

*На правах рукописи*



**Локтионова Марина Владимировна**

**Анализ биомеханики нижней челюсти у пациентов с бисфосфонатными  
остеонекрозами (диагностика, лечение, реабилитация)**

3.1.7. Стоматология

3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия

Автореферат  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научные консультанты:**

Заслуженный врач Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор

**Адмакин Олег Иванович**

доктор медицинских наук, профессор

**Слётов Александр Анатольевич**

**Официальные оппоненты:**

**Абакаров Садулла Ибрагимович** – член-корреспондент РАН, Лауреат Государственной премии РФ, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, стоматологический факультет, кафедра ортопедической и общей стоматологии, заведующий кафедрой

**Калакуцкий Николай Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, профессор кафедры

**Лепилин Александр Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Защита состоится «20» апреля 2023 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.27 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент



**Дикопова Наталья Жоржевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Анализ литературных данных о патофизиологических аспектах развития бисфосфонатных остеонекрозов челюстей в основной своей массе посвящен констатации морфологических изменений. Результаты представленных гистологических исследований детализируют морфологическую картину на этапе забора материала, что никоим образом не способствует пониманию патогенеза, своевременной диагностике причин возникновения бисфосфонатного остеонекроза и выбору эффективных методов профилактики и лечения [64,90,125,188,199,258,279,290]. Все предлагаемые и используемые в рутинной практике лабораторные, морфологические методы исследований сопряжены с промежуточным этапом — пробаподготовкой, что накладывает отпечаток на понимание принципиальных механизмов развития и без того малоизученного патологического процесса [43,80]. Также отсутствует информация о биомеханических нарушениях зубочелюстной системы и эффективных способах ее коррекции. Изменения функции у пациентов с объемными дефектами нижней челюсти, развивающимися на фоне бисфосфонатного остеонекроза, сопряжена с прогрессивным увеличением количества вопросов, требующих решения по мере развития заболевания и увеличением числа пациентов, нуждающихся в помощи [38,44,78,218,225].

В доступной литературе динамические показатели биомеханики нижней челюсти после резекции объемных фрагментов кости представлены информацией об использовании различных фиксирующих устройств, сложных аутотрансплантатов на питающей ножке [3,31,34,48,62]. Отдаленные результаты указанных методов лечения дискуссионны, о чем свидетельствуют вновь изобретаемые многочисленные модификации хирургических методик и фиксирующих устройств [17,40,43]. Анализ показателей минерального и аминокислотного состава во фракциях крови и в костных фрагментах челюстей у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами на этапе их резекции также представлены единичными сообщениями [51,129,148,191,216–219].

Для решения целого комплекса задач данной проблемы очевидна необходимость выполнения не только стандартных клинических, лабораторных, визуальных методов диагностики, но и внедрения более современных, информативных, лишенных вышеуказанных недостатков методов, не искажающих точность результатов. Последние

необходимы не только для расширения понимания патогенеза и коррекции клинических и биохимических нарушений в крови и соединительных тканях, а также для поиска их взаимосвязи с пусковыми и патогенетическими звеньями бисфосфонатного остеонекроза.

До настоящего времени в литературных источниках анализ нейрофизиологических показателей, отражающих биомеханику и функциональную активность жевательной мускулатуры у данной категории пациентов, также не раскрыт. Клинические исследования свидетельствуют о нарушениях двигательной активности жевательной группы мышц, но нейрофизиологические исследования у данной категории пациентов проведены только в рамках настоящего исследования.

Встречаются единичные сообщения об использовании устройств внешней фиксации костных фрагментов нижней челюсти, действие которых направлено на анатомическое позиционирование, а не на оптимизацию функциональной активности и сбалансированность работы сохраненных после резекции фрагментов зубочелюстной системы [79,84–97,109,114,117].

Сравнительный анализ клинических результатов радикальных методов хирургического лечения бисфосфонатных остеонекрозов челюстей свидетельствует не только об их объемном вмешательстве, но и о целом ряде нерешенных проблем в реабилитационном периоде [136,142,150,168]. После радикального хирургического лечения проведение реконструктивных оперативных вмешательств либо невозможно, либо затруднено по причине использования травматичных способов и без того ослабленных пациентов. Их неоднозначная эффективность обусловлена высоким риском развития как интра-, так и послеоперационных осложнений. Существующие в настоящее время общепринятые принципы планирования и способы прогнозирования эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий основаны на классических схемах [173,198,227]. Эффективность предлагаемых алгоритмов, по данным социологических опросов, проведенных среди пациентов с резецированными фрагментами челюстей, восстанавливаемых сложными трансплантатами, свидетельствует о негативной динамике критериев качества жизни в среднесрочной перспективе. Очевидно, что проблема реабилитации и лечения пациентов с нарушенной биомеханикой зубочелюстной системы, развивающейся на фоне прогрессирующего бисфосфонатного остеонекроза, обусловлена нарушением биохимических процессов в

крови и соединительных тканях. Для решения обозначенного круга задач настоящей проблемы необходимо выявить недостатки существующих диагностических методов. Внедрение информативных, современных методов диагностики позволит оптимизировать поиск, планирование и анализ более эффективных комплексных способов, направленных на устранение причинно-следственных связей патологического процесса.

### **Степень разработанности темы исследования**

Бисфосфонатный остеонекроз челюстных костей все чаще становится причиной тотальных и (или) субтотальных резекций челюстных костей [82,168,187,271]. Отсутствие осведомленности амбулаторного стоматологического звена о мерах профилактики и диагностики патологического процесса влечет за собой агрессивное прогрессирование заболевания с прогнозом тотальной хирургии, вызывающей биомеханические нарушения, которые значительно снижают критерии качества жизни [76,82,116,120,148]. Биомеханические нарушения, возникающие на фоне бисфосфонатного остеонекроза челюстных костей, по ряду субъективных и объективных показателей имеют тягостный характер. Стандартные протоколы лечения бисфосфонатного остеонекроза нижней челюсти, заключающиеся в оперативном, внеротовом доступе к патологическим фрагментам. Вследствие чего развиваются биомеханические осложнения, обусловленные нарушением целостности сложно устроенного зубочелюстного комплекса. Также как следствие, развиваются функциональные нарушения практически во всех структурах, что приводит к тяжёлым, нередко необратимым исходам [111,220,226,228,237]. Эстетический дисбаланс, обусловленный грубыми рубцовыми изменениями, провоцирует функциональные нарушения: дикции, жевательного процесса, глотательного рефлекса, активности мимических проявлений [69,77,85,103,104]. Результаты исследований, полученные отечественными и зарубежными авторами в раннем и позднем послеоперационном периодах, у пациентов с тотальной и (или) субтотальной резекцией нижней челюсти свидетельствуют о наличии негативных эмоций после проведенного вмешательства. Полученные данные коррелировали с отрицательными показателями критериев качества жизни у пациентов [55,59,135,149,209,243]. Всё вышеуказанное в проанализированных источниках интерпретируется различно, в связи с чем очевидна необходимость комплексного изучения и разработки современного подхода, позволяющего минимизировать

послеоперационные риски и неблагоприятные исходы. На этапах теоретического изучения диссертантом отмечены спорные моменты патофизиологического звена бисфосфонатного остеонекроза. По литературным данным, доступным в поисковых системах PubMed, Web of Science, e-library и других, механизм действия бисфосфонатных препаратов изучен на уровне костного метаболизма и морфологических данных уже повреждённых тканей [10,57,64,91,98,129,148,188,205,240,266]. По мнению диссертаната, изолированное, локальное изучение патологии, точнее негативных результатов длительно существующей патологии не позволяет достоверно изучить патофизиологические аспекты, которые, вероятнее всего, лежат в основе ряда процессов, протекающих на тканевом уровне. Внедрение таких методов диагностики, как спектральный анализ и высокоэффективная жидкостная хроматография, позволят определить уровень содержания минеральных элементов и аминокислот. Прямо, либо опосредованно по клиническим проявлениям станет возможно судить о непосредственной роли и участии в нейрофизиологических реакциях организма при их дисбалансе [75,116,129,279,282,323]. Полученные диссертантом результаты свидетельствуют о необходимости комплексного междисциплинарного подхода к решению вопросов реабилитации пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом. В комплекс необходимо включать этиопатогенетическую терапию, разрушающую цепи патологического звена. Анализ нейрофизиологических показателей, в том числе, у пациентов с зубочелюстной патологией широко используется при различных её дефектах и деформациях [34,41,70,85,89,104]. Результаты мониторинга нейрофизиологических показателей с повреждённой жевательной мускулатуры позволили обосновать необходимость одномоментного внеочагового позиционирования фрагментов челюстных костей при тотальной и (или) субтотальной резекции. В отдаленном и раннем послеоперационных периодах этот подход способствовал положительной динамике, о чём свидетельствуют показатели мышечного ответа. Клинические показатели, в свою очередь, свидетельствуют о сокращении сроков реабилитации и высокой эффективности реконструктивно-восстановительной хирургии в 100% случаев.

В результате исследования установлено, что высокая частота встречаемости бисфосфонатных остеонекрозов коррелирует с уровнем содержания микро-, макроэлементов, аминокислот в крови и соединительных тканях. Сформулированное предположение о негативной роли бисфосфонатных препаратов, провоцирующих

деструкцию кости с нарушениями биомеханики, угнетением нейрофизиологических показателей, ухудшением качества жизни, нашло подтверждение в ходе проведённого исследования. Детальный анализ позволил зафиксировать рост числа осложнений и высокий процент нуждаемости пациентов в эффективных методах профилактики и комплексной их реабилитации, что также способствовало формулировке цели и задач настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Разработать и научно обосновать концепцию этиопатогенетической реабилитации биомеханических нарушений для пациентов с бисфосфонат обусловленными субтотальными дефектами авторским устройством.

### **Задачи исследования**

1. Провести теоретико-методологический анализ эффективности диагностики, лечения и реабилитации пациентов с субтотальными костными дефектами челюстей при бисфосфонатном остеонекрозе.
2. В эксперименте создать модель остеонекроза, определить характер негативного влияния бисфосфонатных препаратов на количественный состав аминокислот и минеральных элементов в крови животного.
3. В эксперименте создать модель субтотального дефекта нижней челюсти с биомеханическими нарушениями зубочелюстной системы, разработать и апробировать способ их устранения разработанным устройством.
4. Провести по лабораторным данным сравнительный анализ количественного состава аминокислот и минеральных элементов в крови и костях зубочелюстной системы у здорового человека и пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом.
5. Провести анализ функциональной активности поверхностных височных и жевательных мышц у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей по данным нейрофизиологических исследований.
6. По данным визуальных методов диагностики оценить эффективность применения разработанного авторского устройства для профилактики и коррекции биомеханических нарушений зубочелюстной системы у пациентов с субтотальными дефектами челюстей.

7. Разработать концепцию этиопатогенетической ступенчатой терапии для коррекции биомеханических и биохимических нарушений у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей.

8. Провести мониторинг критериев качества жизни пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей при проведении этио-патогенетического комплекса реабилитации.

9. Разработать и внедрить в практику профильных лечебных организаций этиопатогенетический комплекс лечения биомеханических нарушений у пациентов с субтотальными дефектами челюстей.

