelar R.L., Martins Neto E.C., Frota R., Dias E. Effect of two routes of administration of dexamethasone on pain, edema, and trismus in impacted lower third molar surgery. // *Oral Maxillofac Surg.* – 2011. – V15. – N4. – P 217-23.
59. Arasawa M., Oda Y., Kobayashi T., Uoshima K. Evaluation of bone vol. changes after sinus floor augmentation with autogenous bone grafts. // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 2012. – V41. – Iss. 7. – P. 853-857.
60. Askary el A.S., Meffert R.M., Griffin T. Why do dental implants fail? Part I. // *Implant Dent.* – 1999. – V8. – P. 173-85.
61. Aznar-Arasa L., Harutunian K., Figueiredo R., Valmaseda Castello'n E., Gay-Escoda C. Effect of preoperative ibuprofen on pain and swelling after lower third molar removal: a randomized controlled trial. // *Int J Oral Maxillofac Surg.* – V 41. – N8. – P 1005-9.
62. Ballini A., Cantore S., Scacco S., Coletti D., Tatullo M. Mesenchymal Stem Cells as Promoters, Enhancers, and Playmakers of the Translational Regenerative Medicine 2018. // *Stem Cells Int.* – 2018. – V2018. – P. 6927401.
63. Ban G. Induction of heterotopic bone formation by demineralized dentin in guinea pigs: Antigenicity of the dentin matrix. // *J. Oral Pathol.* – 1972. – V1. – P. 172–185.
64. Bang G., Nordenram Å., Annerot G. Allogenic demineralized dentin implants in jaw defects of Java monkeys. // *Int. J. Oral Surg.* 1972, 1, 126–136.
65. Bang G., Urist M.R. Bone induction in excavation chambers in matrix of decalcified dentin. // *Arch. Surg.* – 1967. – V94. – P. 781–789.

66. Bastidas D.A., Roldan L., Ramirez P., Munera A. A segmental osteotomy with 3D virtual planning to move a malpositioned dental implant. // *Int J Implant Dent.* – 2021. – Vol. 7. – Iss. 1. – P. 76.
67. Bauer H.C., Duarte F.L., Horliana A.C., Tortamano I.P., Perez F.E., Simone J.L. Assessment of preemptive analgesia with ibuprofen coadministered or not with dexamethasone in third molar surgery: a randomized double-blind controlled clinical trial. // *Oral Maxillofac Surg.* – 2012. – V17. – P3. – P 165-71.
68. Baxendale B.R., Vater M., Lavery K.M. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. // *Anaesthesia.* – 1993. – V48. – N11. – P 961-4.
69. Becker D.E, Phero J.C. Drug therapy in dentalpractice: nonopioid and opioid analgesics. // *Anesth Prog.* – 2005. – V52. – N4. – P 140-9.
70. Ben-Zvi Y., Rosenfeld E., Masri D., Avishai G., Kahn A., Chaushu L. Factors affecting the decision to rehabilitate the posterior maxilla following surgical closure of oroantral communications/fistulae - A cohort study. // *J Periodontol.* – 2021. – in print. doi: 10.1002/JPER.21-0288
71. Berge T.I. Incidence of chronic neuropathic painsubsequent to surgical removal of impactedthird molars. // *Acta. Odontol Scand.* – 2002. – V60. – N2. – P. 108-12
72. Black P., Max M.B., Desjardins P., Norwood T., Ardia A., Pallotta T. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparision of the analgesic efficacy, onset of action, and tolerability of Ibuprofen arginate and Ibuprofen in postoperative dental pain. // *Clin Ther.* – 2002. – V24. – N7. – P. 1072-9.
73. Bodnar J. Corticosteroids and oral surgery. // *Anesth Prog.* – 2001. – V48. – N4. – P.130-2.
74. Boonsiriseth K., Klongnoi B., Sirintawat N., Saengsiravin C., Wongsirichat N. Comparative study of the effect of dexamethasone injection and consumption in lower third molar surgery. // *Int J Oral Maxillofac Surg.* – 2011. – V41. – N2. – P 244-7.
75. Boyne P.J. Implant dentistry forefront'85. Design and methods // *J. Oral Implantol.* – 1986. – Vol. 12. – Iss. 3. – P.333-337

76. Bracco P., Debernardi C., Coscia D., Pasqualini D., Pasqualicchio F., Calabrese N. Efficacy of rofecoxib and nimesulide in controlling postextraction pain in oral surgery: A randomized comparative study. // *Curr Med Res Opin.* – 2004. – V20. – N1. – P 107-12
77. Branemark P.I., Hansson B.O., Adell R., Breine U., Lindstrom J., Hallen O., Ohman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw: experience from a 10-year period. // *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl.* – 1977. – N16. – P. 1–132.
78. Brånemark P.I., Hansson B.O., Adell R., Breine U., Lindström J., Hallén O., Ohman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. // *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl.* – 1977. – V1. – P. 1-132.
79. Buser D., Chappuis V., Belser U.C., Chen S. Implant placement post extraction in esthetic single tooth sites: when immediate, when early, when late? // *Periodontol 2000.* – 2017. – V73. – N1. – P. 84–102.
80. Buser D., Dula K., Hirt H.P., Schenk R.K. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: clinical study with 40 partially edentulous patients. // *J Oral Maxillofac Surg.* – 1996. – V54. – P. 420–32.
81. Candotto V., Gallusi G., Piva A., Baldoni M., Di Girolamo M. Complications in sinus lift. // *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2020. – 34. – Iss. 1 (Suppl. 1). – P.139-142.
82. Carnicero A., Peláez A., Restoy-Lozano A., Jacquott I., Perera R. Improvement of an additively manufactured subperiosteal implant structure design by finite elements based topological optimization. // *Sci Rep.* – 2021. – 28. – Vol. 11. – Iss. 1. – P. 15390.
83. Carreño Carreño J., Aguilar-Salvatierra A., Gómez-Moreno G., García Carreño E.M., Menéndez López-Mateos M.L., Perrotti V., Piattelli A., Calvo-Guirado J.L., Menéndez-Núñez M. Update of Surgical Techniques for Maxillary Sinus Augmentation: A Systematic Literature Review. // *Implant Dent.* – 2016. – Vol. 25. – Iss. 6. – P. 839-844.
84. Cha J.K., Lee J.S., Kim M.S., Choi S.H., Cho K.S, Jung U.W. Sinus augmentation using BMP-2 in a bovine hydroxyapatite/collagen carrier in dogs. // *J Clin Periodontol.* – 2014. – Vol. 41. – Iss. 1. – P. 86-93

