

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Инжуватова Ксения Павловна

**Состояние тканей протезного ложа
у пациентов с приобретенными дефектами челюстей
после оперативных вмешательств в челюстно-лицевой области
в период адаптации к замещающим протезам
различных конструкций**

3.1.7. Стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Гуйтер Ольга Сергеевна

Рязань – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки рта у пациентов после оперативных вмешательств и роль замещающего протеза в процессе ранозаживления	13
1.2. Анализ взаимосвязи количественных показателей различных цитокинов в ротовой жидкости и местного воспалительного процесса на этапе ортопедического стоматологического лечения пациентов с послеоперационными дефектами челюстей	22
1.3. Роль и эффективность современных методов диагностики	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Дизайн и структура исследования	42
2.2. Общая характеристика пациентов	43
2.3. Основные методы обследования пациентов	45
2.4. Дополнительные методы обследования	47
2.4.1. Исследование ротовой жидкости для определения количественных показателей цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, TGF- β 1, VEGF-A	47
2.4.2. Электромиография жевательных и височных мышц	49
2.4.3. Лазерная доплеровская флоуметрия	50
2.4.4. Анализ окклюзионных контактов	52
2.5. Методы статистической обработки материала	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	54
3.1. Результаты клинического исследования	54
3.2. Результаты анализа количественных показателей цитокинов ротовой жидкости в период ортопедического стоматологического лечения	59
3.2.1. Сравнение полученных результатов экспрессии цитокинов в контрольные промежутки времени в зависимости от вида замещающего протеза	65

3.2.2. Анализ ROC полученных результатов экспрессии цитокинов на моделях логистической регрессии.....	68
3.3. Сравнение полученных результатов биоэлектрической активности контрольной группы и исследуемых групп пациентов.....	70
3.4. Результаты лазерной доплеровской флоуметрии в период ортопедического стоматологического лечения.....	77
3.5. Результаты анализа окклюзионных контактов	84
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108
ПРИЛОЖЕНИЕ А	134
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	139
ПРИЛОЖЕНИЕ В	145
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Удаление зубов является самой распространённой операцией, выполняемой в амбулаторных условиях, после которой часто возникают качественные и количественные изменения в зубочелюстной системе, затрудняющие зубное протезирование возникших дефектов у пациентов. Различные оперативные вмешательства в челюстно-лицевой области, в том числе по поводу новообразований, неизбежно приводят к появлению обширных послеоперационных дефектов. Резекции верхней челюсти в особенности влекут за собой массивное повреждение и утрату большого объема тканей различной морфологии. Все эти пациенты нуждаются в ортопедическом стоматологическом лечении, в изготовлении замещающих утраченные ткани ортопедических конструкций [22]. Факт оперативного вмешательства в сочетании с объемом операции ведет к появлению длительно заживающей послеоперационной раны, восстановление которой часто осложняется воспалительным процессом [12]. Нормальный ход заживления послеоперационных ран может быть нарушен вследствие воздействия экзогенных раздражителей, что приводит к непродуктивности воспалительного процесса и прогрессирующей атрофии костных и мягких тканей. Часто сам протез становится источником избыточного механического давления на слизистую оболочку и подлежащие ткани. Основой воспалительного процесса любой этиологии является запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой – противовоспалительные медиаторы. Баланс между двумя оппозитными группами во многом определяет характер течения и исход болезни. Исследование показателей – про- и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-10 (IL-10),

трансформирующий фактор роста (TGF- β 1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A, англ. Vascular endothelial growth factor) в ротовой жидкости в области слизистой оболочки краевой части дефекта челюсти [22], а также определение динамики разрастания сосудистой сети и показателей эффективности жевательных и височных мышц позволит выстроить рациональную тактику разрешения послеоперационных воспалительных осложнений у больных, использующих замещающие ортопедические конструкции [14].

Степень разработанности темы исследования

Интерес к количественному определению цитокинов в ротовой жидкости как маркеров воспаления проявлялся и ранее. По мнению Julie A. Stenken и Andreas J. Poschenrieder (2015), количественное определение цитокинов в ротовой жидкости поможет выявить хроническое воспаление при различных заболеваниях полости рта [167]. В обзоре Rui Lu и соавторов (2013) кратко представлена характеристика и биологические функции цитокинов, связанных с воспалением – IL-1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 17, 18, TGF- β , IFN- γ и TNF- α – в слюне пациентов с острым плоским лишаем [125]. Они отражают состояние иммунной дисрегуляции и имеют ведущую роль в иммунопатогенезе хронического плоского лишая. Представленная характеристика и данные о биологических функциях цитокинов подтверждают их прямую взаимосвязь с состоянием общего и местного иммунитета. Однако на сегодняшний день нет доступной неинвазивной диагностики стадии хронического воспаления у больных с приобретенными дефектами челюсти, которая могла бы способствовать выявлению скрытого воспалительного процесса в области протезного поля. Изучение взаимосвязи между видом замещающего протеза и морфофункциональным состоянием мягких тканей приобретенного дефекта челюсти с учетом параметров цитокинового профиля ротовой жидкости является очень актуальным в период ортопедического стоматологического лечения.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – повышение эффективности ортопедического стоматологического лечения пациентов с послеоперационными дефектами челюстей путем выбора вида замещающего протеза в соответствии с морфофункциональным состоянием мягких тканей и с учетом параметров цитокинового профиля ротовой жидкости.

Задачи исследования:

1. Изучить динамику морфофункционального состояния слизистой оболочки рта у пациентов после оперативных вмешательств в челюстно-лицевой области в различные сроки ортопедического стоматологического лечения в зависимости от вида ортопедической конструкции.

2. Установить корреляцию между миодинамическим статусом жевательных и височных мышц и видом замещающего протеза в различные сроки ортопедического стоматологического лечения.

3. Оценить количество маркеров воспаления IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, TGF- β 1, VEGF-A в ротовой жидкости пациентов в зависимости от конструктивных особенностей замещающего протеза.

4. Выявить преимущество использования протезов с компенсирующей подкладкой путем исследования цитокинового профиля ротовой жидкости пациентов с различными видами замещающих конструкций.

5. Провести клиническую апробацию предлагаемого способа диагностики хронического воспаления слизистой оболочки протезного ложа у пациентов с различными видами замещающих съемных протезов.

Научная новизна

1. Впервые проведена сравнительная оценка морфофункциональных изменений слизистой оболочки протезного ложа и интенсивности течения воспалительного процесса у пациентов после оперативных вмешательств по поводу резекции челюсти и осложненного удаления зубов.

2. Впервые проведен количественный анализ маркеров воспаления (IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, TGF- β 1, VEGF-A) в ротовой жидкости у пациентов с приобретенными дефектами челюсти.

3. Впервые статистически обоснована и подтверждена высокая эффективность определения экспрессии цитокинов IL-8, IL-10, TGF- β 1, VEGF-A для иммуноферментного анализа ротовой жидкости пациентов с приобретенными дефектами челюсти в отдаленном периоде ортопедического стоматологического лечения.

4. Предложен способ диагностики хронического воспаления слизистой оболочки протезного ложа у пациентов с замещающими съемными протезами (Патент РФ на изобретение № 2830935 С1 «Способ диагностики хронического воспаления слизистой оболочки протезного ложа у пациентов с замещающими съемными протезами» [48]).

5. Проведена сравнительная оценка морфофункциональных изменений слизистой оболочки протезного ложа и интенсивности течения воспалительного процесса и выявлено, что замещающий протез с мягкой компенсирующей подкладкой (Патент РФ на изобретение № 2708224 С1 «Сложный челюстной obtурирующий протез с эластичной компенсирующей подкладкой» [47]) являлся меньшим раздражителем для тканей протезного ложа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты настоящего исследования внедрены в учебный процесс кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова». Акт от 01.04.2024 о внедрении результатов диссертации в учебный процесс.

Материалы диссертации могут быть использованы для образовательного процесса у студентов стоматологических факультетов медицинских университетов.

Результаты исследования признаны годными к использованию в практической деятельности и внедрены в лечебный процесс кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Акт от 01.04.2024 г. Внедрены в лечебный процесс ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая стоматологическая поликлиника». Акт от 01.04.2024 г. Внедрены в лечебный процесс центра стоматологии и имплантологии А. Кузнецова ООО «Профессорская стоматология». Акт от 01.03.2024 г.

Исследование проводилось в рамках выполнения научно-исследовательской работы при поддержке федеральной грантовой программы Фонда содействия инновациям «Умник» (договор № 18581ГУ/2023, 24.08.2023).

Практическому здравоохранению предложены рекомендации по оказанию стоматологической помощи пациентам с наличием приобретенного дефекта челюсти после оперативных вмешательств по поводу резекции челюсти и осложненного удаления зубов, что позволит своевременно диагностировать хроническое воспаление протезного ложа у данных групп пациентов. Применение данного способа диагностики сделает прогнозируемым ход лечения и повысит качество ортопедической стоматологической помощи в целом.

Методология и методы исследования

В методологическую основу диссертационного исследования легло последовательное использование методов научного познания. Работа выполнена в дизайне открытого сравнительного рандомизированного в параллельных группах исследования с использованием клинических, экспериментальных и статистических методов. В материал исследования вошли 92 пациента. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics.

Положения, выносимые на защиту

1. В 20% случаев после наложения замещающего протеза диагностируется хроническое воспаление слизистой оболочки протезного ложа через 3 месяца и более.

2. Разработан способ диагностики хронического воспаления слизистой оболочки протезного ложа у пациентов с замещающими съемными протезами, способствующий повышению эффективности и качества ортопедического стоматологического лечения.

3. Определены значения нормы цитокинового профиля ротовой жидкости и его динамические изменения при использовании замещающего протеза, которые служат диагностически значимыми критериями для оценки качества проводимого лечения.

4. Преимущество использования протезов с компенсирующей подкладкой подтверждается стабильной динамикой восстановления нормальных значений концентрации IL-8, IL-10, TGF- β 1 и VEGF-A в период ортопедического стоматологического лечения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология по следующим направлениям исследований: п. 7. Изучение проблем профилактики, диагностики и лечения патологических состояний зубочелюстного аппарата с использованием зубных, челюстных, лицевых и имплантационных протезов для восстановления нарушенной функции жевания, а также эстетических норм лица; п. 6. Разработка и обоснование новых клинико-технологических методов в ортодонтии и ортопедической стоматологии.

Степень достоверности и апробация результатов

Теория построена на известных проверяемых данных и фактах с использованием 168 научных литературных источников, в том числе отечественных и зарубежных, с которыми согласуются результаты диссертационного исследования.

Результаты исследования были доложены и обсуждены на всероссийских и международных научных и научно-практических конференциях и форумах: Международной научно-практической конференции «Достижения современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Наука и практика» (Рязань, 19.05.2022); Международной научно-практической конференции «Стоматология: наука и практика, перспективы развития», посвященной 90-летию со дня рождения профессора В.Ю. Миликевича (Волгоград, 20.10.2022); VII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 21.10.2022); Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (Москва, 10.01.2023); Международной конференции по общественному здоровью и

управлению здравоохранением «Альтернативный вариант obtурирующего протеза для пациентов после операций по поводу онкологических заболеваний средней зоны лица» (Канада, Торонто, 22.05.2023–24.05.2023); Международной научно-практической конференции, посвященной 60-летию стоматологического факультета КубГМУ «Современные аспекты комплексной стоматологической реабилитации пациентов с дефектами челюстно-лицевой области» (Краснодар, 12.10.2023); IX Всероссийской научной конференции с международным участием молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 19.10.2023–20.10.2023); Международной научно-практической конференции «Современные аспекты комплексной стоматологической реабилитации пациентов с дефектами челюстно-лицевой области» (Краснодар, 24.05.2024–25.05.2024); Международной научно-практической конференции «Подходы к диагностике и стоматологическому лечению пациентов с болезнями органов и тканей рта при различных соматических заболеваниях» (Рязань, 23.05.2024–24.05.2024); Международной научно-практической конференции «Первичная профилактика стоматологических заболеваний – основа системы оказания стоматологической помощи» посвященной 75-летию РязГМУ на Рязанской земле (Рязань, 25.04.2025).

Личный вклад автора

Автором тщательно изучены научные публикации, связанные с тематикой диссертации. Он лично провел клиническое исследование, в которое были включены 92 пациента. Автором самостоятельно составлен протокол обследования, который позволил ему оценить параметры мягких тканей на протяжении всего курса лечения, а также проанализировать данные электромиографии, лазерной доплеровской флоуметрии и исследования окклюзионных контактов. После этого был проведен глубокий статистический

анализ полученных результатов. Кроме того, автор активно представлял результаты исследования на различных конференциях, охватывающих региональный, федеральный и международный уровень, а также активно участвовал в публикации научных работ.

Публикации по теме диссертации

По материалам исследования опубликовано 9 печатных работ, из них: 2 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, Web of Science, PubMed), 1 иная, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежная конференция), 2 патента на изобретения.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследований, пяти разделов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержащего 186 источников (70 отечественных и 116 зарубежных), приложений. Работа изложена на 150 страницах машинописного текста, иллюстрирована 37 рисунками и 21 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки рта у пациентов после оперативных вмешательств и роль замещающего протеза в процессе ранозаживления

В настоящее время в стоматологической клинической практике проводится большое количество оперативных вмешательств в полости рта с формированием открытых послеоперационных ран. Удаление зубов – одна из самых распространенных хирургических операций в ротовой полости [44]. В процессе удаления зубов или хирургического удаления опухоли полная защита раны от воздействия механических, химических и физических элементов не всегда обеспечивается. В результате пациент может испытывать дискомфорт, что мешает естественному процессу восстановления. Замедляется процесс эпителизации и созревания грануляционной ткани. Это увеличивает вероятность образования рубцов, которые не позволяют достичь не только эстетического, но и функционального эффекта лечения. Оптимальным решением в такой ситуации является применение протеза, который выступает в роли хирургической шины, способствуя остановке кровотечения и ускоряя заживление. Он позволяет пациенту сохранить функцию, эстетику и сократить период адентии. Использование замещающей конструкции способствует оптимальному ходу заживления раны у пациента и уменьшает время восстановительного периода после операции [148].