### **Научная новизна**

1. Впервые в эксперименте на животных, участвующих в эксперименте, создана модель бисфосфонатного остеонекроза челюстей для определения характера негативного влияния препаратов на биохимический состав крови и костной ткани.

2. Впервые в эксперименте создана модель субтотального дефекта нижней челюсти, визуализированы его границы по данным МСКТ для детализации биомеханических нарушений зубочелюстной системы животного, участвующего в эксперименте, что защищено патентом РФ на изобретение: «Способ моделирования дефекта нижней челюсти у экспериментального животного» (патент № 2682613 от 04.12.2017), «Способ моделирования дефекта мягких тканей альвеолярного отростка и его устранение у экспериментального животного (заявка № 2022 109379/(0119561) от 07.04.2022).

3. Впервые разработано и апробировано в эксперименте устройство для устранения биомеханических нарушений, развившихся вследствие моделирования субтотального дефекта нижней челюсти у животного. «Устройство для фиксации фрагментов нижней челюсти у экспериментального животного» (патент № 2682615 от 19.03.2019).

4. Впервые разработано и апробировано в эксперименте устройство для оптимизации стабильной и функциональной активности нижней челюсти с субтотальным дефектом при ее движениях в различных векторах. «Устройство для оптимизации биомеханики нижней челюсти с субтотальным дефектом» (патент № 2680025 от 14.02.2019).



5. Впервые проведен сравнительный анализ показателей аминокислотного состава крови и соединительных тканей у здоровых лиц и онкологических больных после курса химиотерапии с признаками остеонекроза челюстных костей.

6. Впервые проведен анализ аминокислотного, минерального состава крови и костей пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами, которые рассмотрены как хроническая интоксикация организма, способствующая прогрессивному развитию общесоматических заболеваний. «Способ лечения церебрального вазоспазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии» (патент № 2763254 от 28.12.2021).

7. Впервые в клинике проведен сравнительный анализ функциональной активности жевательной мускулатуры у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом и объемным дефектом после резекции челюсти по данным нейрофизиологических исследований.

8. Впервые разработан этиопатогенетический комплекс терапии для коррекции биохимических нарушений и функциональной активности жевательных мышц у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом.

9. Впервые разработано и использовано в клинике устройство для профилактики и устранения биомеханических нарушений зубочелюстной системы, развившихся вследствие резекции объемного фрагмента нижней челюсти.

10. Впервые в клинике проанализированы критерии качества жизни пациентов после различных хирургических способов лечения дефектов нижней челюсти, развившихся в следствие бисфосфонатного остеонекроза.

11. Впервые разработана концепция этиопатогенетической ступенчатой терапии для коррекции биомеханических и биохимических нарушений у пациентов с бисфосфонат обусловленными остеонекрозами и дефектами челюстей.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Предложен способ моделирования бисфосфонатного остеонекроза в эксперименте на животных, проведен мониторинг показателей минерального и аминокислотного состава в крови.

2. Результаты экспериментальной части исследования по моделированию бисфосфонатного остеонекроза на животных, максимально соответствующих генотипу человека, позволили оценить патогенез заболевания на каждом этапе его развития.

3. Моделирование субтотальных дефектов нижней челюсти у животных, участвующих в эксперименте, позволило проанализировать функционирование зубочелюстной системы при использовании позиционирующих устройств.

4. Продемонстрированы результаты устранения биомеханической дисфункции зубочелюстной системы у животных, участвующих в эксперименте, с использованием разработанного устройства.

5. Обоснована необходимость изучения патогенеза бисфосфонатного остеонекроза челюстей на основе анализа количественных показателей ионного состава и мониторинга аминокислот в крови и костной ткани пациентов с использованием спектрометрии и высокоэффективной газожидкостной хроматографии.

6. Предложенный метод комплексного лабораторного анализа у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами способствовал выявлению патогномичных симптомов идентичных хронической интоксикации с явлениями локальной дисфункции жевательной мускулатуры, биомеханическими нарушениями зубочелюстной системы.

7. Предложено внедрение нейрофизиологического мониторинга, позволяющего достоверно оценить функциональную способность жевательной мускулатуры.

8. Для субъективной оценки общего состояния пациентов в предоперационном периоде, на этапах лечения и в послеоперационном периоде использованы критерии качества жизни.

### **Методология и методы исследования**

Встречаются единичные сообщения об использовании устройств внешней фиксации костных фрагментов нижней челюсти, действие которых направлено на анатомическое позиционирование, а не на оптимизацию функциональной активности и сбалансированность работы сохраненных после резекции фрагментов зубочелюстной системы [79,84–97,109,114,117].

Актуальные на сегодняшний день данные послужили выбором для следующих материалов и методов, используемых в настоящем исследовании: в экспериментальной части первым этапом создавали бисфосфонат обусловленный остеонекроз челюстных костей с последующим динамическим исследованием показателей аминокислот и минеральных элементов (методы: высокоэффективная жидкостная хроматография и спектрометрия). Вторым этапом создавали субтотальный дефект нижней челюсти с

последующим его устранением устройством, корректирующим биомеханические нарушения. На первом этапе животными, участвующими в эксперименте являлись карликовые свиньи, на втором этапе овцематки породы «Советский Меринос»; в клинической части исследования методами лабораторного специфического исследования стали высокоэффективная жидкостная хроматография и спектрометрия, в анализе показателей аминокислот и минеральных элементов, общеклинические анализы, включая ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, дополнительными визуальными методами обследования выбраны МС КТ, КЛ КТ, МРТ, а также нейрофизиологический мониторинг, психо-социальным исследованием являлась оценка критериев качества жизни.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Устранение и профилактика биомеханических нарушений, развивающихся вследствие формирования объёмных дефектов челюстей, и функциональной мышечной дисфункции, обусловленной биохимическими и нейрофизиологическими деформациями на фоне бисфосфонатного остеонекроза, является актуальной многоуровневой проблемой медицинской науки.

2. Лечение и профилактику бисфосфонатных остеонекрозов необходимо начинать с внедрения в рутинную практику методов диагностики лабораторных современных специфических методов исследований, детализирующих влияние на биомеханику зубочелюстной системы мышечных функциональных нарушений.

3. К специфическим методам диагностики при данной патологии необходимо отнести определение уровня содержания аминокислот в крови и костной ткани, так как они являются органообразующими структурными единицами, обеспечивающими функциональную активность движущих систем зубочелюстной системы.

4. Специфическими диагностическими данными, также необходимо считать показатели минеральных микро- и макроэлементов во фракциях крови и костной ткани, так как они являются неотъемлемой частью аминокислот, органов, систем и органокомплексов, обеспечивают их функционирование при непосредственном сбалансированном содержании в буферных средах.

5. Клинические проявления биомеханических нарушений необходимо корректировать, опираясь на принципы купирования симптомов хронической интоксикации и максимально щадящим удалением повреждённых костных структур,

используя механизмы позиционирующего устройства, для удержания в стабильном и анатомически правильном положении сохранённые костные структуры, обеспечивая их максимальную физиологическую активность.

6. Для понимания основных механизмов возникновения бисфосфонатного остеонекроза, провоцирующих деструкцию и формирование дефекта в кости, а также принципов развивающейся дисфункции сократительного аппарата зубочелюстной системы необходимо создать и изучить модели каждого из патологических звеньев данного заболевания.

7. На этапе доклинического изучения основных звеньев патологического процесса целесообразно использовать биологические модели, которые максимально идентичны организму человека.

8. Разработанное и апробированное устройство на этапе доклинической и клинической части исследования способствовало профилактике развития и устранению побочных эффектов бисфосфонатных препаратов, а также обеспечивало стабилизацию биомеханической функциональной активности зубочелюстной системы.

9. Ступенчатый алгоритм этиопатогенетической терапии способствовал оптимизации сроков реабилитации, положительной динамике показателей качества жизни.

10. Каскадная схема использования лекарственных препаратов, подобранных для комплекса этиопатогенетической терапии, включающей гепато-, нефропротективную, дезинтоксикационную, ангиопротективную, антиоксидантную, оптимизирует стабилизацию биомеханических нарушений функциональной активности зубочелюстной системы.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспортам научных специальностей 3.1.7. Стоматология, 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия; стоматология – область науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза основных стоматологических заболеваний (кариес зубов, заболевания пародонта, остеомиелит, воспалительные заболевания челюстей, биомеханика зубочелюстной системы и др.), разработкой методов их профилактики, диагностики и лечения; челюстно-лицевая хирургия – хирургическая специальность, занимающаяся лечением различных заболеваний и состояний в области лица, челюстей, полости рта, головы и шеи.

Совершенствование методов профилактики, ранней диагностики и современных методов лечения стоматологических заболеваний направлено на сохранение здоровья населения страны, области исследования согласно пунктам 1, 2, 6; отрасли науки: медицинские науки. Паспорту второй специальности 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия, в соответствии с направлениями исследований в пунктах 3, 10, 12, 13; отрасли науки: медицинские науки.

### **Степень достоверности результатов проведённых исследований**

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации обоснованы теоретическими решениями и экспериментальными данными, полученными в работе, и не противоречат известным положениям наук; базируются на строго доказанных выводах, согласуются с известным опытом создания и совершенствования знаний.

### **Апробация результатов работы**

Новое в теории и практике стоматологии: Материалы XV Форума учёных Юга России в рамках научной конференции, Ставрополь, 27–28 октября 2016 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2016 г.; Актуальные аспекты современной стоматологии и имплантологии: Материалы научно-практической конференции, Пятигорск, 05–06 октября 2017 года. – Пятигорск: Ставропольский государственный медицинский университет, 2017 г.; доклад на конференции челюстно–лицевых хирургов МГМСУ им. А.И. Евдокимова: Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии, 2017 г.; Современные методы диагностики, лечения, и профилактики стоматологических заболеваний: К 25-летию общественной организации «Стоматологическая Ассоциация Ставропольского края», Ставрополь, 05–06 апреля 2018 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2018 г.; Международная научно-практическая конференция, Тверь, 15–16 ноября 2018 года – Тверь: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018 г.; Мультидисциплинарная эстетическая медицина Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова; РОПРЭХ IMCAS; Санкт-Петербургская Общественная организация «Человек и его Здоровье». – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»,

2021 г.; XX Форум научно-практической конференции стоматологов Юга России «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ», посвященной 80-летию со дня рождения профессора А. И. Воложина, Ставрополь, 21 октября 2021 г.; I Всероссийский съезд челюстно-лицевых хирургов с международным участием «Травмы челюстно-лицевой области и их последствия» 6-8 июня 2022 г.; XLVI Всероссийская научно-практическая Конференция СТАР «Актуальные проблемы в стоматологии» 25-27 апреля 2022 «Профилактика деформаций нижней челюсти при бисфосфонатном остеонекрозе»; Диссертация апробирована на межкафедральном совещании сотрудников кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии, ортопедической стоматологии, терапевтической стоматологии, пропедевтики стоматологических заболеваний, хирургической стоматологии института стоматологии им. Е.В. Боровского и кафедры челюстно-лицевой хирургии им. Н.Н. Бажанова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Ставропольской государственной медицинской академии 14.12.2022г.

#### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно участвовал во всех этапах экспериментальной и клинической работы. Автором проанализирована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи исследования, его дизайн. Автор лично осуществлял отбор пациентов для клинической части работы. Пациентам проводилось хирургическое и ортопедическое лечение при непосредственном участии автора в стационаре ГБУЗ СК «СККБ» и ФГБУ «ГВКГ» имени академика Н.Н.Бурденко.

В послеоперационном периоде контроль над выполнением консервативных процедур осуществлялся дистанционно. Автору принадлежит приоритет по разработке позиционирующих устройств, экспериментальных моделей, диагностических и хирургических методик, используемых при лечении пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом, осложненным формированием дефектов челюстных костей и биомеханических нарушений. Разработаны следующие способы и устройства: «Способ моделирования дефекта нижней челюсти у экспериментального животного» (патент № 2682631 от 04.12.2017); «Устройство для фиксации фрагментов нижней челюсти у экспериментального животного» (патент № 2682615 от 19.03.2019); «Устройство для оптимизации биомеханики нижней челюсти с субтотальным дефектом» (патент № 2680025 от 14.02.2019); способ лечения церебрального вазоспазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии: № 2020128780: заявл. 31.08.2020: опублик. 28.12.2021.

Сбор первичной информации и документации, статистическая обработка полученных данных с использованием ЭВМ осуществлялись автором лично.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 39 научных работ, из них 13 работ в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 5 патентов на изобретения по теме исследования, 20 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты научной экспериментально-клинической работы по диагностике и лечению биомеханических нарушений зубочелюстной системы, развивающихся на фоне прогрессирующего бисфосфонатного остеонекроза, внедрены в работу кафедр челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Ставропольского, Волгоградского, Махачкалинского государственных медицинских университетов, кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е. В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

### **Объем и структура работы**

Текст диссертации изложен на 357 страниц машинописного текста, включает 116 рисунков, 67 таблиц. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 323 источника (186 на русском и 137 - на иностранных языках).

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Объект и методы исследования**

Разработка и апробация устройства, позиционирующего фрагменты челюстных костей для устранения биомеханических нарушений, включало перспективный, контролируемый исследовательский поиск и реализацию их диагностики, лечения и профилактики у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстных костей. Диссертационное исследование в рамках экспериментальной части проходило на базе

вивария ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» на кафедре паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы, анатомии и патологической анатомии имени профессора С.Н. Никольского в соответствии с этическими аспектами и со строгим соблюдением законодательства РФ, а так же положением Всемирной конвенции о защите животных и порядке обращения с экспериментальными животными принятыми Хельсинским консилиумом в 2002 г. Клиническая часть исследования с апробацией устройства проводилась на базе ГБУЗ СК «СККБ» в строгом соответствии дизайну настоящего исследования.

Таблица 1 – Дизайн исследования

	Задача исследования	Материалы исследования	Сроки наблюдения (этап исследования)
	Провести ретроспективный анализ литературных данных из отечественных и зарубежных источников, медицинской документации пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами челюстей за период 10 лет	Минеральный баланс; Аминокислотный баланс; Визуальные методы диагностики; Метод нейрофизиологического мониторинга; Позиционирующие аппараты для внеочагового остеосинтеза;	Декабрь 2011г.-декабрь 2021г.
	Экспериментальное исследование на лабораторных животных	Моделирование бисфосфонатного остеонекроза у экспериментального животного (карликовые свиньи); Изучение аминокислотного и минерального баланса в жидких и твердых средах у экспериментального животного; Моделирование дефекта и апробация устройства для устранения биомеханических нарушений у экспериментального животного - баранов (порода Советский меринос);	6 месяцев;  6 месяцев;



Продолжение Таблицы 1

	<p>Расширенная клиническая диагностика, лечение, апробация устройства для коррекции биомеханических нарушений у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстных костей.</p> <p>Провести сравнительный анализ лабораторных показателей минерального состава в крови и костях зубо-челюстной системы у здорового человека и пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом.</p>	<p>Кровь: -лейкоцитарная фракция; -эритроцитарная фракция; -PRP-плазма;</p> <p>Костная ткань: -фрагменты верхней челюсти; -фрагменты нижней челюсти;</p>	<p>-в предоперационном периоде; - через 1, 3 и 6 месяцев после оперативного вмешательства и (или) от начала симптом обусловленной комплексной терапии;</p> <p>-после интраоперационного забора материала;</p>
	<p>Провести количественный анализ уровня содержания аминокислот в крови у здорового человека и пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом.</p>	<p>Кровь: Костная ткань: -фрагменты верхней челюсти; -фрагменты нижней челюсти;</p>	<p>-в предоперационном периоде; - через 1, 3 и 6 месяцев от начала симптом обусловленной терапии;</p> <p>-после интраоперационного забора материала;</p>
	<p>Провести нейрофизиологический мониторинг и сравнительный анализ функциональной активности мышц челюстно-лицевой области на здоровой и пораженной стороне.</p>	<p>-оценка биоэлектрической активности жевательных групп мышц; - оценка критериев качества жизни;</p>	<p>предоперационный период; - через 1, 3 и 6 месяцев после оперативного вмешательства и (или) от начала симптом обусловленной терапии;</p>

Продолжение Таблицы 1

Разработать симптом обусловленный комплекс терапии и коррекции качественных и количественных нарушений аминокислот и минеральных элементов в крови, костях у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами.	Пациенты, участвующие в исследовании	Декабрь 2011 г.- декабрь 2021г.
Разработать способ коррекции биомеханических нарушений зубочелюстной системы у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами.	Пациенты, участвующие в исследовании	Декабрь 2011 г.- декабрь 2021г.
Разработать диагностические и лечебные рекомендации для пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами челюстных костей и врачей-онкологов, стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, офтальмологов, нейрохирургов, ЛОР-специалистов и внедрить полученные данные в практику отмеченных специалистов	Результаты исследования	январь-сентябрь 2021 года

### Экспериментальная часть исследования

На шести экспериментальных животных (карликовых свиноматках), 2-х летнего возраста моделировали бисфосфонатный остеонекроз челюстных костей, вводя золедроновую кислоту в дозировке 0,06 мг/кг массы животного с интервалом в 28 дней, и мониторингом аминокислот, микро- и макроэлементов после каждого введения.



Рисунок 1 – Пасть животного, участвующего в эксперименте, пастозность слизистой оболочки с явлениями перифокальной инфильтрации мягких тканей на 84 сутки (3-я инъекция золедроновой кислоты)

Результаты клинических наблюдений с использованием дополнительных методов исследования, характеризовались отрицательной динамикой, признаками развивающегося бисфосфонатного остеонекроза, требовавшего хирургического разрешения.

### **Разработка устройства, позиционирующего фрагменты челюстных костей и устраняющего биомеханические нарушения в эксперименте**

Экспериментальная часть апробации проходила на 6 животных, участвующих в эксперименте, овцематках 2-х летнего возраста породы Советский меринос. Моделировали субтотальный дефект нижней челюсти с характерными биомеханическими нарушениями (Рисунок 2).

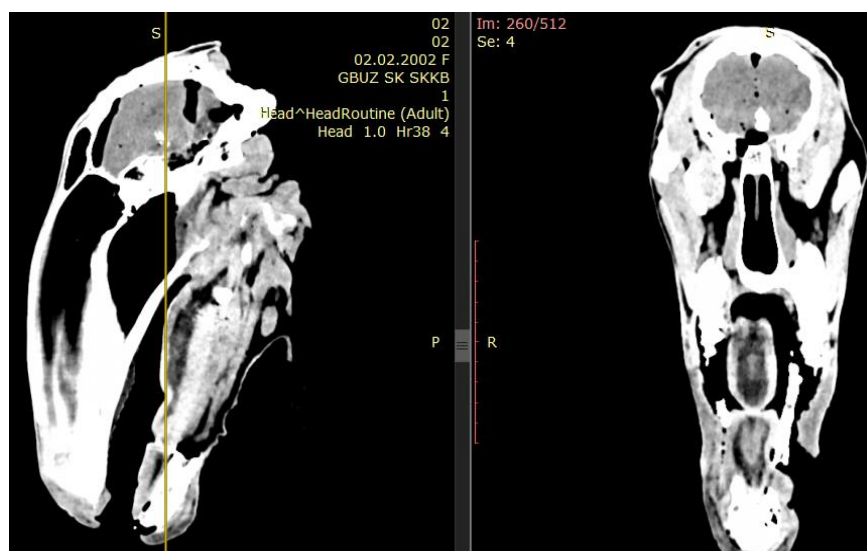


Рисунок 2– МС КТ (нативные срезы) животное, участвующее в эксперименте, состояние после сегментарной блок-резекции нижней челюсти

Конструкционный поиск элементов устройства осуществлялся в ходе экспериментального динамического наблюдения.



Рисунок 3 – Конструкционные элементы устройства, позиционирующего фрагменты нижней челюсти для животного, участвующего в эксперименте, устраняющего биомеханические нарушения

На экспериментальном этапе апробации устройства все манипуляции, выполняли в соответствии с изложенными выше правилами обращения с лабораторными животными:

- моделирование субтотального дефекта нижней челюсти (хирургическое вмешательство выполнялось внутриворотным доступом с целью сохранения элементов

жевательной мускулатуры и профилактики формирования грубых рубцовых деформаций);

- выполнялись МС КТ и МРТ диагностика сформированного субтотального дефекта с последующим стереолитографическим прототипированием для изготовления индивидуальных конструктивных элементов позиционирующего устройства;

- собственно этап установки устройства, позиционирующего фрагменты нижней челюсти и устраняющего биомеханические нарушения;

- динамическое наблюдение за экспериментальными животными в течение 6 месяцев после оперативного вмешательства;

### Результаты экспериментального исследования:

Для определения уровня показателей минерального (Таблица 2) и аминокислотного состава (Таблица 3) в проекции моделируемого очага остеонекроза у карликовых свиноматок выполнена частичная резекция кости. Нарушения биохимических показателей микро-, макроэлементов и аминокислотного состава крови и кости предопределило одну из задач запланированного исследования, разработку этиопатогенетической комплексной терапии, направленную на устранения явлений интоксикации микро- и макроэлементами, и развившегося дефицита аминокислот.