85. Cha J.Y., Pereira M.D., Smith A.A., Houschyar K.S., Yin X., Mouraret S., Brunski J.B., Helms J.A. Multiscale analyses of the bone-implant interface. // *J Dent Res.* – 2015. – V94. – N3. – P. 482–490.
86. Chang J.D., Daniels S.E., Erb T.A., Mucciola L.M., Geba G.P. Superior analgesic efficacy of etoricoxib, a novel selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, compared with acetaminophen for postoperative pain management. // *Anaesthesiology.* – 2002. – V 96. – P A924.
87. Chaushu G., Vered M., Mardinger O., Nissan J. Histomorphometric analysis after maxillary sinus floor augmentation using cancellous bone-block allograft. // *J Periodontol.* – 2010. – Vol.81. – N 8. – P. 1147-52.
88. Chiapasco M., Zaniboni M., Boisco M. Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges with oral implants. // *Clin Oral Implants Res.* – 2006. – V17. – P. 136–59.
89. Chiapasco M., Zaniboni M., Rimondini L. Autogenous onlay bone grafts vs. alveolar distraction osteogenesis for the correction of vertically deficient edentulous ridges: a 2–4-year prospective study on humans. // *Clin Oral Implants Res.* – 2007. – V18. – P. 432–40.
90. Clarke R., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – V2. – P. CD004309.
91. Clementini M., Morlupi A., Agrestini C., Ottria L. Success rate of dental implants inserted in autologous bone graft regenerated areas: a systematic review. // *Oral Implantol.* – 2011. – V4. – P. 3–10.
92. Cooper L.F., Shirazi S. Osseointegration— the biological reality of successful dental implant therapy: a narrative review. // *Front Oral Maxillofac Med.* – 2021. – doi: 10.21037/fomm-21-77
93. Cooper S.A., Beaver W.T. A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. // *Clin. Pharmacol Ther.* – 1976. – V 20. – P 241-250

94. Costa M.M., Botticelli D., Moses O., Omori Y., Fujiwara S., Silva E.R., Xavier S.P. Maxillary Sinus Augmentation Using Ceramic Alloplastic Granules or Paste: An Experimental Study in Rabbits. // *Dent J (Basel)*. – 2021. – Vol. 9. – N 6. – P. 65.
95. Daniels S.E., Bandy D.P., Christensen S.E., Boice J., Losada M.C., Liu H. Evaluation of the dose range of etoricoxib in an acute pain setting using the postoperative dental pain model. // *Clin J Pain*. – 2011. – V27. – N1. – P 1-8.
96. Del Canto-Díaz A., de Elío-Oliveros J., Del Canto-Díaz M., Alobera-Gracia M.A., Del Canto-Pingarrón M., Martínez-González J.M. Use of autologous tooth-derived graft material in the post-extraction dental socket. Pilot study. // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*. – 2019. – V24. – P. e53–e60
97. Del Fabbro M., Corbella S., Weinstein T., Ceresoli V., Taschieri S. Implant survival rates after osteotome-mediated maxillary sinus augmentation: a systematic review. // *Clin Implant Dent Relat Res*. – 2012. – V14. – P. 159–68.
98. Dey A., Nandi S.K., Kundu B., Kumar C. Evaluation of hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate microplasma spray coated pin intra-medullary for bone repair in a rabbit model. // *Ceramics International*. – 2011. – V. 37. – Iss. 4. – P. 1377-1391.
99. Díaz-Olivares L.A., Cortés-Bretón Brinkmann J., Martínez-Rodríguez N., Martínez-González J.M., López-Quiles J., Leco-Berrocal I., Meniz-García C. Management of Schneiderian membrane perforations during maxillary sinus floor augmentation with lateral approach in relation to subsequent implant survival rates: a systematic review and meta-analysis. // *Int J Implant Dent*. – 2021. – Vol. 7. – Iss. 1. – P. 91.
100. Dionne R. Preemptive vs preventive analgesia: which approach improves clinical outcomes? // *Compend Contin Educ Dent*. – 2000. – V21. – N1. –P 48-568
101. Dorn L.D., Lucke J.F., Loucks T.L., Berga S.L. Salivary cortisol reflects serum cortisol: analysis of circadian profiles. // *Ann Clin Biochem*. – 2007. – V.44(pt 3). – P. 281-84.
102. El Zahwy M., Taha S.A.A.K., Mounir R., Mounir M. Assessment of vertical ridge augmentation and marginal bone loss using autogenous onlay vs inlay grafting techniques with simultaneous implant placement in the anterior maxillary esthetic zone: A