Несмотря на обширный практический опыт и интенсивное применение немедленной имплантации, значительной части пациентов не показана или вовсе противопоказана имплантация как способ замещения приобретенного дефекта. В таких случаях показано замещение послеоперационного дефекта съемным имедиат-протезом, материал и качество которого являются определяющими в период регенерации тканей послеоперационного дефекта [68]. Тем не менее

важность предотвращения возникновения осложнений во время адаптации к замещающим конструкциям не утрачивает актуальности и в настоящее время. Поэтому исследование существующих и создание новых подходов к ранней диагностике послеоперационных осложнений в ходе ортопедического стоматологического лечения пациентов представляют значительный интерес для медицинского сообщества.

После удаления зуба заживление лунки включает изменение размеров местной альвеолярной кости и мягких тканей, а также внутренние изменения, приводящие к образованию кости внутри лунки. Хронологическая последовательность событий, характеризующих процесс заживления лунки после удаления, была описана в ряде доклинических [79, 162] и клинических исследований [109]. Вкратце, из-за кровоизлияния во время удаления зуба в течение 3–6 часов образуется фибриновый сгусток с последующей инфильтрацией воспалительными клетками в течение 2–3 дней. Сочетание воспалительных клеток, сосудистой сети и незрелых фибробластов формирует грануляционную ткань, которая полностью замещает фибриновый сгусток в течение 7 дней [76]. Через 20 дней большая часть грануляционной ткани замещается временной соединительной тканью, так называемым временным матриксом, и начинается формирование кости в апикальной области и стенки лунки. В образцах биопсии, полученной между 6-й и 8-й неделями заживления, временный матрикс и незрелая сплетенная кость занимают 60 и 35% образца ткани соответственно [138]. Эти две ткани доминируют в лунке даже через 12–24 недели после заживления [109]. Полное ремоделирование кости в пластинчатую может занять несколько месяцев или лет [109]. На эту длительную фазу ремоделирования значительное влияние оказывают механические формы стресса [96]. Ткани в полости рта подвергаются воздействию широкого спектра механических сил, включая сжатие, трение, сдвиг и гидродинамические силы, возникающие во время жевания, речи, чистки зубов и выделения слюны [152].

Процесс заживления лунки после удаления зуба локально управляется рядом сигнальных молекул, таких как факторы роста тромбоцитарного происхождения

(PDGFs), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), факторы роста фибробластов (FGFs), инсулиноподобные факторы роста (IGF) и другие [176]. Время и место оказывают влияние на привлечение клеток, их развитие и изменение в процессе заживления. Начало процесса гемостаза в конечном итоге приводит к высвобождению PDGF, TGF- β , FGF и IGF активированными тромбоцитами [111]. Ранняя активация TGF- β и FGF-2 модулирует активацию покоящихся фибробластов и их пролиферацию, что впоследствии способствует синтезу и созреванию внеклеточного матрикса (ECM) и организации грануляционной ткани [134].

Особую сложность для восстановления представляют дефекты костной ткани после резекции челюсти по поводу новообразований. Частота появления орофациальных опухолей постоянно растет [57]. Лечение большинства новообразований головы и шеи обычно включает радикальную хирургическую резекцию, химиотерапию и лучевую терапию [64, 124].

Приобретенные дефекты челюсти после оперативных вмешательств по поводу резекции челюсти имеют ряд особенностей: анатомическая сложность, близость к жизненно важным органам, влияние на общее физическое состояние организма, степень открывания рта, состояние оставшихся зубов, наличие рубцовых изменений мягких тканей, окружающих дефект, функциональные и косметические дефекты после хирургического вмешательства. Физиологические изменения в окклюзионных взаимоотношениях челюстей и зубных рядов при проведении противоопухолевых мероприятий снижают активность жевательного аппарата челюстно-лицевой области [37].

Приобретенные дефекты в области верхней челюсти могут находиться в альвеолярной части, в пределах костного и мягкого нёба, а также могут быть комбинированными. Такие дефекты могут быть отдельными или связанными с верхнечелюстной пазухой, возможно отсутствие одной или обеих половин верхней челюсти при ее резекции. Предоставление ортопедической помощи таким пациентам представляет особые трудности.

Хирургический или немедленный obturator – это первый протез, который вставляется во время операции и помогает пациенту предотвратить оральные загрязнения. Приблизительно через 5-10 дней после операции хирургический obturator удаляют вместе с хирургической тампонадой. Из-за возможности осложнений, таких как кровотечения, рекомендуется, чтобы челюстно-лицевой хирург удалил тампон и очистил хирургическую рану. Больного немедленно направляют к челюстно-лицевому ортопеду; хирургический obturator отправляется вместе с пациентом. Хотя эта процедура может быть немного неудобной для пациента и требует отличной координации между разными отделениями, но она позволяет обоим специалистам иметь в наличии весь арсенал, необходимый для лечения пациента. Хирургический obturator обрезается в областях чрезмерного давления и корректируется по мере необходимости для максимального удержания и стабильности.

Немедленный obturator можно использовать как временный obturator. Протез перебазируется во временный obturator с помощью мягкой компенсирующей подкладки. Она подгоняется, добавляется и увеличивается до тех пор, пока область хирургического вмешательства не будет адекватно obturирована. На следующей неделе пациент должен быть осмотрен врачом-ортопедом для контроля гигиены и при необходимости корректировки протеза. Больного обычно направляют к врачу-ортопеду каждые 2 недели для корректировки протеза.

Временные obturаторы изготавливаются по послеоперационному слепку, поэтому они более точные, чем немедленная хирургическая obturация. Временный протез периодически реадаптируется и при необходимости перестраивается, чтобы скорректировать изменения тканей, происходящие в период заживления дефекта. Это помогает сохранить у пациента нормальную функцию жевания и обеспечивает комфорт.

Окончательный obturator фиксируется примерно через 3–4 месяца после операции, когда заживление завершено. Из-за сложности установки протеза в полости рта и снятия значительное время обычно тратится на обучение пациента и

отработку им этой техники. Пациент осматривается на следующий день после фиксации постоянного протеза, и по мере необходимости ему проводят корректировку. Затем прием назначается раз в неделю, пока пациент не почувствует себя комфортно. Настоятельно рекомендуется, чтобы пациент проходил контрольное обследование каждые 6 месяцев или 1 раз в год для проверки прилегания протеза и тщательного обследования мягких тканей [118].

Окончательный запираемый протез можно использовать только в течение периода от 3 месяцев до 1 года после операции резекции. Изменение размеров вследствие ремоделирования и рубцевание контуров дефекта длятся примерно 1 год и в большей степени связаны с ремоделированием мягких тканей, чем костной. Решение об окончательном ортопедическом лечении зависит от размера дефекта, прогноза опухоли, достаточности открывания рта и наличия зубов у пациента. Заживление считается удовлетворительным при наличии хорошо реэпителизированной и неинфицированной полости после иссечения [97].

После получения травмы в слизистой полости рта начинается сложный процесс естественного заживления, направленный на восстановление гомеостаза. Несмотря на сходство, существуют значительные различия в генетике и скорости заживления ран в ротовой полости и на коже [143]. Одним из ключевых признаков успешного заживления ран является восстановление существующей сосудистой сети и формирование новых кровеносных сосудов. Ангиогенез представляет собой процесс, при котором новые сосуды образуются из уже существующих для обеспечения тканей кровоснабжением, улучшения микроциркуляции и повышения уровня кислорода, необходимого для заживления раны [184]. Один из наиболее изученных ангиогенных регуляторов – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который стимулирует образование новых кровеносных сосудов, содействует размножению, дифференцировке и перемещению эндотелиальных клеток [183]. Однако некоторые сценарии нарушения заживления ран могут возникать из-за дисбаланса ангиогенных медиаторов (например, при избыточном давлении замещающего протеза). По мере того, как рана проходит фазу пролиферации, происходит увеличение капилляров вблизи заживающего края, доставляющих

питательные вещества к клеткам для заживления раны. Кроме того, временный фибрин-фибронектиновый внеклеточный матрикс, образованный временными тромбоцитарными пробками, заменяется сильно васкуляризованной стромой, что приводит к образованию грануляционной ткани [178].

Восстановление грануляционной ткани происходит за счет деятельности противовоспалительных (M2) макрофагов, которые способствуют выработке факторов роста, таких как факторы роста фибробластов (FGFs) и VEGF [115]. Фибробласты перемещаются во временную матрицу и играют важную роль в процессе реконструкции внеклеточной матрицы; они вырабатывают матричные белки, такие как коллаген и фибронектин, для обеспечения структурной целостности заживающей ткани [181]. Мигрирующие фибробласты превращаются в миофибробласты, способствуя стягиванию раны и ускоряя переход к фазе заживления раны.

Микроциркуляторное русло играет ключевую роль в питании тканей и в компенсаторных процессах при различных воспалительных и ишемических повреждениях тканей [106]. Область микроциркуляции обеспечивает обмен веществ между кровью и окружающими тканями, включая капилляры и вены с диаметром до 100 мкм. Нарушение микроциркуляции препятствует эффективному поступлению кислорода и питательных веществ в ткани, а также устранению продуктов обмена веществ из них [100].

Изменения в микроциркуляции сосудов являются самыми чувствительными показателями, реагирующими на патогенные факторы еще до проявления клинических признаков воспаления [49]. Козлов В.И. рассматривает следующие формы микроциркуляторных нарушений, которые характеризуются различным сочетанием структурно-функциональных и реологических изменений в сосудах [35]. Гиперемическая форма отличается увеличением притока крови в микроциркуляторную систему, увеличением числа функционирующих капилляров, расширением микрососудов и повышением проницаемости стенок сосудов. Эти изменения чаще всего наблюдаются при воспалительных процессах. Спастическая форма, наиболее характерная для обструктивных поражений

сосудов, сопровождается снижением поступления крови в микроциркуляционное звено из-за спазма артериол, а также уменьшением числа работающих капилляров, замедлением кровотока и усилением агрегации эритроцитов. При спастико-атонической форме отмечается уменьшение поступления и нарушение оттока крови в микроциркуляционной системе, дисбаланс в диаметрах артериол и венул, извитость и расширение венул. При застойной форме происходит заметное затруднение оттока крови, нарушение структуры и защитной функции капилляров. Стазическая форма характеризуется резким снижением кровотока через капилляры и увеличением агрегацией эритроцитов.

Ермольев С.Н. и его коллеги провели оценку состояния микроциркуляции и уровня оксигенации тканей пародонта с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и оптической тканевой оксиметрии у детей в возрасте 12 и 15 лет, что позволило установить стандартные показатели для данной возрастной группы [18].

Восстановление сосудистой сети как в области раны, так и ее окружения, играет ключевую роль в процессе заживления. Реакция микрососудов в месте повреждения является одной из первых и тесно связана с развитием воспаления и регенерации, от нее непосредственно зависит прогноз по поводу последующих осложнений. Поэтому важно создавать благоприятные условия для восстановления сосудов микроциркуляторного русла. Раны слизистой оболочки полости рта постоянно подвергаются механическим, химическим и физическим воздействиям, что приводит к нарушению целостности молодых сосудов грануляционной ткани. На третий день после операции, на этапе воспаления, наблюдается ярко выраженная реакция кровеносных сосудов по периферии раны, проявляющаяся в резком увеличении диаметра мелких вен и капилляров, а также сужении просвета артериол. Это приводит к застою венозной крови и появлению отека, что помогает изолировать рану от здоровых тканей, предотвращая распространение продуктов распада клеток и бактерий по организму. Кроме того, отек способствует сближению краев раны, что благоприятно влияет на процесс заживления. Из расширенных сосудов с тонкими стенками и нарушенными межклеточными контактами клетки иммунной системы мигрируют в окружающие ткани для

проведения реакций. Также наблюдается значительное количество измененных сосудов с тромбозом, застоем форменных элементов и периваскулярным отеком. Вскоре фаза воспаления сменяется фазой пролиферации, которая на седьмой день протекает наиболее активно. Диаметр кровеносных сосудов постепенно возвращается к норме, отек вокруг сосудов уменьшается, а стенки сосудов приобретают полноту, как и в исходном состоянии. Количество измененных сосудов также уменьшается, сосуды с тромбами и сладжем видны лишь в некоторых участках [163].

Положительные изменения в микроциркуляции наиболее заметны у пациентов с замещающим протезом, который защищает рану от воздействия внешней среды. К 12-му дню начинается процесс заживления раны и восстановления тканей. Исследования подчеркивают важность немедленного протезирования, при котором все показатели возвращаются к норме: диаметр сосудов восстанавливается, измененные сосуды перестают быть видимыми, ткань получает достаточное кровоснабжение. Постоянные повреждения незащищенной раневой поверхности приводят к уменьшению плотности сосудов из-за образования рубцовой ткани [32].

Несмотря на развитие реконструктивной хирургии, немедленное протезирование пациентов съёмными замещающими протезами остается актуальным. Тактика протезирования и выбор конструкции зависит от объема оперативного вмешательства, причины, топографии, размера послеоперационного дефекта, количества сохранившихся зубов и состояния тканей протезного ложа [9].

Функции имедиат-протезов: временное восстановление эстетики зубного ряда, временное восстановление жевательной функции, полное или частичное протезирование зубов (временное), восстановление и сохранение костной ткани после удаления зубов. Основные конструктивные элементы съёмных зубных протезов: базисная пластина (пластмассовая, металлическая), искусственные зубы (пластмассовые, керамические, металлические), фиксирующие элементы (удерживающие).

Пациенты, перенесшие хирургические вмешательства в области верхней челюсти из-за онкологических заболеваний, сталкиваются с существенными изменениями в работе и структуре челюстно-лицевой области [92]. Как правило, у пациентов образуется сообщение между полостью рта и полостью носа, происходит потеря зубов, утрата костной структуры, нарушается поддержка мягких тканей лица. Применение obtурирующего протеза является неотъемлемой частью комплекса лечения таких больных. Изготовление акрилового obtурирующего протеза при обширных дефектах имеет ряд технологических тонкостей, которые обусловлены в первую очередь тем, что базис obtурирующего протеза несет большую функциональную нагрузку и имеет большие размеры [15].