Таблица 2 – Средние показатели минерального баланса в крови животных, участвующих в эксперименте, в отдаленном послеоперационном периоде (мг%)

Элемент \ Временной промежуток	S <sup>2-</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	P <sup>3+</sup>	Ca <sup>2+</sup>
	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m
Через 28 суток от первого введения	0,015±0,001	465±12,1	190±7,5	2,41±0,01	0,2±0,05
Через 56 суток	0,02±0,001	456±0,9	186,2±0,1	2,72±0,01	0,28±0,01
Через 84 дня	2,98±0,01	536,7±0,1	233,43±0,01	3,42±0,01	1,12±0,01
Через 112 дней	7,54±0,01	571,3±0,1	442,49±0,16	4,49±0,01	3,67±0,01
Референсные значения	2,5–3,5	4,84–6,88	98–104	1,29–1,94	0,015
ANOVA-тест, p	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>

Таблица 3 – Средние показатели аминокислотного баланса в крови животных, участвующих в эксперименте, в послеоперационном периоде (мкмоль/л)

Аминокислота	Через 1 месяц после хирургического вмешательства	Через 3 месяца после хирургического вмешательства	Через 6 месяцев после хирургического вмешательства	p, ANOVA -тест
	Me±m	Me±m	Me±m	
Таурин (TAU)	10,6±0,1	18,9±0,1	23,9±0,1	>0,05
Треонин (THR)	30,1±0,1	38,3±0,1	49,6±0,1	>0,05
Тирозин (TYR)	12,6±0,1	18,3±0,1	22,2±0,1	<b>&lt;0,05</b>
Фенилаланин (PHE)	19,3±0,1	20,5±0,1	24,5±0,01	<b>&lt;0,05</b>
Орнитин (ORN)	18,9±0,1	25,2±0,1	26,9±0	<b>&lt;0,05</b>
Аргинин (ARG)	2,6±0,1	4,9±0,1	6,4±0,1	<b>&lt;0,05</b>
Серин (SER)	36,1±0,1	42,8±0,1	47,3±0	<b>&lt;0,05</b>
Аспарагин (ASN)	14,2±0,1	29,7±0	31,5±0,1	<b>&lt;0,05</b>
Глутаминовая кислота (GLU)	25,2±0,2	41,3±0	44,8±0,1	<b>&lt;0,05</b>
Пролин (PRO)	18,6±0,1	28,3±0,1	42,8±0,2	<b>&lt;0,05</b>
Глицин (GLY)	39,6±0,1	47,2±0,2	85,9±0,1	<b>&lt;0,05</b>
Аланин (ALA)	32,6±0,1	68,6±0,2	97,8±0,2	<b>&lt;0,05</b>
Лейцин (LEU)	32,6±0,1	42,8±0,1	58,7±0,1	<b>&lt;0,05</b>
Биохимический показатель				
Аммиак (NH <sub>3</sub> )	36,4±0,2	30,8±0,1	25,1±0	<b>&lt;0,05</b>
Мочевина (UREA)	1,8±0,01	2,5±0,01	4,2±0,01	>0,05

Динамическое наблюдение за шестью экспериментальными животными (овцематками породы Советский меринос) к 3-му дню послеоперационного периода, на этапе снятия животных с нагрузки седативными препаратами и зондового питания, выявлено восстановление биомеханического функционирования нижней челюсти не менее чем на 50%, что определялось по количеству потребляемого силоса и интенсивности перемещения нижней челюсти в вертикальной плоскости. У одного из экспериментальных животных, на 52-ые сутки идентифицированы клинические признаки очагового остеомиелита тела нижней челюсти. Очаг воспаления кости локализовался в проекции сформированного дефекта, сопровождавшийся абсцессом мягких тканей в подчелюстном пространстве. В эпицентре очага воспаления локализовались ранее установленные спицы, фиксировавшие устройство, в виду чего, принято решение о снятии устройства, с последующим дренированием абсцесса и щадящей секвестрэктомии в условиях седации в сочетании с местной анестезией. Ежедневно, в течение 10 дней выполняли антисептические обработки с использованием раствора перманганата калия, ленточный дренаж удаляли на 5-ые сутки. Динамическое восстановление тонуса жевательной мускулатуры наблюдали к окончанию третьей недели наблюдений. Второму экспериментальному животному удаление аппарата выполняли в соответствии с установленным планом по окончанию 3-го месяца (Рисунок 4).

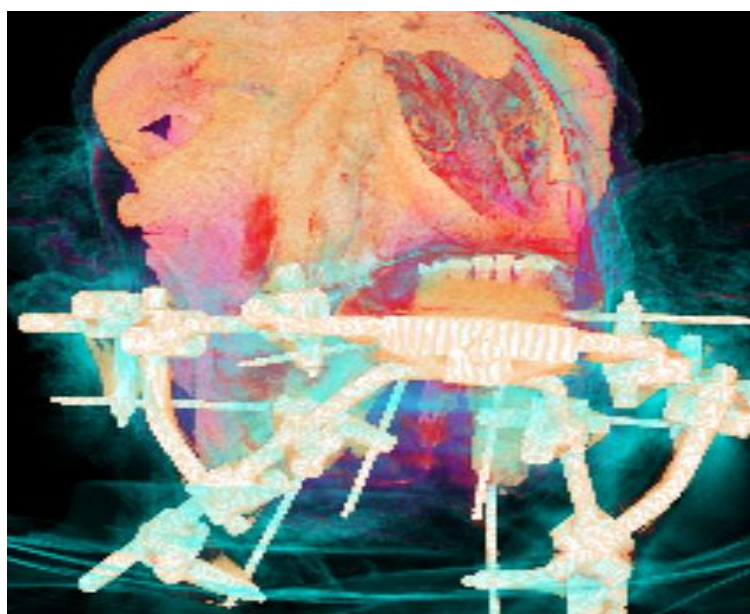


Рисунок 4 – Трехмерная реконструкция, МС КТ, животное, участвующее в эксперименте, динамическое визуальное исследование состоятельности фрагментов челюстных костей на этапе удаления апробируемого устройства

Послеоперационное наблюдение и положительная динамика в течение двух и трёх месяцев после установки устройства обосновали его функциональную состоятельность, обеспечившего стабильное позиционирование челюстных костей с объёмными дефектами. Фиксация фрагментов в анатомически правильных ориентирах способствовала оптимальным окклюзионным взаимоотношениям фрагментов. Благодаря внесённым дополнительным конструкционным элементам, отсутствующим у прототипов, способствовали достижению высоких показателей жизнеспособности животного. Обеспечив функциональную активность зубочелюстной системы, удалось оптимизировать процесс реабилитации, минимизировать риски и число осложнений воспалительного характера, которые нередко развивались у пациентов со смещёнными костными фрагментами. Смещение фрагментов приводило к нарушению целостности мягких тканей, вследствие чего присоединялась вторичная инфекция. Наличие данного устройства способствовало профилактике развития вышеуказанных осложнений и побочных эффектов.

## **Клиническая часть исследования**

### **Материалы и методы**

На базе ГБУЗ СК «Ставропольской краевой клинической больницы» с 2011 по 2022 г., наблюдалось 285 пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстных костей, возрастом от 34 до 78 лет, из которых 166 мужчин и 119 женщин, возрастом от 32 до 74 лет. Из 166 мужчин, у 110 процесс локализовался на нижней челюсти, у 46 на верхней челюсти. Из 119 женщин, у 74 патологическому процессу подвержена верхняя челюсть, у 45 нижняя челюсть. В исследовательской главе диссертации с апробацией устройства, позиционирующего фрагменты нижней челюсти, устраняющего биомеханические нарушения участвовали 155 пациентов с тотальными и субтотальными дефектами нижней челюсти. Пациенты разделены на 3 группы соответственно, 1-я и 2-я контрольная группа, 3-я - основная (Таблица 4).

Критерии включения: наличие письменного информированного добровольного согласия о принятии участия в клиническом исследовании, включая согласие на лабораторные, диагностические, хирургические вмешательства.



Критерии исключения: некомпенсированные соматические заболевания, активный метастатический процесс, продолжающийся прием препаратов бисфосфонатного ряда, отказ от принятия информированного согласия.

Таблица 4 – Распределение пациентов с тотальными и субтотальными дефектами нижней челюсти в зависимости от проводимого хирургического вмешательства

Локализация Кол-во вовлеченных сегментов	Верхняя челюсть	Нижняя челюсть	Тотальное поражение
Один сегмент (n=205)	104 (50,7%)	101 (49,3%)	4 (5%)
Диффузное поражение (2-х и более сегментов) (n=80)	24 (30%)	52(65%)	

Разделение на группы осуществлялось с целью дальнейшего сравнительного анализа успешности применения апробируемого устройства посредством клинических, лабораторных данных и, как основного дополнительного визуального способа - нейрофизиологического мониторинга с определением биоэлектрической эффективности с жевательных групп мышц и фиксацией данных моторной активности, определяющего восстановление биомеханического функционирования.

Всем 285 пациентам на этапе первичного обращения и в дальнейшем с целью мониторинга целесообразности применения этиопатогенетической комплексной терапии выполнялся забор крови на предмет количественного состава микро-, макроэлементов и аминокислот. Специфичность определения данных показателей заключалась в использовании высокоточного оборудования для проведения спектрометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Апробируемое устройство, позиционирующее фрагменты челюстных костей, устранявшее биомеханические нарушения содержит следующие конструкционные особенности. Позиционирование фрагментов челюстных костей достигалось за счёт использования 2-х направляющих дуг, и фиксации спиц в разнонаправленных векторах для обеспечения стабильности фрагментов в 3-х взаимно перпендикулярных плоскостях.

Вышеуказанные манипуляции выполняли, после предварительного изготовления стереолитографической модели. Она позволяла корректировать угол наклона, расположение и количество спицевых элементов устройства с учётом индивидуальных анатомических особенностей.

Предложенное устройство состоит из 4-х базовых изогнутых опорно-направляющих балок и 2-х нижних. Внутрикостно фиксируемых спиц, в количестве не менее 10 штук. Соединительных кронштейнов для фиксации внутрикостных спиц к базовым изогнутым опорно-направляющим балкам. Соединительных кронштейнов для фиксации 2-х стержней с промежуточными шарнирными элементами, которые обеспечивают мобильную фиксацию верхних и нижних базовых изогнутых опорно-направляющих балок между собой. Регулировочного мобильного узла-фиксатора с промежуточным шарнирным элементом, с четырьмя посадочными пазами для фиксации верхних и нижних базовых изогнутых опорно-направляющих балок, которые фиксируются посредством завинчивания болта и стягивания внутренних и наружных пластин, которые его образуют (Рисунок 5).

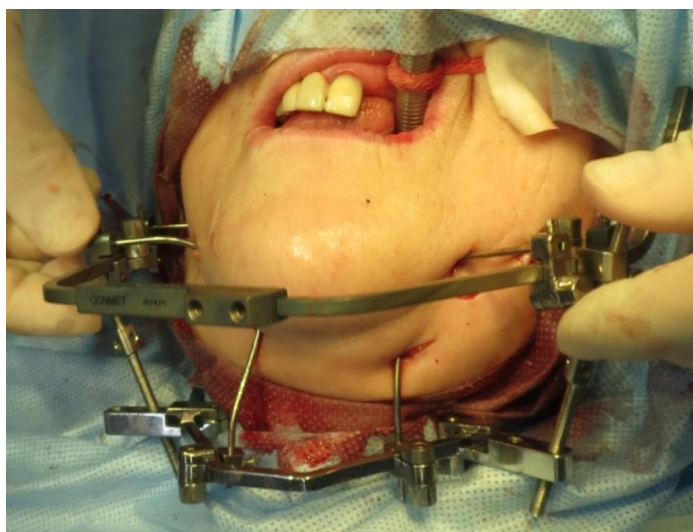


Рисунок 5 – Оценка функциональной активности устройства на операционном столе без динамической нагрузки

### **Результаты и обсуждение клинической части исследования**

Динамическое наблюдение осуществлялось не менее 6 месяцев от начала симптом обусловленной комплексной терапии, включавшее мониторинг клинических показателей, результаты лабораторных и визуальных методов обследования, анализ субъективных оценочных критериев качества жизни.