- randomized clinical trial. // *Clin Implant Dent Relat Res.* – 2019. – Vol. 21. – Iss. 6. – P. 1140-1147.
103. Esposito M., Grusovin M.G., Felice P., Karatzopoulos G., Worthington H.V., Coulthard P. The efficacy of horizontal and vertical bone augmentation procedures for dental implants—a Cochrane systematic review. // *Eur J Oral Implantol.* – 2009. – V2. – P. 167–84.
104. Esposito M., Hirsch J.M., Lekholm U., Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants (I). Success criteria and epidemiology. // *Eur J Oral Sci.* – 1998. – V106. – P. 527–51.
105. Esposito M., Piattelli M., Pistilli R., Pellegrino G., Felice P. Sinus lift with guided bone regeneration or anorganic bovine bone: 1-year post-loading results of a pilot randomised clinical trial. // *Eur J Oral Implantol.* – 2010. – Vol.3(4). – P.297-305.
106. European Medicines Agency, 2008. Questions and Answers on the Review of Etoricoxib-containing Medicines. 2008; // Doc. Ref.EMEA/329177/2008.
107. Fakhry A. The mandibular retromolar area as a donor site in maxillofacial bone grafting: surgical notes. // *Int J Periodontics Restorative Dent.* – 2011. – V31. – P. 275–83.
108. Fathima M., Sinha N., Ali S.M. Failures in Dental Implants: A Review. // *Int J Adv Health Sci.* – 2017. – V4. – N2. – P. 5-9.
109. Fiorellini J.P., Nevins ML. Localized ridge augmentation/preservation. A systematic review. // *Ann Periodontol.* – 2003. – V8. – P. 321–7.
110. Fornasini G., Monti N., Brogini G., Gallina M., Eandi M., Persiani S. Preliminary pharmacokinetic study of ibuprofen enantiomers after administration of a new oral formulation (ibuprofen arginine) to healthy male volunteers. // *Chirality.* – 1997. – V9. – N3. – P 297- 302.
111. Fugazzotto P.A. GBR using bovine bone matrix and resorbable and nonresorbable membranes. Part 2: clinical results. // *Int J Periodontics Restorative Dent.* – 2003. – V23. – P. 599–605

112. Fugazzotto P.A., De Paol, S., Benfenati S.P. The use of allogenic freeze-dried dentin in the repair of periodontal osseous defects in humans. // *Quintessence Int.* – 1986. – V17. – P. 461–477.
113. Fugazzotto P.A., Gulbransen H.J., Wheeler S.L., Lindsay J.A. The use of IMZ osseointegrated implants in partially and completely edentulous patients: success and failure rates of 2,023 implant cylinders up to 60+ months in function. // *Int J Oral Maxillofac Implants.* – 1993. – V8. – N6. – P.617-21
114. Fujita R., Yokoyama A., Kawasaki T., T Kohgo. Bone augmentation osteogenesis using hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate blocks. // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 2003. – Vol. 61. – Iss. 9. – P. 1045-1053.
115. Galindo-Moreno P., Avila G., Fernández-Barbero J.E., Mesa F., O’Valle-Ravassa F., Wang H.L. Clinical and histologic comparison of two different composite grafts for sinus augmentation: a pilot clinical trial. // *Clin Oral Implants Res.* – 2008. – V19. – P. 755–9.
116. Garcia A., Gude S.F., Gandara R.J., Gallas T.M. Trismus and pain after removal of impacted lower third molars. // *J. Oral Maxillofac Surg.* – 1997. – V55. – P 1223 – 6
117. Gegenava B.B., Shumakov D.V., Chukumov R.M., Bavykin A.A., Osiev A.G. Retrograde transvenous balloon-assisted onyx embolization of mandibular arteriovenous malformation after hemorrhage. // *Radiology Case Reports.* – 2019. – V. 14. – № 3. – P. 348-353.
118. Giroto M.A. Estudo comparativo de dois protocolos farmacológicos em exodontias de terceiros molares mandibulares inclusos [tese]. // Piracicaba: Universidade Estadual de Campinas; 2003.
119. Hamdoon Z., Mahmood N., Talaat W., Sattar A.A., Naeim K., Qais A., Kheder W., Jerjes W. Evaluation of different surgical approaches to remove dental implants from the maxillary sinus. // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – P. 4440
120. Hartlev J., Schou S., Isidor F., Nørholt S.E. A clinical and radiographic study of implants placed in autogenous bone grafts covered by either a platelet-rich fibrin membrane or deproteinised bovine bone mineral and a collagen membrane: a pilot

- randomised controlled clinical trial with a 2-year follow-up. // *Int J Implant Dent.* – 2021. – V7. – N1. – P. 8.
121. Heimke G. *Osseo-integrated implants.* Boca Raton (FL): 1990, CRC Press.
122. Heydenrijk K., Meijer H.J., van der Reijden W.A, Raghoobar G.M., Vissink A., Stegenga B. Microbiota around root-form end osseous implants: A review of the literature. // *Int J Oral Maxillofac Implants.* – 2002. – V17. – P. 829-38.
123. Hong D.G.K., Oh J.H. Recent advances in dental implants. // *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* – 2017. – V3. – N1. – P. 33
124. Huber M.A., Terezhalmay G.T. The use of COX-2 inhibitors for acute dental pain: a second look. // *J Am Dent Assoc.* – 2006. – V137. – N4. – P 480-7.
125. Hunt R.H., Harper S., Watson D.J. Thegastrointestinal safety of the COX-2 selectiveinhibitor etoricoxib assessed by both endoscopyand analysis of upper gastrointestinal events. // *Am J Gastroenterol.* – 2003. – V 98. – P 1725–33.
126. Hyczy Lsboa A.H., Pilatti G.L. Pain control with dexamethasone, etoricoxib or ibuprofen associated with arginine in impacted third molar surgery. // *RGO, Rev. gaúch. odontol. (Online).* – 2013. – V.61. – N 3. – P. 335-40
127. Iezzi G., Piattelli A., Giuliani A., Mangano C., Manzon L., Degidi M., Iaculli F., Scarano A., Filippone A., Perrotti V. Molecular, Cellular and Pharmaceutical Aspects of Bone Grafting Materials and Membranes During Maxillary Sinus-lift Procedures. Part 1: A General Overview. // *Curr Pharm Biotechnol.* – 2017. – Vol. 18. – Iss. 1. – P. 19-32.
128. Irdem H.O., Dolanmaz D., Esen A., Ünlükal N., Şimsek S. Evaluation of the effectiveness of liquid platelet-rich fibrin and deproteinized bovine bone mineral mixture on newly formed bone in maxillary sinus augmentation: A split-mouth, histomorphometric study. // *Niger J Clin Pract.* – 2021. – V24. – P.1366-72.
129. Irinakis T. Efficacy of injectable demineralized bone matrix as graft material during sinus elevation surgery with simultaneous implant placement in the posterior maxilla: clinical evaluation of 49 sinuses. // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2011. – V69. – N1. – P. 134-41.