Использование исключительно полиметилметакрилатных obtурирующих протезов выявило трудности с обеспечением герметичности входного отверстия, надежной фиксации протеза при жевании и излишним давлением на тонкую слизистую оболочку края приобретенного дефекта. Еще одним недостатком акриловых протезов является наличие остаточного мономера. Это часть исходного мономера, которая не приняла участие в полимеризации, его количество в итоговом продукте зависит от различных факторов, таких как концентрация инициатора, давление, время и температура полимеризации. Остаточные мономеры могут оказывать негативное воздействие на организм, вызывать воспаление протезного ложа и различные аллергические реакции, поэтому важно минимизировать их содержание в замещающем протезе. Одним из путей устранения неблагоприятного действия базиса протеза является применение комбинированных протезов и своевременная диагностика наличия воспалительного процесса [18].

Комбинированный протез представляет собой obtурирующий протез, изготовленный из полиметилметакрилата и оснащенный эластичной подкладкой горячей полимеризации из пропеновой кислоты. Эта подкладка плотно прилегает к протезному ложу, обеспечивая правильное размещение в области истонченной слизистой оболочки приобретенного дефекта при установке протеза в полости рта.

1.2. Анализ взаимосвязи количественных показателей различных цитокинов в ротовой жидкости и местного воспалительного процесса на этапе ортопедического стоматологического лечения пациентов с послеоперационными дефектами челюстей

Иммунная система играет главную роль в регуляции процессов репарации приобретенного дефекта [133]. Заживление послеоперационных ран представляет собой сложный биологический процесс, который можно разделить на несколько непрерывных и перекрывающихся друг друга во времени фаз: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование тканей. Эти фазы контролируются множеством факторов роста и цитокинов. После начальной фазы гемостаза рана подвергается немедленной воспалительной инфильтрации в ответ на высвобождение хемокинов в месте повреждения [131]. Воспалительный ответ достигает максимума через 24–48 часов после хирургического вмешательства и может длиться до недели [178]. На ранней стадии воспаления наблюдается меньшее количество резидентных цитокинов, сужение кровеносных сосудов и быстрое локальное образование фибробластов в ложе раны [185]. Недостаточная дифференцировка фибробластов приводит к длительным открытым ранам (хроническим ранам), в то время как повышенная активность миофибробластов способствует образованию гипертрофических рубцов и фиброзу [117]. Нейтрофилы первыми мигрируют к месту раны, чтобы удалить поврежденные компоненты внутриклеточного матрикса и секретировать матриксную металлопротеиназу (ММП) [174]. Во время ранней фазы воспаления нейтрофилы инициируют каскад секреции цитокинов и факторов роста для привлечения других иммунных клеток, включая моноциты, которые помогают инициировать повторную эпителизацию [166]. После того как раневое ложе очищается от микробов, нейтрофилы выходят из раневого ложа путем экстрюзии, апоптоза и фагоцитоза. При нарушении или долгом заживлении ран, нейтрофилы остаются в ране на протяжении всей воспалительной фазы, что приводит к хронизации процесса за счет продолжающегося образования протеаз

[149]. Примерно через 48–72 часа после хирургического вмешательства моноциты из крови перемещаются в ткани и, попадая в место повреждения, превращаются в макрофаги, становясь главным типом клеток во время воспалительной фазы процесса заживления раны. Макрофаги представляют два функциональных варианта: M1 – провоспалительные, которые способствуют воспалению, и M2 – противовоспалительные, которые, наоборот, снижают воспаление [88]. Оба типа играют важную роль в процессе заживления ран, но их активность должна быть сбалансирована для успешного заживления [147]. Макрофаги секретируют цитокины, включая интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор роста фибробластов (FGFs), фактор роста тромбоцитов (PDGFs), эпидермальный фактор роста (EGF) и TGF- β , которые управляют миграцией клеток кератиноцитов и фибробластов в раневое ложе [165, 177]. Во время поздней фазы воспаления макрофаги M2 стимулируют процесс заживления путем противовоспалительной поляризации и продолжают выделять регенеративные цитокины, например интерлейкин-10. Эти клетки помогают улучшить противовоспалительный ответ и уменьшить воспаление вокруг раны, способствуя увеличению проницаемости сосудов и переходу транссудата, что способствует процессу заживления [143].

После хирургического вмешательства начинается фаза пролиферации, которая продлится до 3 недель и характеризуется активацией регенеративных цитокинов и факторов роста. На этом этапе начинается повторная эпителизация у краев раны [178]. Процесс пролиферации включает ангиогенез, пролиферацию фибробластов, образование грануляционной ткани и реэпителизацию. Реэпителизация представляет собой последний и наиболее длительный этап заживления тканей, включающий в себя синтез и разрушение коллагена для выравнивания вновь сформированных коллагеновых волокон вдоль линий натяжения [153].

В заживлении слизистой оболочки полости рта участвуют многочисленные макрофаги и тучные клетки и более многочисленные миофибробласты. Экспрессия TGF- β в поврежденной слизистой оболочке полости рта постепенно снижается, как и количество воспалительных цитокинов. Умеренное ремоделирование ткани

(сужение раны) способствуют заживлению без рубцов. Местное микроокружение особенно важно для регуляции функции миофибробластов, поскольку травмы слизистой оболочки полости рта восстанавливаются с меньшим отложением коллагена, чем кожные, несмотря на увеличенное количество миофибробластов [132]. Было показано, что регенерация пародонта зависит от взаимодействия между поврежденными клетками, факторами роста и кровеносными сосудами (капиллярами.) Тромбоциты выделяют различные факторы роста, такие как PDGFs, TGF- β 1, VEGF и другие, которые помогают регулировать процессы заживления ран [71]. Из всех этих данных очевидно, что воспаление может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на заживление ран. Нарушение заживления ран, характеризующееся хроническим воспалением, связано с увеличением уровней провоспалительных цитокинов [123]. Хронические участки раны – это участки, требующие времени заживления более 12 недель; эти участки имеют повышенную предрасположенность к бактериальной инвазии и раневой инфекции, которые могут дополнительно препятствовать правильному заживлению послеоперационных ран [100].

IL-1 β представляет собой гетеродимер массой 17 кДа, принадлежащий к семейству IL-1. В пародонте IL-1 β продуцируется многими лимфоидными и нелимфоидными клетками, включая лимфоциты, нейтрофилы, моноциты/макрофаги, фибробласты, кератиноциты, остеобласты, дендритные и эндотелиальные клетки [94].

IL-1 β способствует продукции провоспалительных цитокинов и их рецепторов Т-клеток и усиливает антигенстимулированную пролиферацию клеток Th1, Th2 и Th17 [82]. Он также участвует в пролиферации β -клеток, образовании и высвобождении нейтрофилов из костного мозга, индукции лихорадки в головном мозге, активации и пролиферации клеток соединительной ткани и высвобождении реагентов острой фазы печени [65].

Например, IL-1 β стимулирует синтез оксида азота, фактора активации тромбоцитов и PGE₂, что приводит к изменениям, связанным с усилением притока крови к очагу воспаления. Кроме того, IL-1 β увеличивает IL-8 и молекулу

межклеточной адгезии на эндотелиальных клетках, что способствует инфильтрации нейтрофилов в пораженные ткани [116]. IL-1 β регулирует внеклеточный матрикс, индуцируя экспрессию генов нескольких матричных металлопротеиназ, включая коллагеназы (MMP-1, MMP-8), желатиназы (MMP-9, MMP-2) и стромелизин-1 (MMP-3) [104], повышает выработку IL-6 и понижает выработку IL-10. IL-1 β также играет роль в ремоделировании костей, активируя гликопротеин RANKL [127], ингибируя экспрессию остеопротегерина (OPG) остеобластами, что приводит к остеокластогенезу [114, 120].

Almeahadi A.H. и Alghamdi F. (2018) проведена систематизация исследований, в которых изучались биомаркеры костного обмена [75]. В исследованиях, включенных в этот обзор, было оценено в общей сложности 37 биомаркеров. В большинстве исследований изучался интерлейкин-1 β (IL-1 β), другими часто регистрируемыми биомаркерами были активируемый рецепторами ядерный фактор-лиганд каппа В (RANKL) и матриксная металлопротеиназа-8 (MMP-8). Большинство исследований включало оценку более чем двух биомаркеров. Самым популярным биохимическим тестом для диагностики заболевания был иммуноферментный анализ (ИФА). Авторами обзора был установлен широкий спектр биомаркеров, которые могут быть использованы в качестве потенциальных индикаторов потери альвеолярной костной массы и, следовательно, заболеваний пародонта. Некоторые из биомаркеров демонстрировали положительную корреляцию с прогрессированием пародонтита и исходом заболевания. Так, в нескольких исследованиях отмечалось увеличение уровня IL-1 β в слюне при пародонтите, при этом после лечения данный показатель снижался. Выводы изученных исследований показали, что ни один из биомаркеров не обладает прогностическим преимуществом перед другими, поэтому рекомендуется комбинация двух или более биомаркеров вместе с клинической оценкой [75].

В нескольких подобных исследованиях сообщается о более высоком по сравнению с другими уровне IL-1 β при пародонтите [17, 33, 50, 52, 70, 179], который снижался после проведенного лечения [1, 30, 55, 69].

Напротив, в других исследованиях сообщается, что содержание в слюне IL-1 β существенно не отличается у пациентов с пародонтитом и здоровых людей [46, 60] или лечение не оказало значительного эффекта [3, 24, 69]. Концентрация IL-1 β на начальном уровне может предсказать будущую потерю альвеолярной кости и может быть потенциальным биомаркером в диагностике пародонтита. Однако его роль в дифференциации гингивита от пародонтита в настоящее время неясна, так как его уровень повышен при обоих заболеваниях [71].

В ряде исследований в области онкологии были изучены цитокины слюны при оценке тяжести мукозита. Анализ выявил, что провоспалительные цитокины, включая IL-1 β , были связаны с тяжестью воспаления слизистой оболочки полости рта. Цитокины в слюне могут помочь уточнить сроки раннего терапевтического вмешательства до того, как качество жизни пациента значительно ухудшится [95]. Прогрессирование заболевания при пародонтите и ревматоидном артрите связано с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, полученных из макрофагов, интерлейкина 1 β (IL-1 β) и фактора некроза опухоли α (TNF- α) в местах резорбции кости. Ингибирование этих путей уменьшает прогрессирование заболевания [151].

IL-4 – это цитокин, который производится активированными Т-хелперами 2 типа и способствует противовоспалительному иммунорегулированию [173]. Его основная функция – переключение синтеза IgG1 на синтез IgG4 и IgE [52]. Вместе с другими цитокинами IL-4 способствует размножению базофилов, усиливает процесс деления В-лимфоцитов, повышает уровень рецептора к Fc-фрагменту IgE на базофильных гранулоцитах, а также увеличивает активность главного комплекса гистосовместимости на В-лимфоцитах и макрофагах. IL-4 действует как антагонист γ -интерферона, способствует апоптозу моноцитов, подавляет производство IL-1, IL-6, IL-8 и фактора некроза опухолей, а также тормозит цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и макрофагов. IL-4 играет важную роль в воспалительных реакциях, зависимых от IgE [11, 20, 21]. Этот цитокин продуцируется различными клетками, участвующими в аллергических реакциях, такими как активированные Т- и В-лимфоциты, тканевые базофилы и другие. IL-4

изменяет баланс между Th1 и Th2 активированных Т-хелперов, сдвигая его в сторону Th2 клеток.

Рецептор для IL-4 человека представляет собой трансмембранный протеин, включающий цепь для связывания IL-4 и сигнальной трансдукции. IL-4 также участвует в восстановлении тканей и гомеостазе за счет «альтернативной» активации макрофагов, в адгезии тканей, поскольку индуцирует экспрессию молекул адгезии сосудистых клеток на эндотелиальных клетках. IL-4 способствует дифференцировке и пролиферации клеток Th2 и секреции ими IL-4, IL-5 и IL-13, а также ингибирует дифференцировку клеток Th1 и Th17 [71]. Помимо этого, IL-4 является хемоаттрактантом остеобластов. IL-4 индуцирует активацию IL-10, снижает продукцию цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-8 клетками Th1 и индуцирует лизис макрофагов [73]. Экспрессия IL-4 варьировала в клинических исследованиях пародонтита, сообщающих о более высоком уровне цитокина при пародонтите [46, 50, 91]. В нескольких исследованиях сообщалось об отсутствии существенных различий в концентрации IL-4 в слюне у пациентов с пародонтитом и здоровых людей.

IL-8 впервые был обнаружен в качестве хемоаттрактанта для гранулоцитов, в первую очередь нейтрофилов, *in vitro* [81]. Кроме того, IL-8 направляет нейтрофилы в очаг воспаления, что проявляется в повышенных концентрациях этого цитокина. IL-8 – это сильный стимулятор перемещения и размножения клеток, поэтому его всегда необходимо учитывать при изучении моделей воспаления [130]. IL-8 играет значительную роль в острой воспалительной реакции и остается в очаге воспаления в течение длительного времени [150]. Этот цитокин стимулирует миграцию воспалительных клеток и может отражать локальное воспаление [99]. Поскольку воспаление играет важную роль в онкогенезе, представляется необходимым измерение провоспалительных цитокинов как ранних предикторов местной злокачественной трансформации и дальнейший мониторинг их в ходе лечения.

Рак головы и шеи (HNCS) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований во всем мире, поражая более 740 000 пациентов

и приводя к 360 000 смертей в год [169]. Опухоли состоят из различных типов клеток, которые могут выделять цитокины, стимулировать воспаление и рак. IL-8 был также ассоциирован с дисплазией полости рта [87]. Он играет значительную роль в воспалительном ответе, присутствующем в микроокружении нескольких опухолей, включая плоскоклеточный рак головы и шеи, и связан со способностью к пролиферации, инвазии и метастатическому распространению [6, 54]. Сообщается о более высоких уровнях IL-8 в слюне, чем в сыворотке пациентов с плоскоклеточным раком полости рта по сравнению со здоровыми людьми соответствующего возраста и пола [62]. По результатам исследования Xavier León, пациенты с опухолями с высоким уровнем экспрессии IL-8 подвергались значительно более высокому риску локального рецидива после лечения лучевой терапией или химиолучевой терапией [146]. Исследование Sara Principe было первым, в котором оценивается потенциальная роль слюнного IL-8 как прогностического биомаркера ответа на лучевую терапию при раке головы и шеи [158]. В указанном исследовании пациенты с повышенным уровнем IL-8 также имели тенденцию к повышению уровней TNF- α , VEGF и MCP-1. Сахибзада и др. связали IL-8 с агрессивностью плоскоклеточного рака полости рта (OSCC) и подтвердили диагностическую достоверность концентраций этого интерлейкина в сыворотке и слюне даже для раннего выявления заболевания [156]. Повышенные концентрации IL-8 были описаны у пациентов с предраковыми поражениями, такими как красный плоский лишай, лейкоплакия полости рта и подслизистый фиброз полости рта [45, 66]. Увеличение концентрации IL-6 и IL-8 в слюне коррелировало с увеличением смертности и частоты рецидивов при раке полости рта [145]. IL-8 вместе с другими медиаторами воспаления вызывает внеклеточное разрушение матрикса и резорбцию альвеолярной кости [159].