Рисунок 6 – 12-ые сутки после оперативного вмешательства по блок-резекции нижней челюсти с одномоментным позиционированием устройства, устраняющего биомеханические нарушения

К 12-му дню пациенты отмечали положительную динамику, питание в полном объеме, самостоятельное. Социализация достигалась организацией досуга пациентов (Рисунок 6). Клиническая оценка биомеханических нарушений характеризовалась положительной динамикой на фоне проводимой симптом обусловленной комплексной терапии. К 12-м послеоперационным суткам отмечено свободное открывание рта до 2,5-3 см. между центральными резцами, с девиацией в сторону поражения. Трансверзальные движения прерывистые, в максимальной амплитуде вызывали болевую реакцию на стороне поражения. Устройство фиксировано стабильно, в заданном положении.

Таблица 5 – Средние показатели минерального баланса в эритроцитарной фракции (мг%)

Элемент Временной промежуток	S <sup>2-</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	P <sup>3+</sup>	Ca <sup>2+</sup>
	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m
Через 1 месяц	12,5±0,1	884,3±0,1	1020±1	4,49±0,01	3,67±0,01
Через 3 месяца	6,8±0,1	594,5±0,1	643,6±0,1	3,42±0,01	1,12±0,01
Через 6 месяцев	0,25±0,01	456±1	257,2±0,1	2,72±0,01	0,28±0,01
Референсная норма	0,015	450–480	180–200	2,41	0,12–0,28
ANOVA-тест, p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Показатели микро- и макроэлементов во фракциях крови, выбранные для исследования, на всех этапах соответствовали фармакокинетическим и фармакодинамическим особенностям препаратов бисфосфонатного ряда. Общий и почечный клиренс препаратов обусловлен высоким аффинитетом к костной ткани, при этом избыточное высвобождение кальция в жидкую фракцию сопровождалось прогрессирующей дегидратацией, что нарушало баланс градиентов концентрации минерального обмена.

Таблица 6 – Средние показатели минерального баланса в лейкоцитарной фракции (мг%)

Элемент Временной промежуток	S <sup>2-</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	P <sup>3+</sup>	Ca <sup>2+</sup>
	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m
Через 1 месяц	14,97±0,01	410,5±0,1	1470±1	4,2±0,1	7,83±0,01
Через 3 месяца	7,45±0,01	217,3±0,1	852±1	3,4±0,1	7,98±0,01
Через 6 месяцев	4±0,1	182,2±0,1	348±1	3,78±0,01	10,1±0,1
Референсная норма	3,9	117,4	295	3,3	8,5–10,2
ANOVA-тест, p	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>

Таблица 7 – Средние показатели минерального баланса в PRP-плазме (мг%)

Элемент Временной промежуток	S <sup>2-</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	P <sup>3+</sup>	Ca <sup>2+</sup>
	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m
Через 1 месяц	16,31±0,004	482,7±0,1	1276±1	6,7±0,1	16,1±0,1
Через 3 месяца	8,29±0,01	294,4±0,1	943,2±0,1	4,53±0,01	10,91±0,01
Через 6 месяцев	3,9±0,1	152,3±0,1	385,8±0,1	3,53±0,01	10,2±0,1
Референсная норма	3,9	117,4	295	3,3±	8,5–10,2
ANOVA-тест, p	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>

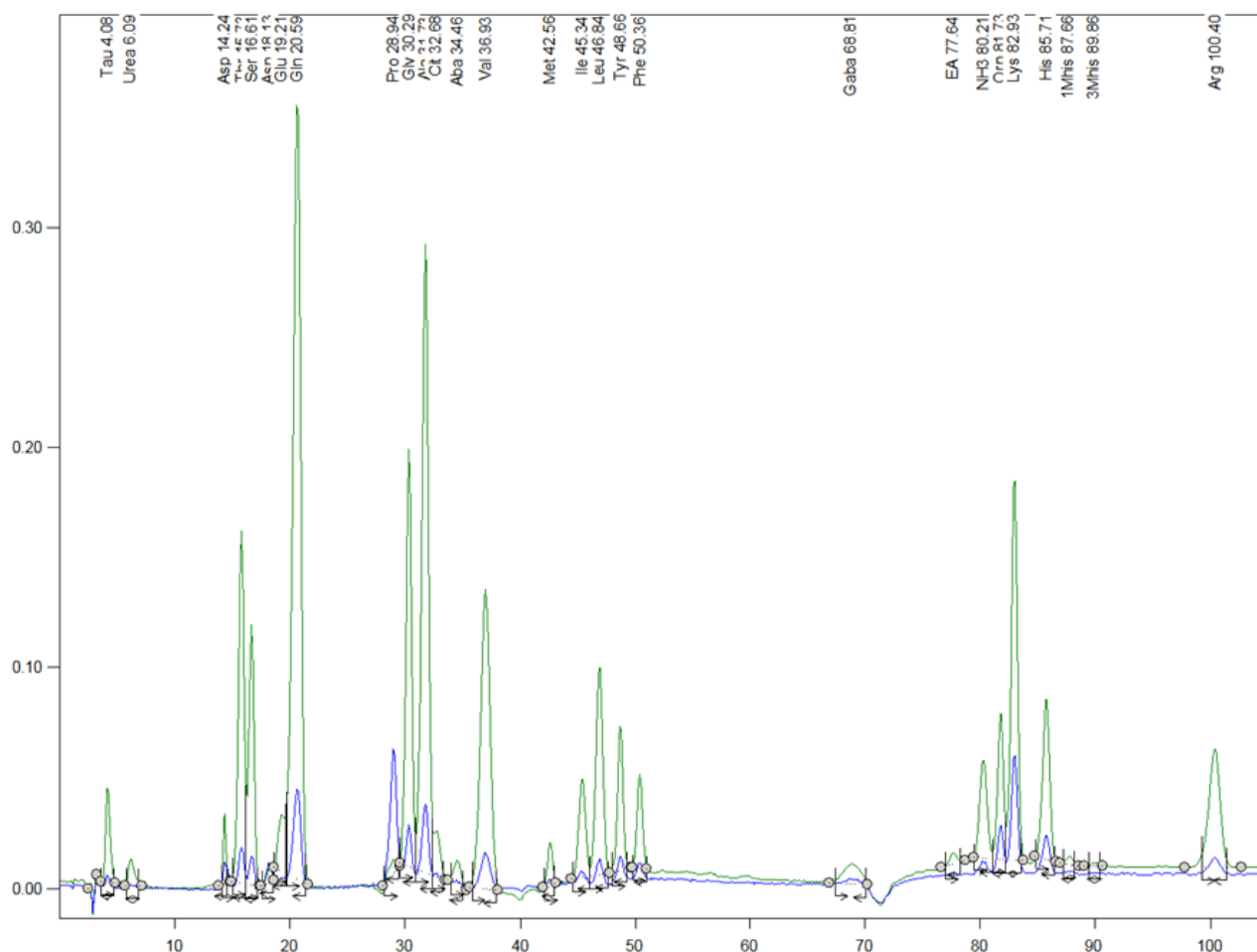


Диаграмма (аминограмма) 1 – Средние показатели времени (Time [min]) регистрации получения в плазме крови исследуемых аминокислот (мкмоль/л), на этапе проведения симптом обусловленной комплексной терапии мкмоль/л

Сравнительный анализ показателей минеральных элементов и аминокислот в крови, через 1 месяц от начала этиопатогенетической терапии, характеризуется положительной динамикой. Коррекции подверглись клинические проявления заболевания, показатели минерального и аминокислотного дисбаланса. К 6 месяцу более чем у половины исследуемых показателей, отмечен сдвиг близкий к референсным значениям.

Показатели нейрофизиологического мониторинга через 1 месяц после резекции поражённого участка и установленного устройства представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Средние показатели биоэлектрической активности в состоянии покоя и через 1 месяц после оперативного вмешательства в третьей группе

Группа мышц / Показатель	m.masseter условно «здоровая» сторона M±m	m.masseter патологически пораженная сторона M±m	m.temporalis условно «здоровая» сторона M±m	m.temporalis патологически пораженная сторона M±m
Биоэлектрическая активность в покое	90,21±10 мкВ	101,5±11 мкВ	82,3±7 мкВ	76,2±5 мкВ
Т-Стюдент, р	<0,05		<0,05	
Биоэлектрическая активность при сжатии	690±15 мкВ	315,7±10 мкВ	650±17 мкВ	570,8±13 мкВ
Т-Стюдент, р	<0,05		<0,05	
Активность моторных зон	785±34 вокс елов	340±15 вокс елов	750±38 вокс елов	710±28 вокс елов

Положительные нейрофизиологические показатели свидетельствовали о прогрессивной стабилизации биомеханического функционирования у пациентов основной группы. Объективные положительные нейрофизиологические показатели коррелировали с динамикой критериев качества жизни.

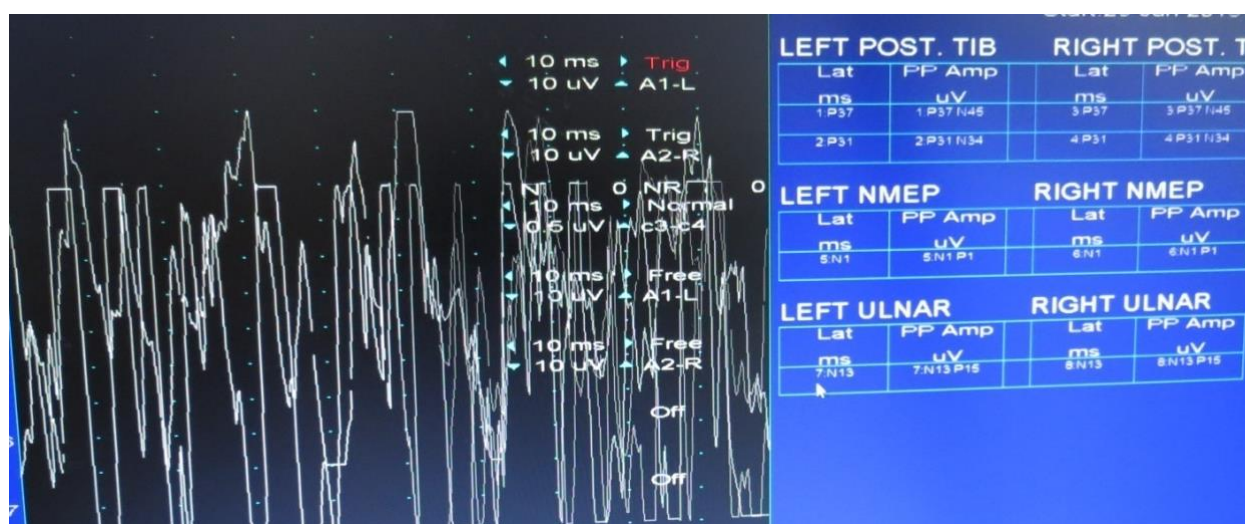


Рисунок 7 – Пациент, Ш., интерфейс встроенной системы визуализации «Synergy» с данными ответа с жевательных мышц через 1 месяц после оперативного вмешательства

Минимальный объем их положительной динамики обусловлен вялой, настороженной социальной адаптацией обусловленной сохранением болевой реакции, при полном отсутствии явлений локального воспалительного характера, которые ранее являлись основной ей причиной. В послеоперационном периоде боль являлась следствием хирургической агрессии, признаки которой регрессировали с геометрической прогрессией, но память о ней коррелировала с сохраняющимися негативными психологическими критериями.