130. Ivanoff C.J., Sennerby L., Lekholm U. Influence of initial implant mobility on the integration of titanium implants. An experimental study in rabbits. // *Clin Oral Implants Res.* – 1996. – V7. – P. 120-7.
131. Jensen A.T., Jensen S.S., Worsaae N. Complications related to bone augmentation procedures of localized defects in the alveolar ridge. A retrospective clinical study. // *Oral Maxillofac Surg.* – 2016. – V20. – N2. – P. 115–22
132. Jensen O.T. *The Sinus Bone Graft.* Quintessence Pub Co. – 1998. – 235p.
133. Jensen O.T., Leopardi A., Gallegos L. The case for bone graft reconstruction including sinus grafting and distraction osteogenesis for the atrophic edentulous maxilla. // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 2004. – Vol. 62. – Iss. 11. – P. 1423-1428.
134. Jensen S.S., Terheyden H. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. // *Int J Oral Maxillofac Implants.* – 2009. – V24. – P.218–36.
135. Ji-Young L., Young-Kyun K., Pil-Young Y., Ji-Su O., Su-Gwan K. Guided bone regeneration using two types of non-resorbable barrier membranes. // *J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* – 2010. – 36. – P. 275–279.
136. Johansson C., Albrektsson T. Integration of screw implants in the rabbit: a 1-year follow-up of removal torque of titanium implants. // *Int J Oral Maxillofac Implants.* – 1987. – V2. – N2. – P. 69-75
137. Joshi C.P., D’Lima C.B., Samat U.C., Karde P.A, Patil A.G., Dani N.H. Comparative Alveolar Ridge Preservation Using Allogeneous Tooth Graft versus Free-dried Bone Allograft: A Randomized, Controlled, Prospective, Clinical Pilot Study. // *Contemp. Clin. Dent.* – 2017. –V 8. – P. 211–217
138. Kastyro I., Kostyaeva M., Torshin V., Gushchina Y., Kovalenko A., Pryanikov P., Ermakova N., Reshetov I. Apoptosis of neurons in the hippocampus in rats during septoplasty modelling. // *Virchows Archiv.* – 2020A. – V.477 (Suppl 1). – P. S109 <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02938-x>
139. 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.* – 2020B. – V.1611. – P.012054
140. 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.* – 2020C. – V.492. – P.121–123.
141. Khan A., Khan K., Khan K., Iqbal R., Khan F.. The Impact of Open and Closed Sinus Lift Procedures on Osseo Integration of Delayed and Immediately Placed Dental Implants: A Retrospective Study. // *Scientific Archives Of Dental Sciences.* – 2020. – Vol. 3. – Iss. 9. – P. 30-34.
142. Kim B.J., Kim C.H., Kim J.H. Immediate implant placement following tooth extraction with simultaneous lateral sinus augmentation: a retrospective clinical study after at least 1 year of loading. // *Int J Implant Dent.* – 2021. – Vol. 7. – Iss. 1. – P. 96.
143. Kim J., Jang H. A review of complications of maxillary sinus augmentation and available treatment methods. // *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* – 2019. – Vol. 45. – Iss. 4. – P. 220-224.
144. Kim K., Brar P., Jakubowski J. The use of corticosteroids and nonsteroidal xodontias matory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: a review of the literature. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2009. – V107. – P 630-40.
145. Kim K., Dean D., Lu A., Mikos A.G. Early osteogenic signal expression of rat bone marrow stromal cells is influenced by both hydroxyapatite nanoparticle content and initial cell seeding density in biodegradable nanocomposite scaffolds. // *Acta Biomaterialia.* – 2011. – V. 7. – Iss. 3. – P. 1249-1264.
146. Kim S.J., Shin H.S., Shin S.W. Effect of bone block graft with rhBMP-2 on vertical bone augmentation. // *Int J Oral Maxillofac Surg.* – 2010. – Vol. 39. – Iss. 9. – P.883-8.
147. Kim Y.K., Bang K.M., Murata M., Mitsugi M., Um I.W. Retrospective Clinical Study of Allogenic Demineralized Dentin Matrix for Alveolar Bone Repair. // *J. Hard Tissue Biol.* – 2017. – V. 26. – P.95–102.

148. Kim Y.K., Kim S.G., Byeon J.H., Lee H.J., Um I.U., Lim S.C., Kim S.Y. Development of a novel bone grafting material using autogenous teeth. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2010. – V109. – P. 496–503.
149. Kim Y.K., Kim, S.G., Lim, S.C. Familial tooth bone graft for ridge and sinus augmentation: A report of two cases. // *J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* – 2014. – V40. – P. 37–42.
150. Kim Y.K., Lee J.H., Um I.W., Cho W.J. Guided Bone Regeneration Using Demineralized Dentin Matrix: Long-Term Follow-Up. // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2016. – V74. – P. 515-e1.
151. Klein Y., Kunthawong N., Fleissig O., Casap N., Polak D., Chaushu S. The impact of alloplast and allograft on bone homeostasis: Orthodontic tooth movement into regenerated bone. // *J Periodontol.* – 2019. – doi: 10.1002/JPER.19-0145.
152. Kligman S., Ren Z., Chung C.-H., Perillo M.A., Chang Y.-C.; Koo H., Zheng Z., Li C. The Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration and Biofilm Formation. // *J. Clin. Med.* – 2021. – V10. – P. 1641
153. Klongnoi B., Kaewpradub P., Boonsiriseth K., Wongsirichat N. Effect of single dose intramuscular injection dexamethasone on preoperative lower impacted third molar surgery. // *Int J Oral Maxillofac Surg.* – 2012. – V41. – N3. – 376-9.
154. Kostyaeva M., Kastyro I., Korovyakova E. The effect of sodium thiopental and fentanyl on mast cell degranulation in the mesentery in rats when modelling septoplasty. // *Virchows Archiv.* – 2020. – V.477 (Suppl 1). – P. S317 <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02938-x>
155. Kuchler U., von Arx T. Horizontal ridge augmentation in conjunction with or prior to implant placement in the anterior maxilla: a systematic review. // *Int J Oral Maxillofac Implants.* – 2014. – V29. – P. 14–24.
156. Kumaravelu P , Kaliappan V , Viswanthan G , David D.C, Venkatesan H. A Comparative Study Of Oral Analgesics: Etoricoxib With Tramadol In Acute Postoperative Pain: A Randomised Double Blind Study. // *Anesth Analg.* – 2010. – V111. – N2. – P. 544-9.