Противовоспалительные цитокины высвобождаются в ответ на повышенные уровни провоспалительных цитокинов в попытках контррегулировать выработку и функцию этих цитокинов, чтобы ограничить воспалительный каскад. Среди всех противовоспалительных цитокинов IL-10 обладает одним из наиболее мощных

противовоспалительных свойств и, как известно, подавляет экспрессию TNF- α , IL-6 и IL-1 активированными макрофагами [80].

Общеизвестно, что IL-10 подавляет синтез IFN- γ и антиген-представляющую функцию макрофагов и дендритных клеток, в связи с чем IL-10 выступает как существенный ингибитор клеточного иммунитета [51]. В своем исследовании Norma Sánchez-Zaucó и коллеги оценили циркулирующие цитокины и хемокины как потенциальные диагностические биомаркеры рака желудка. Уровни IL-1 β , IL-6, IFN- γ и IL-10 были значительно выше у пациентов с раком желудка по сравнению с контрольной группой. Уровень IL-10 был значительно выше при ранней (I / II) и поздней стадии (III / IV) рака желудка. IL-10 обладает умеренной специфичностью (0,82) и низкой чувствительностью (0,48) при раке желудка [90].

В 2022 году турецкие ученые оценили уровни инфламмасом NLRC4, IL-1 β и IL-10 в слюне при различных клинических состояниях пародонта. Для количественного определения использовали иммуноферментный анализ. Результаты свидетельствуют о том, что уровень исследуемых маркеров повышен при заболеваниях пародонта [160]. Авторы указывают на необходимость более крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований, чтобы использовать инфламмасому NLRC4, IL-1 β , IL-10 в слюне в качестве потенциальных маркеров для выявления наличия и/или тяжести заболевания пародонта.

Blanco-Pintos T. с коллегами провели анализ исследований, которые изучают точность диагностики пародонтита на основе цитокинов, присутствующих в слюне. Наиболее изученными противовоспалительными цитокинами оказались IL-4 и IL-10 [84].

Попова Е.В. и др. в 2017 году изучили состояние системы цитокинов в патогенезе хронического остеомиелита. IL-10 подавляет синтез IFN- γ и антиген-представляющую функцию макрофагов и дендритных клеток, IL-10 выступает как существенный ингибитор клеточного иммунитета. Целью исследования явилась оценка локальных уровней TNF- α , IFN- γ и IL-10 у больных с хроническим посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти и неосложненными

переломами челюстей как важного диагностического критерия местного воспаления [4]. Чрезмерное влияние IL-10 и IL-4 на процесс заживления, по-видимому, связано с подавлением регуляции провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеаз и стимуляцией остеобластов, что указывает на разрешение роли макрофагов в резорбции и формировании кости [151].

Повышенные концентрации этого цитокина были обнаружены у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта (OSCC), и очень высокие концентрации были связаны с агрессивными фенотипами этого заболевания, подразумевая худший прогноз. Подавление IL-10 механизмов противоопухолевого иммунитета (предотвращение презентации антигена из трансформированных раковых клеток в цитотоксические Т-клетки) способствует распространению рака и снижает выживаемость пациентов [155]. Из этого следует, что IL-10 может служить прогностическим биомаркером, особенно на ранних стадиях заболевания. Продукция IL-10 очень высока на поздних стадиях из-за его обильной экспрессии метастатическими тканями, поддерживающими среду, благоприятствующую пролиферации и разрастанию неопластических клеток, которые, в свою очередь, выделяют IL-10 в порочный круг.

Интерлейкин-10 (IL-10) является мощным противовоспалительным медиатором. Он подавляет эффекторные функции различных иммунных клеток, таких как макрофаги, Т-клетки, натуральные киллеры и нейтрофилы. IL-10 ингибирует синтез провоспалительного интерферона-гамма (IFN- γ). В то же время он стимулирует пролиферацию и созревание тимоцитов, а также хемотаксис. Кроме того, IL-10 усиливает рост тучных клеток, пролиферацию В-клеток и секрецию иммуноглобулинов. Важной функцией IL-10 является защита эндотелия сосудов, поскольку он ослабляет вредные эффекты ангиотензина II и активирует синтазу оксида азота, подавленную факторами эндотелиальной дисфункции. Таким образом, основная роль IL-10 заключается в ограничении и купировании воспалительного процесса [23].

Противовоспалительные свойства IL-10 и TGF- β 1 имеют решающее значение для долгосрочного выживания стволовых клеток и клеток-предшественников в

большинстве тканей [141]. TGF- β играет двойную роль при раке человека, действуя либо как супрессор опухоли, либо как промотор метастазирования опухоли [110]. Ранняя активация TGF- β 1 и FGF-2, по-видимому, модулирует активацию и пролиферацию популяций фибробластов, в значительной степени определяя синтез и созревание внеклеточного матрикса и организацию грануляционной ткани [29, 179]. TGF- β контролирует некоторые клеточные процессы дифференцировки, подвижности и адгезии, а также рост нейронов, образование кости и заживление ран [176]. Дифференцировка фибробластов в миофибробласты регулируется TGF- β через механизм, включающий окислительно-восстановительную сигнализацию и выработку активных форм кислорода [140]. Экспрессия TGF- β снижается в пораженной слизистой оболочке полости рта [182].

Заживление ран слизистой оболочки полости рта проходит через те же стадии, что и кожных ран. Однако заживление ран на слизистой оболочке полости рта клинически отличается от заживления кожи как с точки зрения его скорости, так и с точки зрения относительно минимального образования рубцов [170]. Исследования показали, что по сравнению с кожными ранами раны полости рта демонстрируют более низкую воспалительную реакцию с меньшей инфильтрацией нейтрофильными, макрофагальными и Т-клеточными [102]. Подобно изменениям воспалительных цитокинов, раны полости рта и кожи также имеют различия в экспрессии TGF- β 1, провоспалительного, профиброзного цитокина, участвующего в этиологии гипертрофических рубцов [180]. Помимо выработки важных провоспалительных медиаторов, таких как TGF- β 1, моноциты и макрофаги могут также косвенно способствовать фиброзу, регулируя местные воспалительные реакции, которые поддерживают фиброзные ответы, или препятствуя их разрешению [135]. Противовоспалительные макрофаги также регулируют продукцию и концентрацию IL-10 и TGF- β 1, продуцируемых Treg-клетками, которые способствуют разрешению повреждающих ткани воспалительных реакций во многих тканях [101]. Действительно, если количество макрофагов истощается на ранних стадиях после травмы, воспалительная реакция часто значительно снижается [93]. Однако снижение концентрации этих

противовоспалительных факторов может привести к замедлению заживления ран и менее эффективной репарации и регенерации. После завершения ранней фазы воспаления преобладающая популяция макрофагов приобретает фенотип, способствующий заживлению ран. Они продуцируют множество факторов роста, таких как PDGFs, TGF- β 1, IGF-1 и VEGF- α , которые стимулируют клеточную пролиферацию и ангиогенез [85]. Макрофаги также выделяют растворимые медиаторы, которые индуцируют дифференцировку местных и привлеченных тканевых фибробластов в миофибробласты, способствуя сокращению и закрытию раны, а также синтезу компонентов внеклеточного матрикса [119]. Моноциты и макрофаги, обладающие преимущественно противовоспалительным фенотипом, становятся доминирующей популяцией. Эти макрофаги секретируют различные противовоспалительные медиаторы, такие как IL-10 и TGF- β 1, и экспрессируют рецепторы клеточной поверхности PD-L1 и PD-L2, которые играют важную роль в подавлении иммунной системы и прекращении воспаления [154]. Таким образом, различные этапы восстановления тканей должны быть тщательно отрегулированы, при этом моноциты и макрофаги различных фенотипов играют уникальные и критические роли на каждом этапе. Действительно, нарушения в любой точке процесса могут привести к aberrантной репарации с неконтролируемой выработкой медиаторов воспаления и факторов роста или недостатками в генерации ингибирующих макрофагов, что способствует развитию хронических ран и в конечном итоге может способствовать формированию патологического фиброза. TGF- β играет двойную роль в опухолевом процессе. На ранних стадиях развития опухоли TGF- β подавляет ее прогрессию, блокируя клеточный цикл в клетках, подвергающихся трансформации. На более поздних стадиях опухолевого процесса TGF- β оказывает проопухолевое действие как на сами опухолевые клетки, так и на их микроокружение. В опухолевых клетках TGF- β является ключевым регулятором эпителиально-мезенхимального перехода [113]. В строме опухоли этот цитокин стимулирует высвобождение ангиогенных факторов, таких как VEGF, и привлекает иммуносупрессивные клетки, такие как регуляторные T-клетки и миелоидные клетки с проопухолевой направленностью (нейтрофилы,

макрофаги, миелоидные супрессорные клетки). Кроме того, TGF- β снижает активность естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов [74].

VEGF считается наиболее важным фактором дифференцировки сосудистой системы среди всех проангиогенных факторов [52]. Одна из ключевых ролей VEGF в процессе заживления ран заключается в стимуляции ангиогенеза. Ангиогенез при заживлении ран – это многоступенчатый процесс, включающий расширение сосудов, разрушение базальной мембраны, миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, формирование новых капиллярных трубок и создание параллельных сосудистых петель с последующим образованием новой базальной мембраны. Ингибирование ангиогенеза ухудшает заживление ран. VEGF играет важную роль на нескольких этапах этого процесса [1]. Сосудистый компонент заживления ран зависит от ангиогенеза, при котором новые сосуды появляются уже на 3-й день после повреждения. Проращение капилляров в рану обеспечивает доставку питательных веществ, медиаторов заживления, а также удаление метаболитов. На ранних стадиях заживления такие клетки, как тромбоциты, нейтрофилы и макрофаги, синтезируют и высвобождают VEGF. Активированные тромбоциты, особенно под действием тромбина, являются основным источником VEGF. Моноциты также играют прямую и косвенную роль в ангиогенных эффектах VEGF во время заживления. Другие клетки, участвующие в заживлении, высвобождают цитокины и факторы роста, стимулирующие экспрессию и секрецию VEGF, такие как TGF- β 1, EGF, TGF- α , FGF, PDGF и IL-1 β .

Временная динамика экспрессии VEGF дает представление о прогрессировании процесса заживления ран. Во время пролиферативной фазы репарации, которая происходит примерно через 3-7 дней после хирургического вмешательства, рост и дифференцировка капилляров достигают максимума. В течение этого периода наблюдается повышенная регуляция VEGF, способствующая ранним стадиям ангиогенеза, таким как расширение сосудов, повышение проницаемости, миграция и пролиферация эндотелиальных клеток. Как только рана гранулируется, ангиогенез прекращается и кровеносные сосуды сокращаются, поскольку эндотелиальные клетки подвергаются апоптозу.

Нейтрализация антителами VEGF снижает хемотаксические и ангиогенные свойства раневой жидкости, таким образом выявляя дополнительные доказательства важности VEGF в заживлении ран.

Процесс заживления раны состоит из последовательных стадий: гемостаза, воспаления, пролиферативной фазы и ремоделирования. Это достигается за счет взаимодействия различных цитокинов и факторов роста. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) вырабатывается многими типами клеток, участвующих в заживлении ран: эндотелиальными клетками, фибробластами, клетками гладкой мускулатуры, тромбоцитами, нейтрофилами и макрофагами. Местная гипоксия, вызванная нарушением кровообращения вследствие травмы, является первичным стимулом для образования VEGF. Самая важная роль VEGF – в регуляции ангиогенеза и росте грануляционной ткани в ране, что обеспечивает оксигенацию и питание поврежденных тканей с отложением фибриновой сети, необходимой для заживления [53].

Раны в ротовой полости заживают быстрее, с меньшим количеством рубцов, чем раны в других частях тела. Главный фактор, способствовавший этому, – слюна. Слюна способствует заживлению раны в полости рта путем создания влажной среды, которая улучшает функционирование воспалительных клеток, имеющих решающее значение для заживления ран, и содержит различные факторы роста, участвующие в различных стадиях внутриротового заживления ран. Когда реакция заживления ран хорошо организована и контролируется, воспалительная реакция быстро проходит и восстанавливается нормальная архитектура тканей. Однако, если реакция заживления ран носит хронический характер или становится нерегулируемой, это может привести к развитию патологического процесса. Поэтому реакции заживления ран должны быть строго отрегулированы. Например, пролиферация эпителиальных клеток стимулируется VEGF, который имеет в три раза выше концентрацию в слюне, чем в плазме.

Высокое содержание VEGF в слюне, вырабатываемого главным образом слюнными железами, может способствовать более быстрому заживлению ран полости рта по сравнению с кожными ранами. Исследования показывают, что

уровень VEGF в слюне увеличивается после экстракции зуба, достигая максимума на 3-й день после хирургического вмешательства. Однако корреляция VEGF в слюне с параметрами заживления ран, такими как боль и закрытие лунки, наблюдалась только в более поздние сроки (на 21-й день), а не на стадии острого воспаления [161]. VEGF в слюне положительно связан с репарацией зоны дефекта. Отрицательное давление под немедленным замещающим протезом челюсти может ускорять заживление ран и влиять на количественное содержание VEGF в ротовой жидкости [103]. Соснин Д.Ю. с коллегами изучили концентрацию VEGF в смешанной слюне и сыворотке крови пациентов в норме и с генерализованным пародонтитом. Концентрацию VEGF определяли методом иммуноферментного анализа. Медианные значения VEGF в слюне были в 5,49 раза выше, чем в сыворотке крови, в основной группе и в 7,01 раза – в группе сравнения. Высокое содержание VEGF в слюне здоровых людей и снижение его уровня при пародонтите указывает на важную роль этого белка в поддержании нормального состояния тканей пародонта и репарации слизистой оболочки полости рта [58, 171]. VEGF экспрессируются как в клетке, так и на поверхности клеточной мембраны для регенерации и создания сосудистой системы при заживлении ран [98].