Таблица 9 – Средние показатели критериев качества жизни в основной группе

Критерий качества жизни	Боль	Социальное функционирование	Физическое функционирование	Психологическое здоровье	Жизнеспособность
Временной промежуток	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Предоперационный этап	85±0,6 баллов	23±0,6 балла	15±0,6 баллов	17±0,6 баллов	23±0,6 балла
14-е сутки	40±0,6 баллов	50±0,6 баллов	60±0,6 баллов	40±0,6баллов	50±0,6 баллов
Через 1 месяц	40±0,6 баллов	42±0,6 балла	60±0,6 баллов	50±0,6 баллов	50±0,6 баллов
Через 3 месяца	20±0,6 баллов	90±0,6 баллов	80±0,6 баллов	90±0,6 баллов	87±4 баллов
Через 6 месяцев	10±0,6 баллов	95±0,6 баллов	95±0,6 баллов	95±0,6 баллов	95±0 баллов
ANOVA-тест, p	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>

Анализируя динамику критериев качества жизни, установлено, что в контрольных группах (в послеоперационном периоде) они имеют незначительную положительную динамику у 38% пациентов. У 72 % пациентов в послеоперационном периоде сохраняются клинические проявления локальных воспалительных реакций, боль, с выраженной стагнацией биомеханического функционирования, степень их выраженности коррелировала с конвергенцией сохранённых, но не фиксированных костных фрагментов. Полученные результаты наглядно демонстрируют необходимость одномоментного позиционирования челюстных костей с целью профилактики указанных

осложнений. К седьмому месяцу послеоперационного периода в основной группе восстановление биомеханического равновесия соответствовало прогнозируемым критериям. Мышечной тонус восстановлен до референсных значений на условно здоровой стороне, на патологически пораженной максимально приближен к оптимальным значениям. Последующая коррекция в отдаленном послеоперационном периоде осуществлялась посредством разработанной симптом обусловленной комплексной терапии, включавшей кинезио-, физио- и остеопатические элементы.

Тотальная и (или) субтотальная резекция нижней челюсти по данным анализа критериев качества жизни за счёт эстетических и функциональных дефектов свидетельствует о низких показателях качества жизни. Для устранения дефекта используют различные имплантационные и трансплантационные комплексы, они позволяют восстановить некоторые функциональные и эстетические показатели.

Зубочелюстное протезирование имплантатами и трансплантатами выполняли через 3 и 6 месяцев после завершения курса лечения с использованием устройства, позиционировавшего фрагменты нижней челюсти, использованного для профилактики биомеханических нарушений (на момент подготовки результатов диссертационного исследования к докладу в полном объёме протезирование выполнено у 21 пациента).

Протокол оперативного вмешательства состоял из следующих этапов:

- предоперационная разметка;
- гидропрепаровка тканей реципиентного и донорского ложе;
- забор малоберцового аутооттрансплантата;
- подготовка к принятию аутооттрансплантата реципиентного ложе;
- моделирование аутооттрансплантата согласно предоперационной виртуальной модели;
- через 3 месяца дентальная имплантация с установкой формирователей десны согласно предоперационной разметке;

По окончании 3-го месяца послеоперационного контроля пациентам проводилось снятие слепков и КЛ КТ при совмещении которых выполнялось компьютерное моделирование и последующие изготовление хирургического шаблона, позволяющего выполнять дентальную имплантацию по запланированным параметрам.





Рисунок 8 – Пациент А., состояние через 3 месяца после аутотрансплантации малоберцового лоскута и 9 месяцев после субтотальной резекции н/ч с одномоментным позиционированием фрагментов устройством, устраняющим биомеханические нарушения

Дентальная имплантация с одномоментной установкой формирователей десны, пластикой прикрепленной десны выполнены под местной анестезией с использованием хирургического навигационного шаблона. При тотальном отсутствии зубов на нижней челюсти количество имплантатов варьировало от 4 до 8, что зависело от количества зубов на верхней челюсти, наличия съемных и (или) несъемных ортопедических конструкций, наличия зубочелюстных деформаций. При сохранении зубов на «условно здоровой» стороне количество имплантатов колебалось от 3 до 6. Анестезиологическое пособие с вазоконстрикторами улучшало отслойку слизисто-надкостничного лоскута. Разрез выполнялся по вершине альвеолярного гребня согласно предоперационной разметке по навигационному шаблону, по стандартному протоколу дентальной имплантации. В ложе имплантата устанавливали формирователи десны соответствующего диаметра (Рисунок 9), с ушиванием операционной раны.



Рисунок 9 – Пациент Л., клинический этап дентальной имплантации в проекции аутотрансплантата с установкой формирователей десны

У 50% пациентов перед этапом протезирования требовалась хирургическая коррекция мягких тканей в проекции дентальных имплантатов с установленными абатментами в виду наличия дополнительного их объема, не позволяющего приступить к ортопедическому этапу. После коррекции мягких тканей протезирование выполняли на 12 сутки непосредственно после снятия швов (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Пациент А., окончательный этап: фиксированные ортопедические несъемные конструкции

Зубочелюстное протезирование удалось выполнить всем 21 пациенту. Субъективный анализ критериев качества жизни коррелировал с клиническими результатами оперативных вмешательств и высоко оценивался после завершения всех этапов реабилитации в 95% случаев. Контрольные осмотр и анкетирование проводили через 1 месяц после нагрузки дентальных имплантатов несъемными ортопедическими конструкциями. Болевую реакцию отмечали 2 пациента (9%) в пределах 10 баллов, что вероятнее всего обусловлено перестройкой жевательного давления. СФ и ФФ все пациенты оценивали в 95-100 баллов, психологическое здоровье в 95 баллов, жизнеспособность в 95-100 баллов. Все пациенты отмечали значительное улучшение качества жизни после проведения реконструктивно-восстановительного вмешательства, которое обеспечивало комфортную социальную адаптацию за счет возвращения к привычному образу жизни в социуме.

## ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ литературы и результаты специфических лабораторных методов исследования свидетельствуют о корреляционной зависимости функциональных нарушений биомеханики зубочелюстной системы с величиной дефекта кости, уровнем содержания аминокислот, микро- и макроэлементов в крови и костях, характеризуются патофизиологическими сдвигами и клиническими проявлениями, отображающими суть патологического процесса.
2. Первичное исследование микро- и макроэлементов в крови пациентов с бисфосфонатным остеонекрозами в среднем составляли у  $S^{-2}$  14,2 мг%, у  $K^{+}$  2710 мг%, у  $Cl^{-}$  1430 мг%, у  $P^{3+}$  4,2 мг%, у  $Ca^{2+}$  6,80 мг%, и сохранялись таковыми до завершения первой ступени каскадной, симптом обусловленной комплексной терапии, достигнув среднего уровня у  $S^{-2}$  12,8 мг%,  $K^{+}$  410,5 мг%,  $Cl^{-}$  1410 мг%,  $P^{3+}$  3,9 мг%,  $Ca^{2+}$  4,20 мг%, к финальной её ступени достигли показателей для  $S^{-2}$  3,9 мг%,  $K^{+}$  152,3 мг%,  $Cl^{-}$  348 мг%,  $P^{3+}$  3,78 мг%,  $Ca^{2+}$  10,1 мг%, которые на всех этапах обследования характеризовались отличием от референсных значений. Что позволило снизить содержание  $S^{-2}$  снизилось в 3,6 раз,  $K^{+}$  в 17 раз  $Cl^{-}$  в 4 раза, у  $P^{3+}$  в 1,1 раз.
3. Анализ аминокислотных показателей в крови у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом свидетельствовал о снижении: Таурина до 8,1 мкмоль/л, Треонина до 21,4

мкмоль/л, Тирозина до 3,4 мкмоль/л, Фенилаланина до 6,0 мкмоль/л, Орнитина до 11,7 мкмоль/л, Аргинина до 1,1 мкмоль/л, Серина до 14,2 мкмоль/л, Аспарагина до 5,0 мкмоль/л, и их максимальным соответствием референсным значениям к 7-м месяцу после проведения симптом обусловленной комплексной терапии, за исключением Пролина с уровнем в 62,8 мкмоль/л, что ниже референсной нормы в 1,5 раза.

4. В экспериментальной группе животных после первого введения золендроновой кислоты в крови при сравнении с референсными значениями выявлено снижение уровня аминокислот: Таурина до 10,1 мкмоль/л, Треонина до 58,2 мкмоль/л, Тирозина до 18,4 мкмоль/л, Фенилаланина до 28,1 мкмоль/л, Орнитина до 25,4 мкмоль/л, Аргинина до 12,6 мкмоль/л, Серина до 38,7, Аспарагина до 20,2 мкмоль/л, и избыток минеральных элементов:  $S^{2-}$  до 3,25 мг%,  $K^{+}$  до 456 мг%,  $Cl^{-}$  до 378 мг%,  $P^{3+}$  до 4,4 мг%,  $Ca^{2+}$  до 3,6 мг%. Что свидетельствует о снижении интоксикации организмов животных после применения золендроновой кислоты.

5. У 2-х экспериментальных животных создана модель субтотального дефекта нижней челюсти, в следствие чего отмечено прогрессивное развитие биомеханических нарушений зубочелюстной системы, восстановление которых стало возможным после установки позиционирующего устройства, обеспечившего сохранность амплитуды вертикальных движений в первые послеоперационные сутки в физиологических границах лишь на 50%, после введение анагетиков и седативных препаратов их объём увеличен до 70-80%, полноценный объём восстановления трансверзальных- жевательных движений более 70-80% отмечен с третьих послеоперационных суток, для чего потребовалось двукратное введение анагетиков без седативных препаратов в течение 7 дней.

6. Нейрофизиологические показатели и функциональная активность жевательных мышц характеризовалась биоэлектрической активностью, превышавшей референсные значения на условно здоровой стороне не менее, чем:

- в 2,5 раза - *m.masseter* достигая 218,2 мкВ, - *m.temporalis* достигая 181,7 мкВ в состоянии покоя;

- в 6 раз - *m.masseter* достигая 1020 мкВ, *m.temporalis* достигая 820,6 мкВ в состоянии максимального сжатия;

- на пораженной стороне данные показатели у *m. masseter* достигали 107,2 мкВ, у *m. temporalis* достигали 126,2 мкВ в состоянии покоя;

- у *m. masseter* достигая 253,4мкВ, у *m. temporalis* достигали 220,6мкВ в условиях сжатия, что минимум в 1,5 раза ниже референсных значений.