157. Landes C.A., Stübinger S., Laudemann K., Rieger J. Bone harvesting at the anterior iliac crest using piezoosteotomy versus conventional open harvesting: a pilot study. // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. – 2008. – V. 105. – Iss. 3. – P. e19-e28.
158. Lang N.P., Pun L., Lau K.Y., Li K.Y., Wong M.C. A systematic review on survival and success rates of implants placed immediately into fresh extraction sockets after at least 1 year. // *Clin Oral Implants Res*. – 2012. – V23. – Suppl 5. – P. 39-66
159. Lee H.G., Kim Y.D. Volumetric stability of autogenous bone graft with mandibular body bone: cone-beam computed tomography and three-dimensional reconstruction analysis. // *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. – 2015. – V41. – N5. – P. 232-9
160. Lee H.W., Lin W.S., Morton D. A retrospective study of complications associated with 100 consecutive maxillary sinus augmentations via the lateral window approach. // *Int J Oral Maxillofac Implants*. – 2013. – Vol. 28. – Iss. 3. – P. 860-8.
161. Leonetti J.A., Koup R. Localized maxillary ridge augmentation with a block allograft for dental implant placement: case reports. // *Implant Dent*. – 2003. – V12. – P.217–26.
162. Li P., Zhu H., Huang D. Autogenous DDM versus Bio-Oss granules in GBR for immediate implantation in periodontal postextraction sites: A prospective clinical study. // *Clin. Implant Dent. Relat. Res*. – 2018. – V 923–928.
163. Lin Y., Hu X., Metzmacher A.R., Luo H., Heberer S., Nelson K. Maxillary sinus augmentation following removal of a maxillary sinus pseudocyst after a shortened healing period. // *J Oral Maxillofac Surg*. – 2010. – Vol. 68. – Iss. 11. – P. 2856-60.
164. Lindquist L.W., Rockler B., Carlsson G.E. Bone resorption around fixtures in edentulous patients treated with mandibular fixed tissue-integrated prostheses. // *J Prosthet Dent*. – 1988. – V59. – N1. – P. 59-63.
165. Linkow L. Adjustable sinus lift implant. – 1987. US Patent No: 4.682.951.
166. Lorean A., Mazor Z., Mijiritsky E., Barbu H., Levin L. Segmental Dento-alveolar Intrusive Osteotomy in Posterior Maxilla with Lack of Inter-arch Distance for Prosthetic Rehabilitation. A Technique Combined with Sinus Floor Elevation. // *N Y State Dent J*. – 2015. – Vol. 81. – Iss. 4. – P.37-41.

167. Malmstorm K, Kotey P., Coughlin H., Desjardins P.J. A randomized, double-blind, parallel-group study comparing the analgesic effect of Etoricoxib to placebo, Naproxen sodium and acetaminophen with codeine using the dental impaction pain model. // *Clin J Pain.* – 2004. – V20. – N 3. – P 147-55.
168. Malmstrom K., Sapre A., Coughlin H., Agrawal N.G.B., Mazenko R.S., Fricke J.R. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator controlled dose-ranging study. // *Clin Ther.* – 2004. – V26. – N5. – P 667-79.
169. Malo P., Nobre M., Lopes A. Short implants in posterior jaws. A prospective 1-year study // *Eur J Oral Implantol.* – 2011. – Vol.4(1). – P.47-53.
170. Marcián P., Borák L., Valášek J., Kaiser J., Florian Z., Wolff J. Finite element analysis of dental implant loading on atrophic and non-atrophic cancellous and cortical mandibular bone - a feasibility study. // *J Biomech.* 2014. – V47. – N 16. – P. 3830-6.
171. Marcian P., Wol J., Horackova L., Kaiser J., Zikmund T., Borak L. Micro finite element analysis of dental implants under different loading conditions. // *Comput. Biol. Med.* – 2018. – V 96. – P. 157–165.
172. Mardinger O., Moses O., Chaushu G., Manor Y., Tulchinsky Z., Nissan J. Challenges associated with reentry maxillary sinus augmentation. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2010. – V110. – N3. – P.287-91.
173. Margonar R., dos Santos P.L., Queiroz T.P., Marcantonio E. Rehabilitation of atrophic maxilla using the combination of autogenous and allogeneic bone grafts followed by protocol-type prosthesis. // *J Craniofac Surg.* – 2010. – V21. – P. 1894–6.
174. Marrazzo P., Paduano F., Palmieri F., Marrelli M., Tatullo M. Highly Efficient In Vitro Reparative Behaviour of Dental Pulp Stem Cells Cultured with Standardised Platelet Lysate Supplementation. // *Stem Cells Int.* – 2016. – V2016. – P. 7230987.
175. Martinez A., Balboa O., Gasamans I., Otero-Cepeda X.L., Guitian F. Deproteinized bovine bone vs. beta-tricalcium phosphate as bone graft substitutes: histomorphometric longitudinal study in the rabbit cranial vault. // *Clin Oral Implants Res.* – 2015. – V26. – N6. – P. 623-32.