Ангиогенез ран является неотъемлемой частью формирования грануляционной ткани. Он начинается с активации эндотелиальных клеток путем индуцированной гипоксией выработки VEGF, FGF и других проангиогенных факторов роста различными типами раневых клеток, такими как макрофаги. Следовательно, сосудистая базальная мембрана разрушается, и начинается прорастание сосудов во временный раневой матрикс. Этот процесс включает в себя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток [139]. Интерлейкины играют центральную роль в неоваскуляризации ран. Они действуют как корцепторы для рецепторов фактора роста, таких как рецепторы VEGF, и поддерживают сборку сосудистой базальной мембраны [108]. Точная роль отдельных интерлейкинов в ангиогенезе ран все еще неясна. Отложение фибронектина имеет решающее значение для развития ангиогенеза. Однако эндотелиальные клетки могут взаимодействовать с ним, используя несколько различных рецепторов

фибронектина компенсаторным образом и в сотрудничестве с интерлейкинами [86].

Представления о количественном изменении показателей маркеров воспаления в ротовой жидкости необходимы для понимания критериев нормы и патологии. Преобладание про- или противовоспалительных цитокинов приводит к снижению эффективности воспаления, развитию гнойных осложнений или аутоиммунной патологии. Их учет в слюне важен как диагностический критерий местного воспалительного процесса [22].

1.3. Роль и эффективность современных методов диагностики

В современном мире научные познания о человеке выходят за рамки обывательских представлений. Нас интересует не просто факт существования чего-либо, а причины происходящего. Особенно это актуально в медицине, которая позволяет ответить на многие вопросы о здоровье человека.

Прогресс фундаментальных исследований расширил возможности диагностики, позволяя распознавать заболевания на более ранних стадиях и определять тактику лечения, что улучшает качество жизни пациентов.

В практической медицине часто возникают вопросы о правильности диагноза и скорости принятия решений. Лабораторная диагностика помогает быстро ответить на эти вопросы, сузить круг поиска и подтвердить или опровергнуть предполагаемый диагноз. Развитие современных технологий значительно расширяет возможности клинической лабораторной службы. Врач любой специальности должен не только предположить, что не так с пациентом, но и знать, как это подтвердить.

Лабораторная диагностика занимает особое место в современной клинической медицине. Без нее невозможно контролировать эффективность

лечения. Успех лечения во многом зависит от способности врача максимально использовать возможности современной лабораторной диагностики.

Клинико-лабораторная диагностика имеет практическое значение не только для пациента и его врача, но и для здравоохранения в целом. Основная задача современной лабораторной практики – улучшение клинико-диагностической помощи населению, ее оптимизация и снижение затрат. Повышение доступности различных лабораторных тестов при минимальных затратах является приоритетом развития клинико-диагностических лабораторий.

В стоматологии разработаны программы профилактики и прогнозирования осложнений при операциях, но частота воспалительных осложнений все еще высока, особенно после вмешательств в полости рта, когда рана контактирует с замещающим протезом. Диагностические мероприятия могут снизить или предотвратить воспаление. Клинические признаки хронического воспаления иногда не определяются, что затрудняет своевременную диагностику, срывает процесс реабилитации и ухудшает результаты ортопедического лечения. Знание о составе ротовой жидкости и механизмах воспаления позволяет управлять им и разрабатывать методы профилактики осложнений. Поэтому крайне важна разработка доступной диагностической системы, помогающей врачу на ранней стадии определить воспаление, спрогнозировать ход ортопедического стоматологического лечения.

Результаты исследований показывают, что маркеры воспаления в ротовой жидкости связаны с маркерами, обнаруживаемыми в кровотоке, что может указывать на общие механизмы воспаления в этих жидкостях. Поскольку в слюне отмечается более высокий уровень цитокинов, нежели в крови, можно предположить, что ротовая жидкость может быть более подходящей периферической жидкостью для оценки воспалительных процессов [31]. В других исследованиях также сообщается, что цитокины присутствуют в более высоких концентрациях в слюне по сравнению с кровью [175], и делаются выводы, что слюна может представлять собой лучшую периферическую жидкость для оценки воспалительных реакций. Неинвазивный характер и простота сбора ротовой

жидкости, возможность собирать ее в любых условиях, экономичность при проведении скрининга больших групп населения подтверждают ее ценность как объекта лабораторных исследований [80].

Исследования показали, что уровень цитокинов в слюне может отражать уровень цитокинов в крови. Компоненты из крови могут попадать в слюну с помощью нескольких механизмов, включая трансцеллюлярный транспорт, пассивную внутриклеточную диффузию или активный транспорт. Кроме того, цитокины в слюне могут поступать из цитокинов сывороточного происхождения, проникающих в рот через щелевую жидкость, травмы полости рта или другие повреждения тканей [20]. Таким образом, связь между цитокинами в крови и слюне отражает сложные взаимодействия между иммунной системой и состоянием полости рта.

Однако также известно, что цитокины вырабатываются локально буккальными клетками, эпителиальными клетками десен или резидентными иммунными клетками. Цитокины могут выделяться из слюнных желез, которые иннервируются парасимпатическими и симпатическими эфферентными нервами. Эти множественные источники слюнных цитокинов могут быть одной из причин низкой корреляции, наблюдаемой между слюной и кровью. Что касается последнего источника, вклад нейтрофилов в выработку слюнных цитокинов может быть значительным, особенно при патологических состояниях, когда набор нейтрофилов в ротовую полость ускоряется. Местное воспаление, возникающее в результате плохой гигиены полости рта, гингивита, заболеваний пародонта или рака полости рта, может быть причиной плохой корреляции между концентрациями некоторых цитокинов в различных жидкостях организма. В таких условиях ускоряется рекрутирование нейтрофилов в полость рта, что приводит к повышенной местной продукции провоспалительных факторов, таких как IL-1 β и IL-6. Хотя в заболеваниях пародонта задействованы как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины [89].

Ghallab N.A. (2018) был выполнен поиск исследований с использованием Кокрановской библиотеки и баз данных PubMed с 2000 по январь 2017 года с целью

оценить имеющиеся в литературе сведения и определить будущие направления в области диагностики заболеваний пародонта с помощью биомаркеров в слюне [112]. Автор насчитал более 90 различных компонентов, которые были исследованы в качестве диагностических и прогностических маркеров прогрессирования заболеваний пародонта с участием воспалительных медиаторов, маркеров окислительного стресса, ферментов, продуктов расщепления тканей и посредников костного гомеостаза. Кроме того, были предложены различные биомаркеры в ротовой жидкости, которые продемонстрировали потенциал слюны как ключевой диагностической среды для заболеваний пародонта. Однако автор сообщает, что пока рано полагаться только на биомаркеры полости рта при диагностике заболеваний пародонта, тем более что не существует универсальных методов их сбора и анализа. Эти биомаркеры можно использовать в качестве вспомогательного метода для клинических параметров, которые по-прежнему считаются наиболее надежными методами диагностики и мониторинга прогрессирования заболеваний пародонта [112].

Несмотря на большое количество исследований цитокинового профиля ротовой жидкости, существует мало рекомендаций относительно методов сбора, обработки и хранения биопрепаратов, которые максимально повышают качество и достоверность данных о цитокинах в слюне [83]. Типичными стандартными методами количественного определения цитокинов являются методы, основанные на иммуноанализе, включая иммуноферментный анализ (ИФА) [22]. Проведен обзор работ, где использовался метод ИФА в подсчете биомаркеров ротовой жидкости. Уже в 1980 году Heim M. и соавторы использовали метод ИФА для анализа теофиллина слюнных желез [126], а в 1990 году Mathieu E. и соавторы использовали его для определения уровня кортизола в слюне [136]. Романенко И.Г. с соавторами в 2021 году использовали метод ИФА для определения концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных мукозитом, частота заболевания которым достигает 85% у онкологических больных, получающих высокодозную лучевую и химиотерапию на область головы и шеи [54]. Сараев Г.Б., Миронова Е.С., Линькова Н.С. в 2019 году

исследовали сигнальные молекулы, включая цитокины – TNF- α , IL-8, в слюне у лиц с сердечно-сосудистой патологией. Определение концентрации сигнальных молекул в ротовой жидкости осуществляли методом иммуноферментного анализа. Авторы сделали вывод, что оценка концентрации сигнальных молекул как неинвазивный метод является перспективным методом диагностики инфаркта миокарда у людей среднего и пожилого возраста [26].

Bosqui L.R. и коллеги в 2018 году провели исследование слюны с помощью иммуноферментного анализа с целью выявления иммунных комплексов. Ученые сделали вывод, что иммунный комплекс IgG в обычных образцах сыворотки и слюне в качестве альтернативных образцов могут рассматриваться как биомаркеры для диагностики активного стронгилоидоза человека, вызванного гельминтом *Strongyloides stercoralis* [121]. Venabid M. с коллегами в 2010 году разработали собственный иммуноферментный анализ для диагностики кистозного эхинококкоза [105]. Ломова А.С., Проходная В.А. и Быков И.М. в 2016 году оценивали антимикробную защиту полости рта у беременных пациенток с кариесом с использованием метода ИФА. Авторы исследования рекомендовали применение неинвазивного теста определения концентрации лактоферрина в слюне для оценки степени активации антимикробного потенциала слюны у беременных женщин [37]. Соснин Д.Ю. с коллегами в статье 2018 года использовали ИФА для сравнения показателей концентрации мозгового натрийуретического гормона NT-pro BNP в слюне пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и контрольной группы пациентов [65].

Цитокины открывают новые возможности в диагностике иммунного статуса в полости рта и принципов его коррекции. Приведенные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о важной роли цитокинов в индукции и дальнейшем развитии хронического воспаления. Однако исследования, касающиеся определения уровней продукции про- и противовоспалительных цитокинов в области протезного ложа очень малочисленны. В литературе отсутствуют данные о наиболее информативной комбинации цитокинов для диагностики хронического воспаления под протезом. Существует несколько

методов количественного определения уровней цитокинов в ротовой жидкости, такие как ИФА, ПЦР, ELISPOT (метод определения клеток, секретирующих цитокины), проточная цитометрия, иммуноблоттинг. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки, и выбор метода зависит от конкретных задач исследования и доступного оборудования. Иммуноферментный анализ имеет несколько преимуществ, среди них: высокая чувствительность и специфичность, масштабируемость, экономичность и относительная простота в работе. Эти преимущества делают ИФА предпочтительным выбором для анализа цитокинов в ротовой жидкости пациентов в период ортопедического стоматологического лечения.

Мы ставим задачу расширения знания в изучении воспалительной реакции в ответ на развитие патологических изменений в области протезного ложа. Дальнейшее изучение местных уровней продукции цитокинов может способствовать более глубокому пониманию их роли при хроническом воспалении, позволит определить диагностически значимые уровни продукции, которые будут важны в диагностике и лечении хронического воспаления под протезом и прогнозе ортопедического стоматологического лечения в целом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн и структура исследования

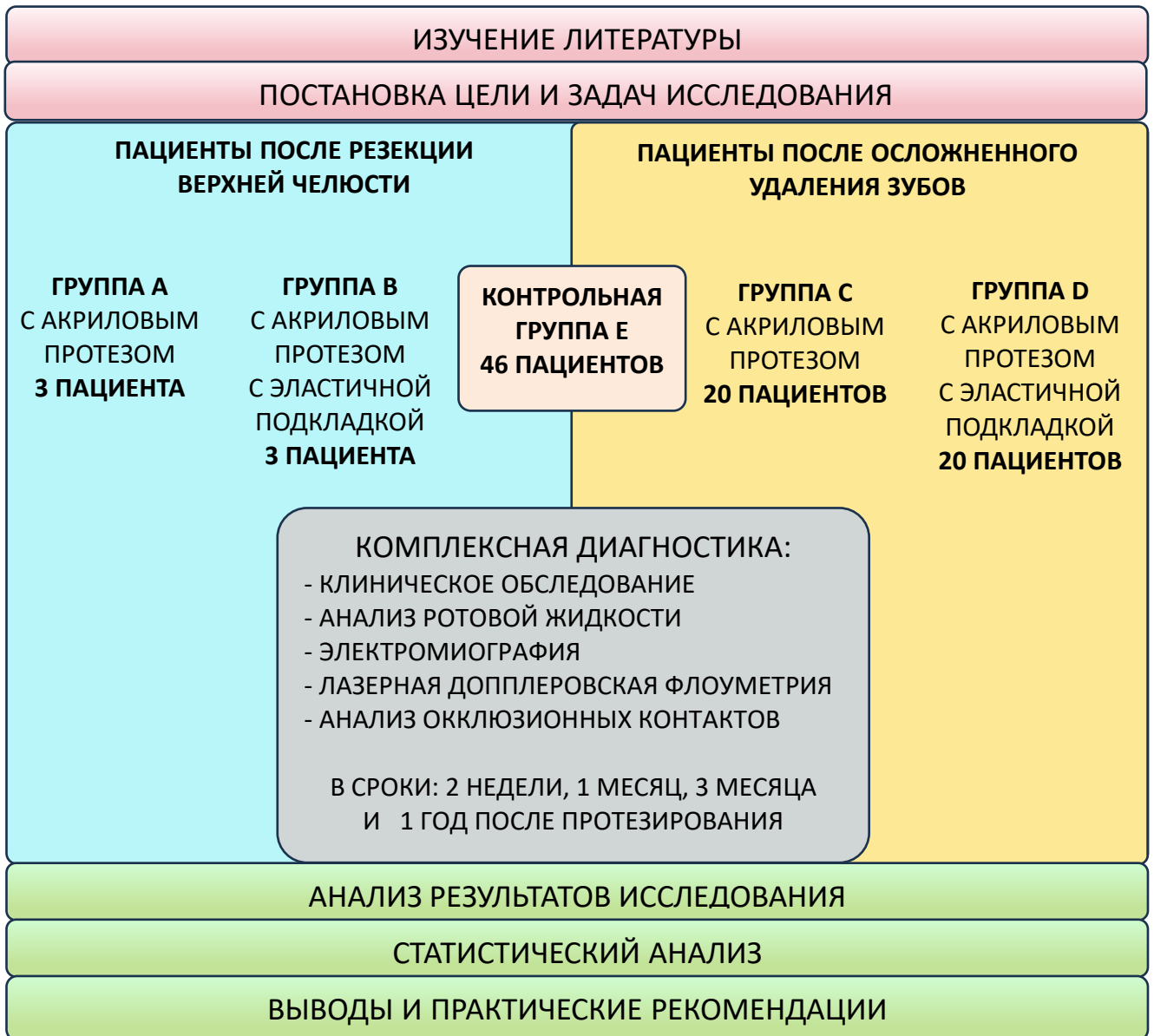


Рисунок 2.1 – Дизайн и структура исследования [8]

2.2. Общая характеристика пациентов

Материалы данной работы включают комплексное клинико-функциональное исследование 92 пациентов, проведенное на кафедре ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации за 2022–2023 гг. [28]. Открытое нерандомизированное исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией (2013 г.) и одобрено Локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (выписка из протокола № 1 от 12.09.2022 г.).