7. Разработано и запатентовано устройство, позиционирующее фрагменты челюстей с субтотальными дефектами, которое способствовало восстановлению биомеханической активности у пациентов 3-й группы в привычном объеме в трансверзальных и сагиттальных направлениях в 100 % случаев, к 14-м послеоперационным суткам, вертикальные движения характеризовались минимальными ограничениями, что было обусловлено субъективной настороженностью пациентов и страхом механической перегрузки в данном векторе движений, который интуитивно ассоциировался у них с линией излома.

Во второй группе у 70% пациентов к 30 послеоперационным суткам движения восстановлены в вертикальной плоскости на 60%, трансверзальные и сагиттальные не более 30%, сопровождавшихся выраженной болевой реакцией как на стороне поражения, так и на условно здоровой стороне.

У 30% пациентов 2-ой группы вертикальные движения к концу 6-го месяца наблюдения восстановлены на 70%, сагиттальные и трансверзальные не более 60%, что обусловлено хирургическим доступом выполненного с нарушением целостности окологлазничных мягких тканей и использованием конструкции, зафиксированной в одной плоскости.

8. Оценка критериев качества жизни у пациентов 3-й группы в раннем и позднем послеоперационном периодах свидетельствует о положительной их динамике, к 1-му месяцу: боль не превышала 30 баллов, общее состояние здоровья 50 баллов, социальное функционирование 60-75 баллов, физическое функционирование 60-65 баллов, психологическое здоровье 80 баллов, к 6-му месяцу послеоперационного периода получены максимальные показатели, с возможной погрешностью в границах субъективной оценки общего здоровья и эмоционального функционирования, в среднем достигавших 80-85 баллов, что было обусловлено наличием сохраняющегося дефекта кости и пониманием пациентом неизбежности и необходимости выполнения дополнительной реконструктивно-восстановительной хирургии.

9. В основу симптом обусловленного комплекса терапевтических мер положен каскадный принцип коррекции преобладающих симптомов, коррелирующих с положительными сдвигами аминокислотного и микроэлементного состава в крови,

костях, вследствие купирования большинства звеньев патологического процесса и патофизиологических явлений, выявленных по данным специфических, лабораторных методов исследования.

10. Максимально ранняя стоматологическая реабилитация со 100% социализацией, с возвращением к привычному образу жизни в полном объеме пациентов с объёмными бисфосфонат обусловленными дефектами челюстей возможна в случае их устранения васкуляризированными аутотрансплантатами с дентальными имплантатами.

11. Врачам-онкологам, химио-терапевтам, челюстно-лицевым хирургам, стоматологам, ЛОР-врачам рекомендовано на этапе подготовки к курсу химиотерапии пациентов с онкологическими заболеваниями предстательной и молочных желёз информировать об диагностической ценности исходных показателей аминокислотного и микроэлементного состава в крови и целесообразности их динамического мониторинга на протяжении всего курса лечения.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Врачам онкологам и химио-терапевтам с целью профилактики развития бисфосфонатного остеонекроза челюстных костей рекомендовано информировать пациентов перед началом курса химиотерапевтического лечения о необходимости проведения плановой санации полости рта, включая хирургические вмешательства.

2. Врачам онкологам и химио-терапевтам с целью профилактики развития бисфосфонатного остеонекроза и своевременной коррекции нарушений тканевого и клеточного гомеостаза, рекомендовано осуществлять мониторинг уровня аминокислот, микро- и макроэлементов в крови перед началом химиотерапевтического лечения, которое необходимо повторять каждый раз перед очередным сеансом за 7-10 дней.

3. На этапе предоперационной диагностики с целью профилактики прогнозируемых биомеханических нарушений зубочелюстной системы рекомендован внутриротовой оперативный доступ, с резекцией в пределах патологически поражённых тканей, определённых по данным КЛ КТ, МС КТ и (или) дигитальной субтракционной рентгенэндоваскулярной ангиографии, позволяющих тщательно проанализировать анатомо-топографические особенности и границы аваскулярного поражения кости, прогнозировать размеры дефекта, что повысит качество

послеоперационной реабилитации и своевременную профилактику рецидива бисфосфонатного остеонекроза.

4. Планировать и выполнять оперативный доступ к патологическому очагу, рекомендовано внутриротовым доступом, что способствует предупреждению формирования посттравматических рубцовых деформаций и контрактуры жевательной мускулатуры, нейропатий и трофических послеоперационных осложнений.

5. При невозможности одномоментного замещения тотального или субтотального дефекта челюсти васкуляризированным аутооттрансплантатом рекомендовано использование позиционирующего устройства, обеспечивающего стабильную фиксацию в максимально близком к анатомическому положению, сохраняющему функциональную активность фрагментов кости, способствующий профилактике биомеханических дисфункций вследствие их конвергенции, что зачастую приводит к нарушению целостности мягких тканей, локальному инфицированию и повторным хирургическим вмешательствам.

6. Анкетирование и анализ критериев качества жизни рекомендовано проводить избирательно, с целью контроля психо-эмоционального состояния и формирования доверительных отношений, объективной оценки физического и психического здоровья, а также оценки эффективности оказанного хирургического вмешательства рекомендовано всем пациентам, которым планируется хирургическое лечение и курс симптом обусловленной комплексной терапии.

## **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области / Е. В. Кочурова, В. Н. Николенко, П. А. Деменчук, А.С. Утюж, М.В. Локтионова, С.В. Терещук, И.Л. Хватов, Е.О. Кудасова // **Кубанский научный медицинский вестник**. – 2015. – № 2(151). – С. 88-93.

2. МДМ-терапия в послеоперационной реабилитации пациентов с тотальными дефектами нижней челюсти / А. В. Юмашев, О. И. Адмакин, М. В. Локтионова, М.В. Михайлова, И.В. Нефедова // **Успехи современной науки**. – 2016. – Т. 3. – № 7. – С. 168-172.

3. Rehabilitation of patients with total mandible defects / **M. V. Loktionova**, A. G. Zhakhbarov, A. V. Yumashev, A.S. Utyuzh, I.V. Nefedova // **The USA Journal of Applied Sciences**. – 2016. – No 2. – P. 10-12. [**Scopus**]

4. Коррекция морфофункциональных нарушений в очаге бисфосфонатного остеонекроза / И. Г. Паникиди, М. В. Солтовец, **М. В. Локтионова**, Т. С. Сутьянов // Новое в теории и практике стоматологии: Материалы XV Форума учёных Юга России в рамках научной конференции, Ставрополь, 27–28 октября 2016 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2016. – С. 267-270.

5. Мониторинг критериев качества жизни пациентов с объёмными дефектами краниовертеброфациальной локализации / И. Г. Паникиди, М. В. Солтовец, **М. В. Локтионова**, В. Д. Винтаев // Новое в теории и практике стоматологии: Материалы XV Форума учёных Юга России в рамках научной конференции, Ставрополь, 27–28 октября 2016 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2016. – С. 270-273

6. Лечение и реабилитация пациентов с объёмными дефектами нижней челюсти / А. В. Жидовинов, Д.В. Михальченко, А.А. Слетов, М.В. Локтионова, // **Клиническая стоматология**. – 2016. – № 2(78). – С. 63-66.

7. Сравнительный анализ эффективности визуальных методов диагностики у пациентов с остеонекрозами и асептическими остеомиелитами челюстных костей / А. А. Слетов, А. В. Жидовинов, Р. А. Можейко, М.В. Локтионова, Т.М. Сутьянов // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета**. – 2017. – № 1(61). – С. 78-82.

8. Саркисов, А. Я. Тотальные дефекты нижней челюсти / А. Я. Саркисов, Д. В. Панченко, **М. В. Локтионова** // Актуальные аспекты современной стоматологии и имплантологии: Материалы научно-практической конференции, Пятигорск, 05–06 октября 2017 года. – Пятигорск: Ставропольский государственный медицинский университет, 2017. – С. 140-142.

9. Саркисов, А. Я. Эндоваскулярная хирургия медикаментозных остеонекрозов / А. Я. Саркисов, Д. В. Панченко, **М. В. Локтионова** // Актуальные аспекты современной стоматологии и имплантологии: Материалы научно-практической конференции, Пятигорск, 05–06 октября 2017 года. – Пятигорск: Ставропольский государственный медицинский университет, 2017. – С. 143-145



10. Сравнительный анализ хирургических способов лечения новообразований краниовертебральной локализации / А. А. Слетов, Р. А. Можейко, А. В. Жидовинов, **М. В. Локтионова** // Актуальные вопросы клинической стоматологии, Ставрополь, 05–07 апреля 2017 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2017. – С. 197-199.
11. Хирургические способы лечения объёмных дефектов нижней челюсти / А. А. Слетов, Р. А. Можейко, А. В. Жидовинов, **М. В. Локтионова** // Актуальные вопросы клинической стоматологии, Ставрополь, 05–07 апреля 2017 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2017. – С. 200-203.
12. Эндovasкулярная диагностика и лечение медикаментозных остеонекрозов / А. А. Слетов, Р. А. Можейко, А. В. Жидовинов, **М. В. Локтионова** // Актуальные вопросы клинической стоматологии, Ставрополь, 05–07 апреля 2017 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2017. – С. 203-205
13. Эндovasкулярный способ диагностики остеонекрозов и асептических остеомиелитов челюстных костей / А. Слетов, Д. Михальченко, А. Жидовинов, Р. А. Можейко, **М.В. Локтионова**, Т.М. Супьянов // **Врач.** – 2017. – № 10. – С. 73-74.
14. Методы устранения дефектов нижней челюсти / К. С. Гандылян, **М. В. Локтионова**, А. Я. Саркисов, В.А. Слетова, В.В. Винтаев // Современные методы диагностики, лечения, и профилактики стоматологических заболеваний: К 25-летию общественной организации «Стоматологическая Ассоциация Ставропольского края», Ставрополь, 05–06 апреля 2018 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2018. – С. 258-260.
15. Лечение новообразований нижней челюсти / А. В. Жидовинов, Э. И. Иванова, **М. В. Локтионова**, А.В. Жидовинов, Э.И. Иванова, В.А. Слетова, В.В. Винтаев// Современные методы диагностики, лечения, и профилактики стоматологических заболеваний: К 25-летию общественной организации «Стоматологическая Ассоциация Ставропольского края», Ставрополь, 05–06 апреля 2018 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2018. – С. 283-285
16. Эндovasкулярная хирургия медикаментозных остеонекрозов / Д. В. Панченко, **М. В. Локтионова**, Е. В. Елисеева, И.В. Иванюта, В.А. Слетова// Современные методы диагностики, лечения, и профилактики стоматологических заболеваний: К 25-летию общественной организации «Стоматологическая Ассоциация Ставропольского

края», Ставрополь, 05–06 апреля 2018 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2018. – С. 285-288.

17. Субтотальная резекция нижней челюсти внутри ротовым доступом / А. А. Слетов, А. Б. Давыдов, А. В. Жидовинов, **М.В. Локтионова**, П.В. Крассовский // Современная стоматология: от традиций к инновациям: материалы международной научно-практической конференции, Тверь, 15–16 ноября 2018 года / Под редакцией М. Н. Калинкина, Б. Н. Давыдова, О. А. Гавриловой, И. А. Жмакина, К. Б. Баканова. – Тверь: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018. – С. 355-360.