176. Masaki C., Nakamoto T., Mukaibo T., Kondo Y., Hosokawa R. Strategies for alveolar ridge reconstruction and preservation for implant therapy. // *J Prosthodont Res.* – 2015. – V59. – N4. – P. 220-8.
177. Masaru M., Okubo N., Shakya M., Kabir M.A., Yokozeki K., Zhu B, Ishikawa M., Kitamura R., Akazawa T. Dentin Materials as Biological Scaffolds for Tissue Engineering. In *Biomaterial-Supported Tissue Reconstruction or Regeneration*; IntechOpen: London, UK, 2019; pp. 1–12,
178. Mavrogenis A.F., Dimitriou R., Parvizi J., Babis G.C. Biology of implant osseointegration. // *J Musculoskelet Neuronal Interact.* – 2009. – V9. – N2. –P. 61-71
179. McQuay H.J., Moore R.A. Postoperative analgesia and vomiting, with special reference to day-casesurgery: a systemic review. // *Health TechnolAssess.* – 1998. – V2. – N12. – P 1–236.
180. Minetti E., Giacometti E., Gambardella U., Contessi M., Ballini A., Marenzi G., Celko M., Mastrangelo F. Alveolar Socket Preservation with Different Autologous Graft Materials: Preliminary Results of a Multicenter Pilot Study in Human. // *Materials.* – 2020. – V13. – P.1153.
181. Minetti E., Palermo A., Contessi M., Gambardella U., Schmitz J., Giacometti E., Celko M., Trisi P. Autologous tooth graft for maxillary sinus augmentation: A multicenter clinical study. // *Int. J. Growth Factors Stem Cells Dent.* – 2019. – V2. – P.45–51.
182. Misch C.M. Maxillary autogenous bone grafting. // *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* – 2011. – V23. – N2. – P. 229-38
183. Misch C.M. Ridge augmentation using mandibular ramus bone grafts for the placement of dental implants: presentation of a technique. // *Pract Periodontics Aesthet Dent.* – 1996. – V8. – P. 127–35.
184. Mombelli A., van Oosten M.A., Schurch E. Jr, Land N.P. The microbiota associated with successful or failing Osseo integrated titanium implants. // *Oral Microbiol Immunol.* – 1987. – V2. – P. 145-51.
185. Moore P.A., Brar P., Smiga E.R., Costello B.J. Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2005. – V99. – N 2. – P 1-7.

186. Moore R.A., Straube S., Paine J., Derry S., Mcquay H.J. Minimum efficacy criteria for comparisons between treatments using individual patient meta-analysis of acute pain trials: examples of etoricoxib, paracetamol, ibuprofen, and ibuprofen/paracetamol combinations after third molar extraction. // *Pain*. – 2011. – V152. – N5. – P. 982- 89.
187. Moses O., Nemcovsky C.E., Langer Y., Tal H. Severely resorbed mandible treated with iliac crest autogenous bone graft and dental implants: 17-year follow-up. // *Int J Oral Maxillofac Implants*. – 2007. – V22. – P. 1017–21.
188. Mouraret N., Marcos E., Abid S., Gary-Bobo G., Saker M., Houssaini A., DuboisRande J.L., Boyer L., Boczkowski J., Derumeaux G. Activation of lung p53 by Nutlin-3a prevents and reverses experimental pulmonary hypertension. // *Circulation*. – 2013. – V127. – N16. – P.1664–1676.
189. Mouraret S., Hunter D.J., Bardet C., Popelut A., Brunski J.B., Chaussain C., Bouchard P., Helms J.A. Improving oral implant osseointegration in a murine model via Wnt signal amplification. // *J Clin Periodontol*. – 2014. – V41. – N2. – P. 172–180.
190. Moya J.S., Martínez A., López-Píriz R., Guitián F., Díaz L.A., Esteban-Tejeda L., Cabal B., Sket F., Fernández-García E., Tomsia A.P., Torrecillas R. Erratum: Histological response of soda-lime glass-ceramic bactericidal rods implanted in the jaws of beagle dogs. // *Sci Rep*. – 2016. – V16. – N6. – P. 33425.
191. Muñoz-Corcuera M., Bascones-Martínez A., Ripollés-de Ramón J. Post-extraction application of beta tricalcium phosphate in alveolar socket. // *J Osseointegr*. – 2015. – V7. – N1. – P. 8-14.
192. Murata M., Sato D., Hino J., Akazawa T., Tazaki J., Ito K., Arisue M. Acid-insoluble human dentin as carrier material for recombinant human BMP-2. // *J. Biomed. Mater. Res. A*. – 2012. – V100. – P. 571–577
193. Nawas Al., Wegener B., Bender J., Wagner C. Critical soft tissue parameters of the zygomatic implant. // *J Clin Periodontol*. - 2004.- Vol.31(7).- P.497-500.
194. Nevins M., Langer B. The successful application of osseointegrated implants to the posterior jaw: a long-term retrospective study. // *Int J Oral Maxillofac Implants*. – 1993. – V8. – N4. – P. 428-32.

195. Nicolson N.A. // In L.J. Luecken and L.C. Gallo. Measurement of Cortisol. In: Handbook of Psychological Research Methods in Health Psychology. Sage Publications. – 2008. – P. 37–74.
196. Nkenke E., Neukam F.W. Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival. // Eur J Oral Implantol. – 2014. – V7. – P. 203–17.
197. Nordenram A., Bang G., Bernhoft C.H. A clinical-radiographic study of allogenic demineralized dentin implants in cystic jaw cavities. // Int. J. Oral Surg. – 1976. – V4. – P. 61–64.
198. Oginuma T., Sato S., Udagawa A., Saito Y., Arai Y., Ito K. Autogenous bone with or without hydroxyapatite bone substitute augmentation in rat calvarium within a plastic cap. // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. – 2012. – Vol. 114. – Iss. 5 (Suppl.). – P.S107-13.
199. Oliveira H., Brizuela Velasco A., Ríos-Santos J.V., Sánchez Lasheras F., Lemos B.F., Gil F.J., Carvalho A., Herrero-Climent M. Effect of Different Implant Designs on Strain and Stress Distribution under Non-Axial Loading: A Three-Dimensional Finite Element Analysis. // Int J Environ Res Public Health. – 2020 . – V.17. – N.13. – P. 4738.
200. Ormrod D., Wellington K., Wagstaff A.J. Valdecoxib. // Drugs 2002. – V62 N14. – P 2059 -71
201. Ostefeld T., Price J., Albanese M., Bullman J., Guillard F., Meyer I. A Randomized, controlled study to investigate the analgesic efficacy of single doses of the cannabinoid receptor-2 agonist GW842166, ibuprofen or placebo in patients with acute pain following third molar tooth extraction. // Clin J Pain. – 2011. – V17. – N8. – P 668-76.
202. Pagano S., Coniglio M., Valenti C., Negri P., Lombardo G., Costanzi E., Cianetti S., Montaseri A., Marinucci L. Biological effects of resin monomers on oral cell populations: descriptive analysis of literature. // Eur J Paediatr Dent. – 2019. – V 20. – N3. – P. 224-232
203. Pang K.M., Um I.W., Kim Y.K., Woo J.M., Kim S.M., Lee J.H. Autogenous demineralized dentin matrix from extracted tooth for the augmentation of alveolar bone