Критерии включения в исследование: мужчины или женщины старше 30 лет, наличие послеоперационного дефекта челюсти после оперативных вмешательств по поводу осложненного удаления зубов и после резекции верхней челюсти по поводу онкологических заболеваний.

Критерии исключения из исследования: мужчины или женщины младше 30 лет, соматическая патология в стадии декомпенсации, беременность или кормление грудью у женщин, наличие специфических воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта, протяженность зоны частичной потери менее 3-х зубов, наличие противопоказаний к используемым методам исследования; пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании на любом из его этапов.

Согласие пациентов на участие в исследовании было подтверждено подписанием соответствующей документации, после чего осуществлялось распределение по группам:

Группа А: 3 пациента с приобретенным дефектом верхней челюсти после оперативного вмешательства по поводу онкологического заболевания средней зоны лица, которым использован для замещения дефекта акриловый obtурирующий протез по традиционной методике.

Группа В: 3 пациента с приобретенным дефектом верхней челюсти после оперативного вмешательства по поводу онкологического заболевания средней зоны лица, которым использован для замещения дефекта акриловый obtурирующий протез с эластичной компенсирующей подкладкой (Патент на изобретение № 2708224 С1), (Рисунок 2.2).

Группа С: 20 пациентов с приобретенным дефектом челюсти после оперативного вмешательства по поводу осложненного удаления зубов, которым использован для замещения дефекта акриловый замещающий протез по традиционной методике.

Группа D: 20 пациентов с приобретенным дефектом челюсти после оперативного вмешательства по поводу осложненного удаления зубов, которым использован для замещения дефекта акриловый замещающий протез с эластичной компенсирующей подкладкой (Патент на изобретение № 2708224 С1).

Группа E: 46 здоровых добровольца, старше 30 лет, санированные, с отсутствием признаков поражения и патологических состояний кожных покровов и слизистой полости рта, с ортогнатическим прикусом, с отсутствием или полным замещением дефектов зубных рядов, которые проходили клинический стоматологический осмотр в рамках диспансеризации [34].

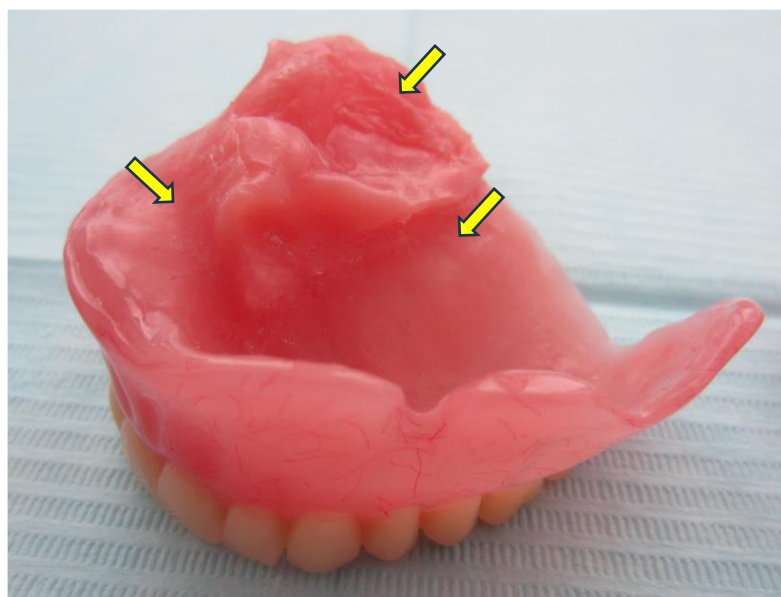


Рисунок 2.2 – Акриловый obtурирующий протез с эластичной компенсирующей подкладкой (Патент на изобретение № 2708224 С1)

Протезирование пациентов групп А и В осуществлялось через год после оперативного вмешательства по поводу основного заболевания. Протезирование пациентов групп С и D осуществлялось сразу после хирургического вмешательства по поводу осложненного удаления зубов. Диагностика с применением основных (клиническое обследование) и дополнительных методов обследования (электромиография) осуществлялась в сроки исследования: 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и 1 год после протезирования. Контрольной группе E диагностика была проведена единовременно.

Для оценки результатов исследования были использованы статистические методы. По завершении исследования сделаны выводы и сформулированы практические рекомендации. Схематично дизайн и структура исследования, описанная выше, представлена на Рисунке 2.1.

2.3. Основные методы обследования пациентов

При обращении пациентов за стоматологической помощью заполняли медицинскую карту стоматологического пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма № 43/У). Заполняли следующие ее разделы: паспортная часть, жалобы, анамнез жизни, анамнез заболевания, зубную формулу, данные объективного исследования, внешнего осмотра, а также данные дополнительных методов исследования.

При внешнем осмотре оценивались лицо пациента, его конфигурация и симметричность, гармоничность профиля, смещение подбородка, выраженность подбородочной и носогубной складок, толщина и положение губ, характер смыкания верхней и нижней губы, степень видимости резцов верхней челюсти из-под верхней губы. Проводилось визуальное исследование челюстно-лицевой области, пальпация височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц. При пальпации мышц определяли объем и симметричность жевательных мышц,

выявляли триггерные точки, наличие симптомов отраженной боли, провоцирующих боль [63].

Обследование полости рта проводили по общепринятой методике: определяли состояние слизистой оболочки полости рта, расположение уздечек губ и языка, расположение зубов, форму зубных дуг, глубину резцового перекрытия, наклон зубов, наличие травматической окклюзии, вертикальной или сагиттальной щели, соотношение межрезцовых линий и средней линии лица, наличие ортопедических конструкций в полости рта (Рисунок 2.3) [63].



Рисунок 2.3 – Клинический осмотр полости рта пациента

Осматривалась слизистая оболочка протезного ложа на предмет воспалительных явлений через 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и 1 год после наложения протезов. Осмотр слизистой оболочки полости рта проходил при помощи смотрового стоматологического набора (зонд и зеркало). Также слизистая осматривалась на предмет наличия эрозий, признаков аллергических реакций, гиперпластических процессов и других изменений состояния слизистой оболочки рта. Качество фиксации съемного протеза оценивали по степени смещения протеза в вертикальном и горизонтальном направлении [40]. Оценивалось качество

прилегания базиса протеза к слизистой оболочке полости рта по толщине силиконовой массы в прикусе, адекватность границ протеза по длине и оформлению края [39]. Последним критерием была степень адаптации пациента к протезу.

2.4. Дополнительные методы обследования

2.4.1. Исследование ротовой жидкости для определения количественных показателей цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, TGF- β 1, VEGF-A

Сбор и анализ ротовой жидкости проводили в сроки 2 недели, 1, 3, 6 месяцев и 1 год после протезирования. Сбор, транспортировка, обработка и хранение биоматериала осуществлялись согласно протоколу, разработанному международной компанией A Salimetrics LLC Company (Salimetrics, State College, PA, USA), а также согласно методологии ряда крупных международных лабораторий, занимающихся исследованием ротовой жидкости, опубликованной в периодической литературе [38, 56, 186].

Получение биоматериала осуществлялось в утренние часы – с 8:30 до 11:30 во время максимальной секреции ротовой жидкости. За 12 часов исключался прием алкоголя. Пациентам рекомендовалось за 15 мин до сбора прополоскать рот водой. Непосредственно перед сбором необходимо было исключить использование зубной пасты и удалить зубные протезы. Собирали ротовую жидкость в одноразовые сухие стаканчики, без стимуляции, методом сплевывания, в количестве 5 мл. Далее жидкость распределяли по 6 мерным полипропиленовым пробиркам (с полиэтиленовыми завинчивающимися крышками, Mr MED, Россия) с помощью пипетки Пастера (Рисунок 2.4) [56].



Рисунок 2.4 – Полипропиленовые пробирки, пипетка Пастера и термоконтейнер с охлаждающими элементами

Транспортировка, хранение и пробоподготовка ротовой жидкости. Предобработка проб не требовалась. Транспортировку до лаборатории биологического материала осуществляли в специальном термоконтейнере с охлаждающими элементами (при температуре $+2 \pm 4$ °C) в течение 6 часов, а замораживание – в течение 12 часов после получения образца. Размораживание осуществлялось не более одного раза. В день проведения иммунологических исследований после полного размораживания пробы тщательно перемешивали. При анализе слюны использовали надосадочную жидкость. В течение получаса перед началом измерений пробы находились при комнатной температуре [56]. Анализ выполняли на спектрофотометре для планшетов StatFax 2100 (Awareness Technology, США).

Определение показателей IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, TGF- β 1, VEGF-A. Определение концентраций IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, TGF- β 1, VEGF-A в ротовой жидкости осуществлялось иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов «Cloud-Clone» (КНР).

2.4.2. Электромиография жевательных и височных мышц

В нашей работе мы проводили поверхностную (накожный метод) электромиографию (ЭМГ) жевательных и височных мышц одновременно с обеих сторон. Такой вид электромиографии отражает процесс возбуждения мышцы как целого. Запись производили по четырем стандартным отведениям, в реальном времени, в режиме мониторинга.

Исследовали парные жевательные и височные мышцы. Регистрировали и анализировали показатели максимальной амплитуды мышц в покое и при максимальном волевом сжатии. Оценивали симметрию мышц путем вычисления коэффициента процентного перекрытия (РОС, %). РОС – это индекс симметричной активности мускулатуры. Индекс находится в диапазоне от 0% до 100%: когда две парные мышцы сокращаются идеально симметрично, РОС составляет 100%. А также определяли значение бокового смещения нижней челюсти (TORS, %).

Анализ проводился у пациентов с наличием дефекта в одинаковые сроки после протезирования, а именно через 1, 3, 6 месяцев и 1 год. После пальпаторного выявления центра сокращения жевательных и височных мышц на коже лица фиксировали одноразовые электроды с биполярной поверхностью серебра/хлорида серебра (диаметр 10 мм, межэлектродное расстояние 26 мм) (FLAB, Виккио, Флоренция, Италия). Измерения проводились в комфортных для пациента условиях в положении сидя. Пациентов просили зафиксироваться на объекте на стене на расстоянии 90 см во избежание латеральных движений головы. Запись электромиограммы осуществляли с помощью компьютерной нейрофизиологической диагностической системы «Нейро-МВП-4» фирмы «НейроСофт» (Россия) (Рисунок 2.5). Каждая запись длилась 10 секунд и начиналась со смыкания челюстей в положении максимального контакта зубов. Пациентов просили найти это исходное положение путем легкого постукивания зубов и затем плотно сжать челюсти. Период отдыха между записью каждого теста

составлял не менее 10 секунд. При анализе электромиограмм использовались рекомендации А. М. Нестерова и соавторов [2].



Рисунок 2.5 – Поверхностная электромиография жевательных и височных мышц на диагностической системе «Нейро-МВП-4», «НейроСофт» (Россия)

2.4.3. Лазерная доплеровская флоуметрия

Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) основывается на оптическом неинвазивном зондировании тканей лазерным излучением и анализе рассеянного и отраженного от движущихся в тканях эритроцитов излучения. Отраженное от статических компонентов ткани лазерное излучение не изменяет своей частоты, а отраженное от подвижных частиц (эритроцитов) – имеет доплеровское смещение частоты относительно зондирующего сигнала. Переменная составляющая отраженного сигнала определяется двумя факторами: концентрацией эритроцитов в зондируемом объеме и их скоростью. Глубина

оптического зондирования ткани зависит от длины волны лазерного источника и от типа ткани [59]. Ранними проявлениями нарушений капиллярного кровотока являются локальный спазм артериоларных сосудов, застойные явления в веноулярном звене микроциркуляторного русла и, соответственно, снижение интенсивности кровотока. Объективная регистрация состояния капиллярного кровотока слизистой оболочки протезного ложа важна для оценки эффективности ортопедического стоматологического лечения, контроля за послеоперационным состоянием тканей, определения сроков постоянного протезирования и профилактики послеоперационных осложнений.

В исследовании состояние микроциркуляции оценивалось при помощи многофункционального лазерного диагностического комплекса «ЛАКК-02» (производство НПП «Лазма», Россия) в сроки 2 недели, 1, 3, 6 месяцев и 1 год после наложения замещающего протеза. Запись ЛДФ-граммы была получена в состоянии физического покоя пациента в положении сидя. Исследование проводили в течение 5 минут. Зонд устанавливали без давления на слизистую оболочку полости рта. Точка измерения – слизистая оболочка протезного ложа. Оценивалось состояние слизистой в месте наибольшего давления протеза на слизистую оболочку. Угол установки датчика к исследуемой поверхности составлял 60 градусов, что соответствует наилучшему акустическому и визуальному доплеровскому сигналу. В контрольной группе измерение проводилось в области неповрежденной слизистой оболочки альвеолярного отростка [7, 36].

Состояние микроциркуляции оценивали по показателю микроциркуляции (М), который складывается из средней скорости движения эритроцитов ($V_{эр}$), показателя капиллярного гематокрита (Ht) и числа функционирующих капилляров (N_k): $M = V_{эр} \times Ht \times N_k$ (перф. ед.) [7].

Также определяли характеристику потока эритроцитов – среднее квадратическое отклонение (σ) – статистически значимые колебания скорости эритроцитов. Этот показатель измеряется в относительных или перфузионных единицах (перф. ед.). Он характеризует временную изменчивость микроциркуляции или колеблемость потока эритроцитов, именуемую в

микрососудистой семантике как флакс (flux). Величина σ существенна для оценки состояния микроциркуляции и сохранности механизмов ее регуляции [7].