18. Сравнительный анализ функционализма анатомических структур шеи при их деликатной и агрессивной диссекции / А. А. Слетов, Д. В. Панченко, А. В. Жидовинов, **М.В. Локтионова**, В.В.Винтаев // **Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал)**. – 2018. – Т. 2. – № 3. – С. 32-37.

19. Диагностика и прогнозирование хирургического лечения пациентов с остеонекрозами и асептическими остеомиелитами челюстных костей / А. А. Слетов, Д. В. Михальченко, А. В. Жидовинов, Р. А. Можейко, **М.В. Локтионова**, Т.М. Сутьянов // **Крымский терапевтический журнал**. – 2018. – № 1(36). – С. 73-77.

20. Визуальные методы диагностики остеонекрозов / К. С. Гандылян, А. В. Жидовинов, В. В. Винтаев, **М.В. Локтионова**, Н.И. Пшеничная, В.А. Слетова // Актуальные вопросы клинической стоматологии, Ставрополь, 25–26 апреля 2019 года. – Ставрополь: Ставрополь, 2019. – С. 112-115.

21. Моделирование хирургического доступа к новообразованиям краниовертебральной локализации / К. С. Гандылян, А. В. Жидовинов, В. В. Винтаев, **М.В. Локтионова**, Н.И. Пшеничная, В.А. Слетова // Актуальные вопросы клинической стоматологии, Ставрополь, 25–26 апреля 2019 года. – Ставрополь: Ставрополь, 2019. – С. 115-119

22. Патент на изобретение № 2680025, Российская Федерация, МПК А61В 17/64, А61С 8/00. Устройство для оптимизации биомеханики нижней челюсти с субтотальным дефектом: / А. А. Слетов, С. В. Сирак, Е. В. Щетинин, А.В. Жидовинов, А.А. Слетова, И.А. Копылова, Р.А. Можейко, **М.В. Локтионова**, Э.А. Слетов, А.Б. Давыдов, Д.В. Михальченко, В.Д. Винтаев; заявитель Федеральное государственное

бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России – 2017137180, заявл. 23.10.2017, **опубл. 14.02.2019, Бюл. № 5**

23. **Патент на изобретение № 2682613**, Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ моделирования дефекта нижней челюсти у экспериментального животного / А. А. Слетов, С. В. Сирак, Е. В. Щетинин, А.В. Жидовинов, В.А. Слетова, И.А. Копылова, Р.А. Можейко, **М.В. Локтионова**, Э.А. Слетов, А.Б. Давыдов, Н.Н. Диденко, Г.Г. Петросян, А.В. Стоматов; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России – 2017142235, заявл. 04.12.2017, **опубл. 19.03.2019, Бюл. № 8**

24. **Патент на изобретение № 2682615**, Российская Федерация, МПК А61В 17/58, А61В 17/60, А61В 17/64. Устройство для фиксации фрагментов нижней челюсти у экспериментального животного / А. А. Слетов, С. В. Сирак, Е. В. Щетинин, А.В. Жидовинов, В.А. Слетова, И.А. Копылова, Р.А. Можейко, **М.В. Локтионова**, Э.А. Слетов, А.Б. Давыдов, Н.Н. Диденко, Г.Г. Петросян, А.В. Стоматов; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России – 2017142236, заявл. 04.12.2017, **опубл. 19.03.2019, Бюл. № 8**

25. Планирование, моделирование, замещение субтотального дефекта нижней челюсти по данным мультиспиральной компьютерной томографии / А. А. Слетов, Р. А. Можейко, А. А. В.А. Хатагов В.В., Слетова, М.В. Вентаев, **М.В. Локтионова**, И.В. Жидовинов, И.В. Габбасова // Мультидисциплинарная эстетическая медицина : сборник тезисов II международного конгресса, Санкт-Петербург, 17–20 июня 2021 года / Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова; РОПРЭХ ИМСАС; Санкт-Петербургская Общественная организация «Человек и его Здоровье». – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021. – С. 113-114.

26. Диагностика и коррекция посттравматических дегенеративных нарушений связочного аппарата височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) препаратами хондропротекторного действия / А. А. Слетов, Р. А. Можейко, А. А. Хатагов В.А. Слетова, В.В. Вентаев, **М.В. Локтионова**, А.В. Жидовинов, И.В. Габбасова //

Мультидисциплинарная эстетическая медицина : сборник тезисов II международного конгресса, Санкт-Петербург, 17–20 июня 2021 года / Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова; РОПРЭХ IMCAS; Санкт-Петербургская Общественная организация «Человек и его Здоровье». – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021. – С. 114.

27. Устранение дефицита мягких тканей мобилизованным слизисто-надкостничным лоскутом на модели экспериментального животного / А. А. Слетов, Р. А. Можейко, А. А. Хатагов В.А. Слетова , В.В. Вентаев , **М.В. Локтионова**, А.В. Жидовинов, И.В. Габбасова // Мультидисциплинарная эстетическая медицина : сборник тезисов II международного конгресса, Санкт-Петербург, 17–20 июня 2021 года / Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова; РОПРЭХ IMCAS; Санкт-Петербургская Общественная организация «Человек и его Здоровье». – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021. – С. 115.

28. Анализ эффективности камуфлирующих методов коррекции посттравматических дефектов и деформаций тканей средней трети лица мягкоткаными аутотрансплантатами / А. А. Слетов, А. М. Хасани, А. А. Хатагов В.А. Слетова , В.В. Вентаев , **М.В. Локтионова**, А.В. Жидовинов, И.В. Габбасова // Мультидисциплинарная эстетическая медицина : сборник тезисов II международного конгресса, Санкт-Петербург, 17–20 июня 2021 года / Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова; РОПРЭХ IMCAS; Санкт-Петербургская Общественная организация «Человек и его Здоровье». – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021. – С. 117-118.

29. Применение биологического субстрата хондропротекторного действия оптимизирующих репаративную регенерацию костных дефектов краниовертеброфациальной локализации в послеоперационном периоде / К. С. Гандылян, В. А. Слетова, А. А. Хатагов, В.В. Вентаев, **М.В. Локтионова**, И.В. Габбасова , А. А. Слетов, // Новое в теории и практике стоматологии : Материалы XX Форума научно-практической конференции стоматологов Юга России «Актуальные вопросы клинической стоматологии», посвященной 80-летию со дня рождения профессора А. И.

Воложина, Ставрополь, 21 октября 2021 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2021. – С. 128-131.

30. Клинико-экспериментальное обоснование метода для замещения дефицита мягких тканей альвеолярного отростка расщепленным слизисто-надкостничным лоскутом на питающей ножке / К. С. Гандылян, И. В. Габбасова, В. А. Слетова, В.В. Вентаев, **М.В. Локтионова**, А. А. Слетов, А. М. Хасани // Новое в теории и практике стоматологии : Материалы XX Форума научно-практической конференции стоматологов Юга России «Актуальные вопросы клинической стоматологии», посвященной 80-летию со дня рождения профессора А. И. Воложина, Ставрополь, 21 октября 2021 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2021. – С. 135-138.

31. Диагностика и коррекция функциональных нарушений связочного аппарата ВНЧС в посттравматическом периоде с использованием препаратов хондропротекторного действия / К. С. Гандылян, И. В. Габбасова, В. А. Слетова, В.В. Вентаев, **М.В. Локтионова**, А. А. Слетов // Санкт-Петербургская Общественная организация «Человек и его Здоровье». Санкт-Петербург, 7-20 июня, 2021

32. **Патент на изобретение № 2743838**, Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ формирования слизисто-надкостничного небного лоскута / А. А. Слетов, Д. В. Михальченко, А. В. Жидовинов, В.Д. Вентаев, Б.Я. Анаджян, З.С. Хубаев, **М.В. Локтионова**, А.А. Слетова, Д.С. Бобров; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – 2020113748, заявл. 03.04.2020, **опубл. 26.02.2021, Бюл. № 6**

33. **Патент на изобретение № 2763254**, Российская Федерация, МПК А61В 6/02, А61М 5/142, А61К 31/4422. Способ лечения церебрального вазоспазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии / А. А. Слетов, Д. В. Михальченко, А. В. Жидовинов, В.Д. Вентаев, Б.Я. Анаджян, З.С. Хубаев Зелимхан, **М.В. Локтионова**, В.А. Слетова, Д.С. Бобров; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации – 2020128780, заявл. 31.08.2020, **опубл. 28.12.2021, Бюл. № 1**

34. Показатели критериев качества жизни как факторы, определяющие выбор хирургического доступа к патологическим структурам кранио-vertebro-фациальной локализации / А. А. Слетов, С. В. Сирак, В. А. Слетова, И.В.Габбасова, А.В.Жидовинов, Винтаев В.В., **М.В.Локтионова** // **Современные проблемы науки и образования.** – 2022. – № 2. – С. 80.
35. Мониторинг реологических показателей в восстановленных васкуляризованными аутотрансплантатами дефектах/ М.В. Локтионова, В.В. Вентаев, А.В. Жидовинов, В.А. Слетова, И.В. Габбасова, А.А. Слетов // **Стоматология для всех.** - 2022. - № 2 (99). - С. 30-33.
36. Сравнительный анализ показателей минерального состава лейкоцитарной, эритроцитарной фракции и PRP-плазмы крови у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстных костей / О.И. Адмакин, М.В. Локтионова, А.В. Жидовинов, В.А. Слетова, И.В. Габбасова, А.А. Слетов // **Стоматология для всех.** - 2022. - № 3 (100). - С. 32-40.
37. Одномоментная костная и мягкотканная аугментация модифицированным васкуляризованным слизисто-надкостничным лоскутом/ В.В. Вентаев, М.В. Локтионова, И.В. Габбасова, И.С. Бураева, К.С. Гандылян, А.А. Слетов // **Главный врач Юга России.** - 2022. - № 3 (84). - С. 37-39.
38. Мониторинг аминокислот в крови у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами челюстей / **М.В. Локтионова**, В.Д. Вентаев, А.А. Слетов, И.М. Байриков, А.В. Земскова, И.Б. Фаргиев // **Институт стоматологии.** - 2022. - № 3 (96). - С. 74-75.
39. Динамика аминокислотных показателей в экспериментальной модели бисфосфонатного остеонекроза / **М.В. Локтионова**, И.В. Габбасова, В.А. Слетова, А.Ю. Муратова, А.А. Слетов, А.В. Жидовинов // **Институт стоматологии.** - 2022. - № 2 (95). - С. 99-100.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ОН — остеонекроз;

МРТ — магниторезонансная томография;

АН — аваскулярный некроз;

СККМ — стромальные клетки костного мозга;

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография;

КЛКТ — конусно-лучевая компьютерная томография;

ОПТГ — ортопантограмма;

ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография;

(TAU) — таурин;

(UREA) — мочевины;

(ASP) — аспарагиновая кислота;

(THR) — треонин;

(TYR) — тирозин;

(PHE) — фенилаланин;

(NH<sub>3</sub>) — аммиак;

(ORN) — орнитин;

(ARG) — аргинин;

(SER) — серин;

(ASN) — аспарагин;

(GLU) — глутаминовая кислота;

(PRO) — пролин;

(GLY) — глицин;

(ALA) — аланин;

(LEU) — лейцин.