- defect: A prospective randomized clinical trial in comparison with anorganic bovine bone. // *Clin. Oral Implant Res.* – 2017. – V28. – P. 809–815.
204. Paolantonio M., Dolci M., Scarano A., d'Archivio D., di Placido G., Tumini V., Piattelli A. Immediate implantation in fresh extraction sockets: a controlled clinical and histological study in man. // *J Periodontol.* – 2001. – V72. – N11. – P. 1560–1571.
205. Pei X., Wang L., Chen C., Yuan X., Wan Q., Helms J.A. Contribution of the PDL to osteotomy repair and implant osseointegration. // *J Dent Res.* – 2017. – V96. – N8. – P. 909–916.
206. Pell G.J., Gregory G.T. Impacted third molars: classification and modified technique for removal. // *Dent Digest.* – 1933. – V39. – P 330-8.
207. Pilatti G.L., Santos F.A., Bianchi A., Cavassim R., Tozetto C.W. The use of celecoxib and dexamethasone for the prevention and control of postoperative pain after periodontal surgery. // *J Periodontol.* – 2006. – V77. – N11. – P 1809-14.
208. Polak D., Shapira L. From maximally to minimally invasive surgery for sinus floor augmentation. // *Compend Contin Educ Dent.* – 2013 . – Vol. 34. – Spec No:19-24. – P. 25.
209. Prashanti E., Sajjan S., Reddy J.M. Failures in implants. // *Indian J Dent Res.* – 2011. – V22. – P. 446-53.
210. Proussaefs P., Lozada J. The use of intraorally harvested autogenous block grafts for vertical alveolar ridge augmentation: a human study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* – 2005. – V25. – P. 351–63.
211. Raffa R.B., Friderichs E., Reimann W., Shank R.P., Codd E.E., Vaught J.L. Opioid and non opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol – an “atypical” opioid analgesic. // *J Pharmacolo Exp Ther.* – 1992. – V 260. – P 275-85.
212. Riendeau D., Percival M.D., Brideau C. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2001. – V296. – P 558–66.

213. Roberts L.J, Morrow D.J. Analgesic-Antipyretic Agents. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG(Eds). // Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. NY: McGraw Hill;2001: pp 687.
214. Rosenberg E.S., Torosian J.P., Slots J. Microbial differences in 2 clinically distinct types of failures of Osseo integrated implants. // Clin Oral Implants Res. – 1991. – V2. – P. 135-44.
215. Sakkas A., Schramm A., Karsten W., Gellrich N.C., Wilde F. A clinical study of the outcomes and complications associated with zygomatic buttress block bone graft for limited preimplant augmentation procedures. // J Craniomaxillofac Surg. – 2016. – V44. – N3. – P. 249–56.
216. Sakkas A., Wilde F., Heufelder M., Winter K., Schramm A. Autogenous bone grafts in oral implantology-is it still a "gold standard"? A consecutive review of 279 patients with 456 clinical procedures. // Int J Implant Dent. – 2017. – V3. – N1. –P. 23.
217. Santosh V., Bhukya P., Medisetty B., Rampalli V.C., Kumar P.A. Outcomes of intentional perforation of the maxillary sinus floor during implant placement: A single-center, prospective study in 57 subjects. // J Dent Implant. – 2019. – N 9. – P. 60-5.
218. Satoskar R.S, Bhandarkar S.D, Rege N.N. Pharmacology and Pharmacotherapeutics, 19thEd. // Mumbai: Popular prakashan; 2005: PP 159-80.
219. Sbordone C., Toti P., Guidetti F., Califano L., Pannone G., Sbordone L. Volumetric changes after sinus augmentation using blocks of autogenous iliac bone or freeze-dried allogeneic bone. A non-randomized study. // J Craniomaxillofac Surg. – 2014. – V42. – P. 113–8.
220. Schmelzeisen R., Frölich J.C. Prevention of postoperative swelling and pain by dexamethasone after operative removal of impacted third molar teeth. // Eur J Clin Pharmacol. – 1993. – V44. – N3. – P 275-7.
221. Schwartz-Arad D., Dori S. Intraoral autogenous onlay block bone grafting for implant dentistry. // Refuat Hapeh Vehashinayim. – 2002. – V19. – P. 35–9. 77.
222. Seok J., Warren H.S., Cuenca A.G., Mindrinos M.N, Baker H.V., Xu W., Richards D.R., McDonald-Smith G.P., Gao H., Hennessey L. Genomic responses in mouse models

- poorly mimic human inflammatory diseases. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2013. – V110. – N9. – P. 3507–3512.
223. Seymour R.A. The use of pain scales in assessing the efficacy of analgesics in post-operative dental pain. // *Eur. J. Clin Pharmacol.* – 1982. – V23. – N 5. – P 441-4.
224. Seymour R.A., Blair G.S., Wyatt F.A. Post-operative dental pain and analgesic efficacy Part I and II. // *Br J Oral Surg.* – 1983. – V21. – P 290-7
225. Shah I., Zaeem K., Ibrahim M.W., Hussain I., Hassan A. Comparison of analgesic efficacy of tramadol hydrochloride with diclofenac sodium in dentoalveolar surgery. // *Pak Oral & Dental Journal.* – 2008. – V 28. – N2. – P 241-44
226. Shenoy S.B., Talwar A., Shetty S., Anegundi R.V. Etiology and Management of Complications Associated with Sinus Augmentation Procedures. // *J Health Allied Sci.* – 2021. – N 11. – P.113–118.
227. Simonpieri A., Del Corso M., Vervelle A., Jimbo R. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. // *Current Pharmaceutical Biotechnology.* – 2012. – V13. – N7. – P.1231-56.
228. Sotto-Maior B.S., Senna P.M., Assis N.M.S.P. Corticosteroids or cyclooxygenase 2-selective inhibitor medication for the management of pain and swelling after third-molar surgery. // *J Craniofac Surg.* – 2011. – V22. – N5. – P758-62.
229. Stern A., Green J. Sinus lift procedures: an overview of current techniques. // *Dent Clin North Am.* – 2012. – Vol. 56. – Iss. 1. – P. 219-33
230. Stricker A., Schramm A., Marukawa E., Lauer G., Schmelzeisen R. Distraction osteogenesis and tissue engineering-new options for enhancing the implant site. // *Int J Periodontics Restorative Dent.* – 2003. – V23. – N3. – P. 297–302.
231. Tatum H. Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. // *Dent Clin North Am.* – 1986. – N 30. – P. 207-229.
232. Tokavanich N., Wein M.N., English J.D., Ono N., Ono W. The Role of Wnt Signaling in Postnatal Tooth Root Development. // *Front. Dent. Med.* – 2021. – V2. – P. 769134