Соотношение между перфузией ткани и величиной ее изменчивости (флаксом) оценивалось коэффициентом вариации – K_v (%), характеризующим вазомоторную активность микрососудов: $K_v = \sigma / M \times 100$ (%), где M – показатель микроциркуляции [7].

2.4.4. Анализ окклюзионных контактов

Цифровой анализ окклюзионных контактов предлагает прецизионную технологию, которая анализирует их количество и силу. Это позволяет проследить динамику адаптации зубочелюстной системы к конструкции протеза, а также идентифицировать травматические окклюзионные контакты в процессе лечения. Система упрощает окклюзионную коррекцию, поскольку она наглядно указывает на участки чрезмерной концентрации силы и преждевременные контакты.

Проводилось сканирование челюстей с помощью внутриворотного сканера 3Shape TRIOS 3 Move (Дания) через 2 недели и 6 месяцев после наложения замещающего протеза. Анализ окклюзионных данных виртуальных моделей челюстей проводился с помощью программного обеспечения Doctor Simplyserph (Россия). После обработки сканов программа наглядно отображала распределение окклюзионной силы в виде контактного рисунка. Контакты зубов верхней и нижней челюсти систематизировали по условному цветовому обозначению: от синего (самый слабый контакт) до черного (самый сильный). Далее осуществлялся контроль равновесия в распределении окклюзионной силы и коррекция протеза при наличии показаний путем избирательного пришлифовывания выявленных суперконтактов.

2.5. Методы статистической обработки материала

Для расчета статистического анализа результатов исследования использовали программу IBM SPSS Statistics. Проверка статистических гипотез осуществлялась на уровне значимости 0,05.

Количественные данные проверялись на наличие связей между группами. Перед проведением анализа данные были проверены на нормальность распределения. Оценка нормальности распределения исследуемых данных проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, на основании которого было установлено, что данные не подчиняются нормальному распределению для большинства данных, в связи с чем для сравнительной оценки наличия статистически значимых различий между группами использовались непараметрические критерии. Для сравнения двух групп (данные нормы и группа с дефектом) использовался критерий Манна – Уитни. Для сравнения 5 групп использовался непараметрический критерий Краскелла – Уоллиса. Для критерия Краскелла – Уоллиса приводились результаты post-hoc теста, скорректированные по методу наименьшей значимой разности (НЗР). Для сравнения показателей между временными сроками использовался непараметрический критерий Фридмана, который предназначен для сравнения нескольких связанных выборок. Также для теста Фридмана приводились результаты post-hoc теста, скорректированные по методу наименьшей значимой разности. Статистически значимыми считались результаты при значении $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты клинического исследования

Все пациенты были разделены на 3 группы с учетом возраста и пола (Таблица 3.1). В исследовании приняли участие 92 пациента, из них 45 мужчин (48,9%) и 47 женщин (51,1%). Возраст пациентов варьировал от 30 до 74 лет [10].

Таблица 3.1 – Распределение пациентов по признаку «возраст» и «пол» [8]

Возрастная группа	Гендерная принадлежность (% ± стандартное отклонение процентной доли)		Итого
	Женщины	Мужчины	
Молодой возраст (30–44 года)	25 (27,2 ± 10,3%)	21 (22,8 ± 10,3%)	46 (50,0%)
Средний возраст (45–59 лет)	18 (19,6 ± 10,3%)	21 (22,8 ± 10,3%)	39 (42,2%)
Пожилой возраст (60–74 года)	4 (4,3 ± 10,3%)	3 (3,3 ± 10,3%)	7 (7,6%)
Итого	47 (51,1%)	45 (48,9%)	92 (100%)

У обследованных пациентов с наличием приобретенного дефекта челюсти отсутствовали зубы в области бокового сегмента верхней или нижней челюсти. На верхней челюсти в области 1-го и 2-го сегментов отсутствовали зубы: 1.4, 1.5, 1.6, 1.7; 2.4, 2.5, 2.6, 2.7. На нижней челюсти в области 3-го и 4-го сегментов отсутствовали зубы: 3.4, 3.5, 3.6, 3.7; 4.4, 4.5, 4.6, 4.7. У 26 пациентов (56,5%) отсутствовали зубы на верхней челюсти, у 20 (43,5%) – на нижней челюсти. Протяженность зоны частичной потери зубов у пациентов была ограничена зоной 3-х зубов и более. Данные распределения пациентов по признаку локализации (верхняя или нижняя челюсть) указаны в Таблице 3.2 [8].

Таблица 3.2 – Распределение пациентов с приобретенными дефектами челюстей по признаку «локализация» зоны оперативного вмешательства [8]

Локализация зоны оперативного вмешательства (челюсть)	Итого
Верхняя челюсть	46
Нижняя челюсть	

Пациенты были распределены в группы согласно разрешению Локального этического комитета (выписка из протокола заседания Локального этического комитета от 12.09.2022 № 1). Пациенты выражали свое согласие, подтверждаемое стандартизированной юридической процедурой с оформлением необходимой документации и согласий на проведение исследования. В зависимости от повода оперативного вмешательства и типа протеза все пациенты были поделены на четыре группы: А, В, С и D, отдельно была сформирована группа контроля Е (Таблица 3.3) [8].

Таблица 3.3 – Распределение пациентов на группы исследования [8]

Группа исследования	Количество человек (% ± стандартное отклонение процентной доли)
Группа А (пациенты с приобретенным дефектом верхней челюсти после оперативного вмешательства по поводу онкологического заболевания средней зоны лица, которым был изготовлен акриловый obtурирующий протез по традиционной методике)	3 (3,3 ± 19,1%)
Группа В (пациенты с приобретенным дефектом верхней челюсти после оперативного вмешательства по поводу онкологического заболевания средней зоны лица, которым был изготовлен акриловый obtурирующий протез с эластичной компенсирующей подкладкой)	3 (3,3 ± 19,1%)
Группа С (пациенты с приобретенным дефектом челюсти после оперативного вмешательства по поводу осложненного удаления зубов, которым был изготовлен акриловый замещающий протез по традиционной методике)	20 (21,7 ± 19,1%)
Группа D (пациенты с приобретенным дефектом челюсти после оперативного вмешательства по поводу осложненного удаления зубов, которым был изготовлен акриловый замещающий протез с эластичной компенсирующей подкладкой)	20 (21,7 ± 19,1%)
Группа Е (здоровые добровольцы, санированные, с отсутствием признаков поражения и патологических состояний кожных покровов и слизистой полости рта, с ортогнатическим прикусом, с отсутствием или полным замещением дефектов зубных рядов)	46 (50 ± 19,1%)
Всего	92

Клиническое обследование пациентов проводилось в день хирургического вмешательства, через 2 недели после протезирования, через 1, 3, 6 месяцев и 1 год после протезирования. Результаты обследования показали, что основной жалобой всех пациентов в день первого клинического осмотра было наличие

послеоперационного дефекта, дискомфорт при разговоре, жалобы на эстетический недостаток. Осмотр выявил наличие кровяного сгустка, а также кровотечение из поврежденных сосудов альвеолы и десны в зоне удаления.

Клиническое исследование, проведенное через 2 недели после удаления зубов, явных различий в динамике репаративного процесса у пациентов групп С и D не обнаружило. Наблюдалось завершение эпителизации; со стороны дна, краев лунки и субэпителиального слоя десны образовалась грануляционная ткань, которая выросла в кровяной сгусток и заменила его. Клиника пациентов групп А и В отличалась отсутствием части костной структуры верхней челюсти, наличием сообщения полости рта с полостью носа. Область твердого неба покрыта тонкой, легко травмируемой слизистой оболочкой [15]. Края приобретенного дефекта верхней челюсти со стороны щеки подвижны и формируют полукольцо, не имеющее четких границ.

Пациенты всех групп в большей или меньшей степени жаловались на дискомфорт и боли во время приема пищи на стороне дефекта. Состояние протезного ложа оценивалось визуально на предмет наличия эрозий, признаков аллергических реакций, гиперпластических процессов и других изменений слизистой оболочки полости рта. У 12 пациентов (26%) через 2 недели после протезирования отмечались участки локальной гиперемии травматического характера в пределах протезного ложа. 3 (6,5%) пациентам была рекомендована перебазировка протеза, 16 (34,7%) пациентам было проведено избирательное пришлифовывание окклюзионной поверхности протеза [40].

Качество фиксации съемного протеза оценивали по степени смещения протеза в вертикальном и горизонтальном направлениях. В 2 случаях (4,3%) подвижность протеза в основном была обусловлена несоответствием базиса протеза и протезного ложа в связи с большим объемом пострезекционного дефекта и, соответственно, самого замещающего протеза. В большинстве случаев вертикальная подвижность ожидаемо наблюдалась при наличии дистально неограниченных дефектов зубного ряда. В 12 случаях (26%) прилегание протеза было оценено как неудовлетворительное. Причиной несоответствия базиса протеза

протезному ложу было изменение архитектоники ткани после хирургического вмешательства [39]. В 2 случаях (4,3%) пациенты отмечали, что так и не смогли полностью адаптироваться к протезу и испытывают постоянное неудобство по тем или иным причинам. В 25 случаях (54,3%) пациенты оценили адаптацию как удовлетворительную. В то же время необходимо отметить, что функциональность непосредственно протеза через 2 недели после его наложения была существенно выше у пациентов групп В и D [40]. В частности, точное соответствие базиса протеза тканям протезного ложа, а также множественные окклюзионные контакты искусственных зубов и зубов-антагонистов имели место у 41 (29,09%) пациента. Установлено также, что через 2 недели после протезирования потребность в перебазировке поверхности базиса протеза возникла у 4 (8,6%) пациентов группы С, в то время как у больных группы D данная манипуляция не проводилась.

Через 1 месяц после протезирования у 7 пациентов (15,2%) отмечалось слабое и умеренное воспаление слизистой с преобладанием умеренной выраженности в пределах протезного ложа. 10 (21,7%) пациентам было проведено избирательное шлифование окклюзионной поверхности протеза. В 8 случаях (17,4%) прилегание протеза было оценено как неудовлетворительное. В 4 случаях из 6 (группы А и В), пациенты с замещающими протезами после резекции челюсти, так и не смогли полностью адаптироваться к протезу и испытывали постоянное неудобство по тем или иным причинам. В 12 случаях (26%) пациенты оценили адаптацию как удовлетворительную. 29 пациентов (63%) отметили, что практически не испытывали неудобств при пользовании протезом [40].

К концу 3-го месяца завершается процесс перестройки как в костном регенерате на месте удаленного зуба, так и в окружающей пострезекционный дефект кости. Это сопровождается уменьшением высоты и толщины альвеолярного края челюсти приблизительно на 1/3 исходной величины. В 3 случаях (17,4%) выявлена подвижность протеза. В 4 случаях (10,9%) прилегание протеза было оценено как неудовлетворительное. У 8 пациентов (17,4%) отмечалось слабое и умеренное воспаление слизистой с преобладанием умеренной выраженности в пределах протезного ложа. (Рисунок 3.1) 11 (23,9%) пациентам было проведено

избирательное пришлифовывание базиса и окклюзионной поверхности протеза. В 2 случаях (4,3%) пациенты отмечали, что так и не смогли полностью адаптироваться к протезу и испытывают постоянное неудобство по тем или иным причинам. В 10 случаях (21,7%) пациенты оценили адаптацию как удовлетворительную. 34 пациента (73,9%) отметили, что практически не испытывали неудобств при пользовании протезом [40]. Это является допустимым диапазоном, характеризующим минимально проявляющиеся процессы атрофии опорных тканей протезного ложа для данных клинических ситуаций.

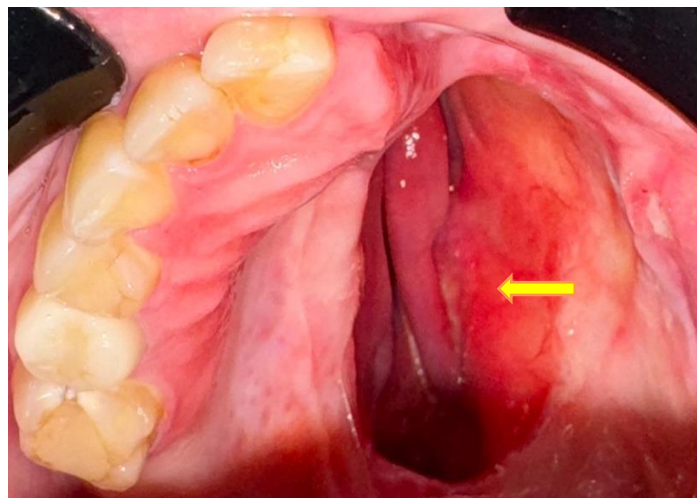


Рисунок 3.1 – Пациент М. Осмотр полости рта через 3 месяца ношения акрилового obtурирующего протеза, изготовленного по традиционной методике. Стрелкой указан участок воспаленной слизистой оболочки протезного ложа

Через 6 месяцев после протезирования среди всех групп возросло количество пациентов со средней степенью выраженности воспаления с 8 (17,4%) до 16 (34,8%). Однако все пациенты адаптировались к протезу и не испытывают неудобства в процессе ношения. В 11 случаях (23,9%) пациенты оценили адаптацию как удовлетворительную. 35 пациентов (76%) отметили, что практически не испытывали неудобств при пользовании протезом [40].

Однако через 1 год после протезирования у больных признаки воспаления встречались всего в 4 (8,7%) случаях в группах А и С, 3 пациента из которых были с традиционными акриловыми протезами (группа А), остальные 42 пациента (92,3%) практически не испытывали неудобств при пользовании протезом [40].

3.2. Результаты анализа количественных показателей цитокинов ротовой жидкости в период ортопедического стоматологического лечения

При сравнении полученных результатов экспрессии цитокинов контрольной группы и исследуемых групп пациентов использовался непараметрический критерий U Манна – Уитни. Описательные статистики по показателям и результаты сравнения представлены в таблице (Приложение А, Таблица А.1).

Результаты анализа показывают, что по основным показателям результаты группы с дефектом статистически значимо отличаются от результатов контрольной группы. Данные по IL-8 в 6 месяцев, IL-10 в 6 месяцев и 1 год после протезирования максимально приближены к значениям контрольной группы и статистически значимо не отличались от них ($p > 0,05$).