233. Torres J., Tamimi F., García I., Cebrian J.L., López-Cabarcos E., Lopez A. Management of atrophic maxilla in severe osteoporosis treated with bisphosphonates: a case report. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2008. – Vol. 106. – Iss. 5. – P. 668-72.
234. Torshin V., Kastyro I., Kostyaeva M., Popadyuk V., Ermakova N., Surovtsev V., Gushchina Y., Kovalenko A. The effect of destruction of the mucous membrane of the olfactory zone of the nasal septum on the cytoarchitectonics of the pyramidal layer of the hippocampus. // *Virchows Archiv.* – 2020. – V.477 (Suppl 1). – P.S340 <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02938-x>
235. Truhlar R.S. Perimplantitis-causes and treatment. // *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* – 1998. – V10. – P. 299-308.
236. Um I.-W., Ku J.-K., Kim Y.-M., Yun P.-Y., Chang N.-H., Kim Y.-K., Choi Y. Allogeneic Demineralized Dentin Matrix Graft for Guided Bone Regeneration in Dental Implants. // *Appl. Sci.* – 2020. – V10. – P. 4661
237. Urist M.R., Dowell T.A., Hay P.H., Startes B.S. Inductive Substrates for Bone Formation. // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1968. – V59. – P. 59–96.
238. Velasco-Ortega E., Sierra-Baztan A., Jiménez-Guerra A., España-López A., Ortiz-Garcia I., Núñez-Márquez E., Moreno-Muñoz J., Rondón-Romero J.L., López-López J., Monsalve-Guil L. Long-Term Clinical Study of Implants Placed in Maxillary Sinus Floor Augmentation Using Beta-Tricalcium Phosphate. // *Int J Environ Res Public Health.* – 2021. – Vol.18. – Iss.19. – P. 9975.
239. Velasco-Ortega E., Valente N.A., Iezzi G., Petrini M., Derchi G., Barone A. Maxillary sinus augmentation with three different biomaterials: Histological, histomorphometric, clinical, and patient-reported outcomes from a randomized controlled trial. // *Clin Implant Dent Relat Res.* – 2021. – Vol. 23. – Iss. 1. – P. 86-95.
240. Vickers E.R., Cousins M.J., Woodhouse A. Pain description and severity of chronic orofacial pain conditions. // *Australian Dental Journal.* – 1998. – V43. – P 403-9.
241. Wang D., Tian J., Wang Y., Wei D., Lin Y. Clinical and radiographic outcomes of reentry lateral sinus floor elevation after a complete membrane perforation. // *Clin Implant Dent Relat Res.* – 2020. – Vol. 22. – Iss. 5. – P. 574-581.

242. Wang L., Wu Y., Perez K.C., Hyman S., Brunski J.B., Tulu U.S., Bao C., Salmon B., Helms J.A. Effects of condensation on peri-implant bone density and remodeling. // *J Dent Res.* – 2017. – V96. – N4. – P. 413–420.
243. Wang S., Zhang Z., Zhao J., Zhang X. Vertical alveolar ridge augmentation with β -tricalcium phosphate and autologous osteoblasts in canine mandible. // *Biomaterials.* – 2009. – V. 30. – Is. 13.– P. 2489-2498.
244. Wilson D. McGraw-Hill Manual of Laboratory and Diagnostic Tests 1st Ed Normal, Illinois. – 2007.
245. Wimalarathna A. Indirect Sinus Lift: An Overview of Different Techniques. // *Biomed J Sci & Tech Res.* – 2021. – Vol. 33. – Iss. 4. – 26101-5.
246. Winter G.B. Principles of exodontias as applied to the impacted mandibular third molar; a complete treatise on the operative technic with clinical diagnoses and radiographic interpretations. // St. Louis: American Medical Book Co. – 1926.
247. Yaremenko A.I., Lysenko A.V., Ivanova E.A., Vilesov A.D., Galibin O.V., Petrov N.L., Kirillov P.A. Prospectives for using artificial scaffolds in oral and craniofacial surgery: literature review // *Cellular Therapy and Transplantation.* – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 21–27.
248. Yi Y.S., Emanuel K.M., Chuang S.K. Short (5.0 x 5.0 mm) implant placements and restoration with integrated abutment crowns. // *Implant Dent.* – 2011. – Vol.20(2). – P.125-130.
249. Yin X., Li J., Chen T., Mouraret S., Dhamdhare G., Brunski J.B., Zou S., Helms J.A. Rescuing failed oral implants via Wnt activation. // *J Clin Periodontol.* – 2016. – V43. – N2. – P.180–192.
250. Yuan X., Pei X., Zhao Y., Li Z., Chen C.H., Tulu U.S., Liu B., Van Brunt L.A., Brunski J.B., Helms J.A. Biomechanics of Immediate Postextraction Implant Osseointegration. // *J Dent Res.* – 2018. – V97. – N9. – P. 987-994.
251. Yuan X., Xu Q., Zhang X., Van Brunt L.A., Ticha P., Helms J.A. Wnt-Responsive Stem Cell Fates in the Oral Mucosa. // *iScience.* – 2019. – V21. – P. 84-94.