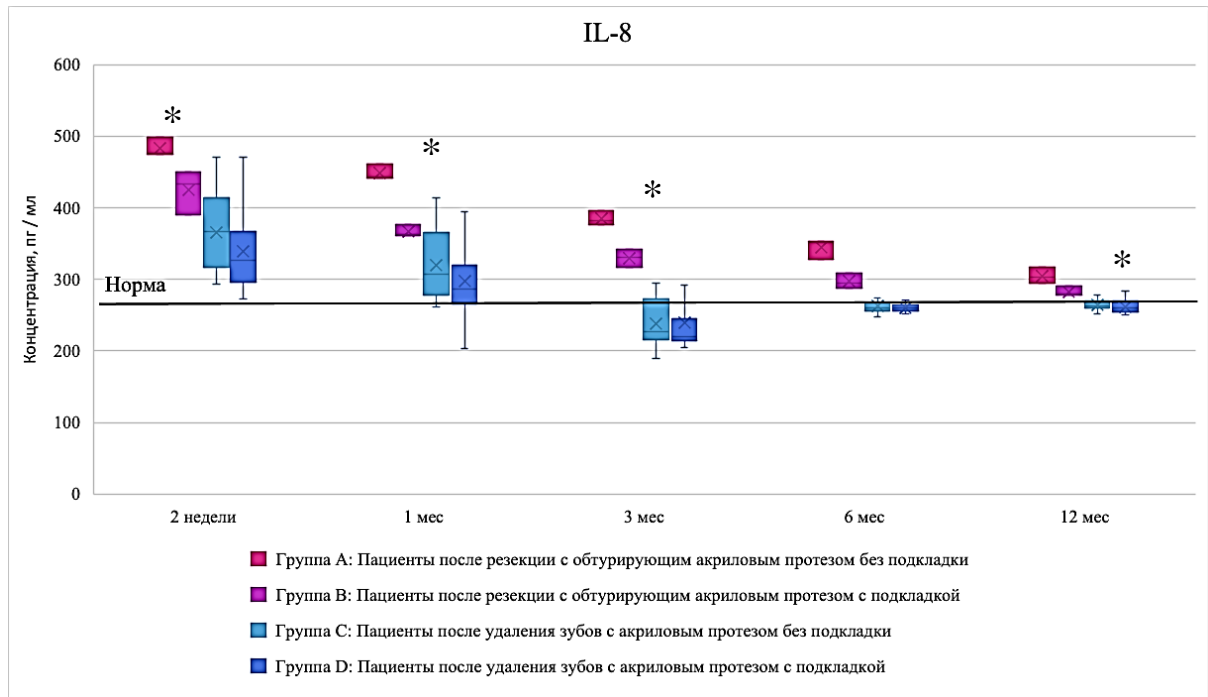
При сравнении полученных результатов экспрессии цитокинов в контрольные промежутки времени использовался непараметрический критерий Фридмана, который позволяет сравнить несколько связанных выборок (значения показателя за разные временные сроки). Результаты анализа показали, что значения показателей IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, TGF- β 1, VEGF-A между временными сроками достоверно различаются ($p < 0,001$) (Приложение А, Таблица А.2).

Для демонстрации результатов экспрессии цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, TGF- β 1, VEGF-A в контрольные промежутки времени в исследуемых группах были построены графики типа boxplot. Они позволяют наглядно сравнить распределение значений между группами и нормой (Рисунки 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7).

IL-8. Во всех группах прослеживается тенденция к снижению концентрации IL-8 в течение всего периода исследования (Рисунок 3.2). Через 3 месяца концентрация провоспалительного медиатора в группах С и D падает ниже значений нормы. К 6 и 12 месяцам результаты всех групп приближены к норме в зависимости от объема оперативного вмешательства.

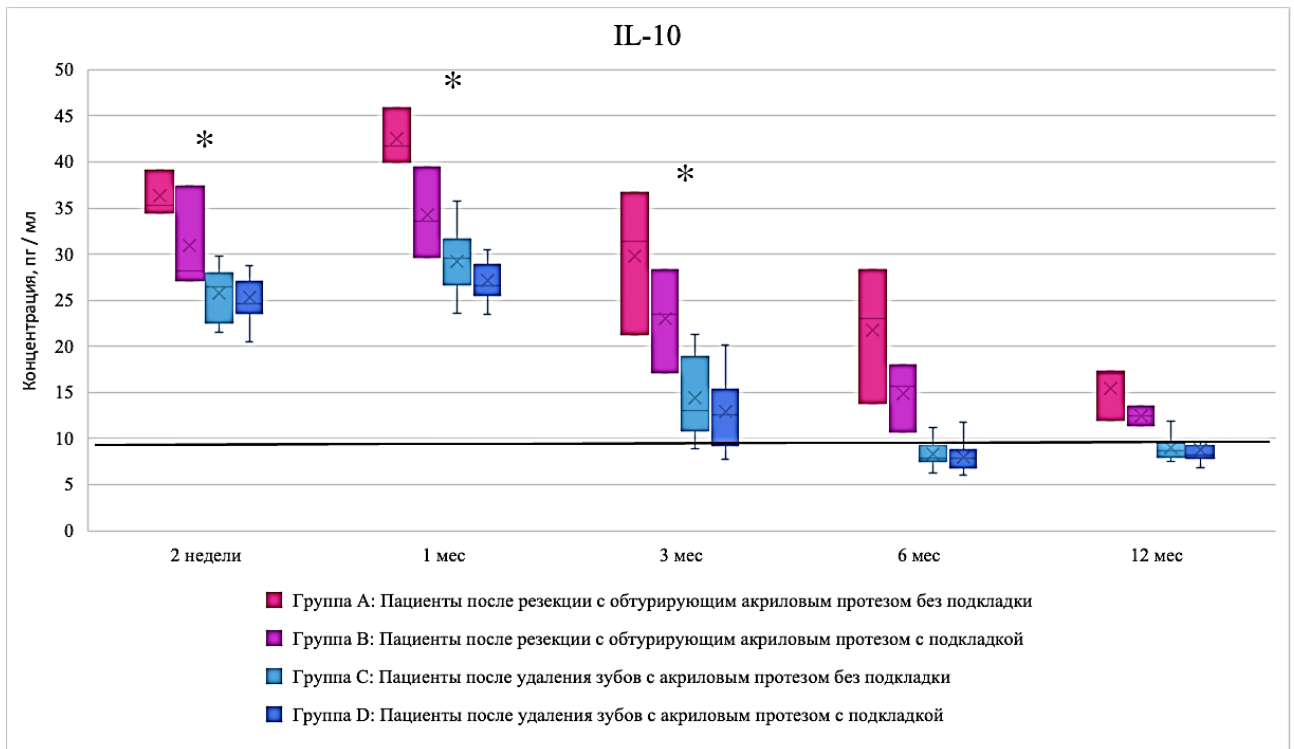
IL-10. Максимальная концентрация цитокина IL-10 во всех группах была в 1 месяц после протезирования (Рисунок 3.3). В этот срок наиболее сильные связи

проявляются между IL-10 и TGF-β1 (Приложение А, Таблица А.3). К 3 месяцам показатель в группах С и D приближен к норме, а у части пациентов с мягкой компенсирующей подкладкой (группа D) достиг нормы. Результаты анализа в группах А и В имеют положительную динамику в сторону снижения концентрации начиная с 1 месяца исследования, однако остаются выше значений нормы к 1 году после протезирования.



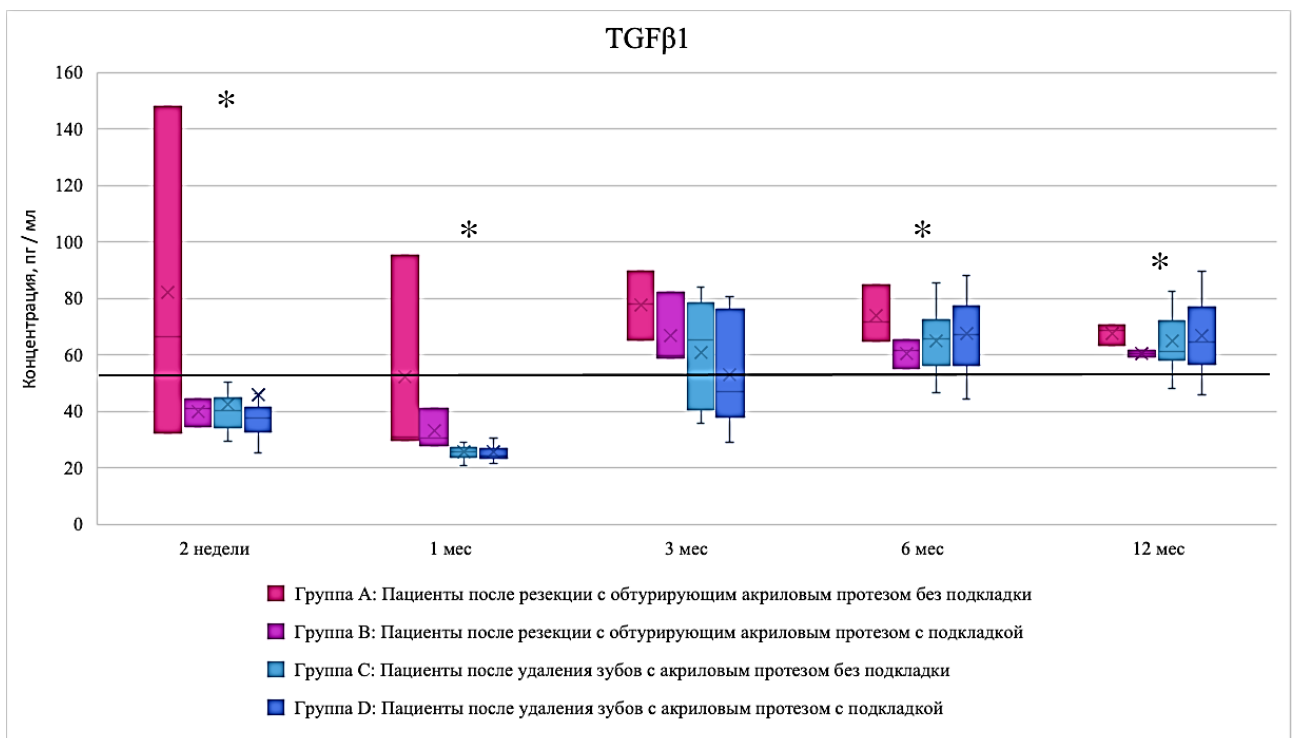
Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)
Рисунок 3.2 – Результаты сравнения экспрессии IL-8 в динамике между группами

TGF-β1. В группе А наблюдается большой диапазон значений концентрации TGF-β1 в период 2 недели и 1 месяц после протезирования по сравнению с другими группами (Рисунок 3.4). В срок 2 недели и 1 месяц после протезирования концентрация цитокина во всех группах ниже значений нормы, но есть часть пациентов в группе А со значением выше нормы. В срок 3 месяца результаты превышают значения нормы во всех группах, однако в группах С и D остается часть пациентов с концентрацией TGF-β1 ниже значения нормы. Динамика концентрации цитокина между 6 месяцами и 1 годом после протезирования практически не меняется в группах С и D, а в группах А и В видна стабилизация параметров за счет сокращения диапазона значений.



Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)

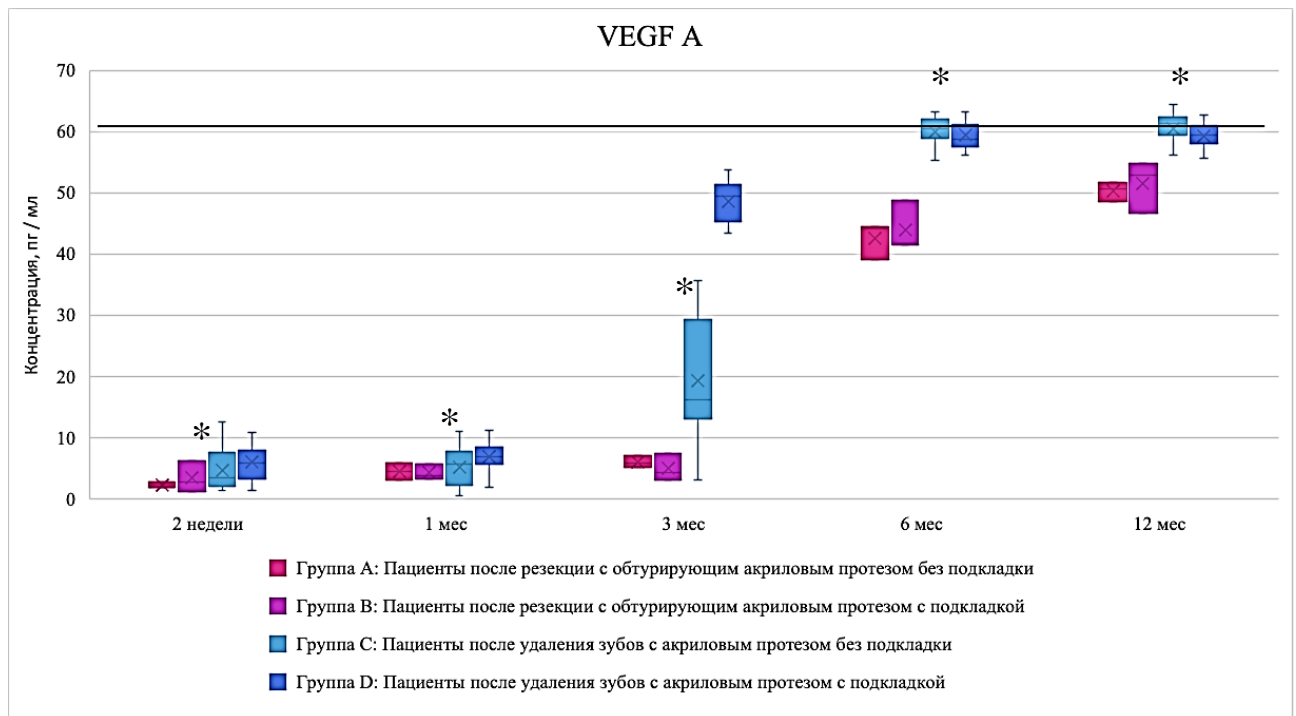
Рисунок 3.3 – Результаты сравнения экспрессии IL-10 в динамике между группами



Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)

Рисунок 3.4 – Результаты сравнения экспрессии TGF-β1 в динамике между группами [56]

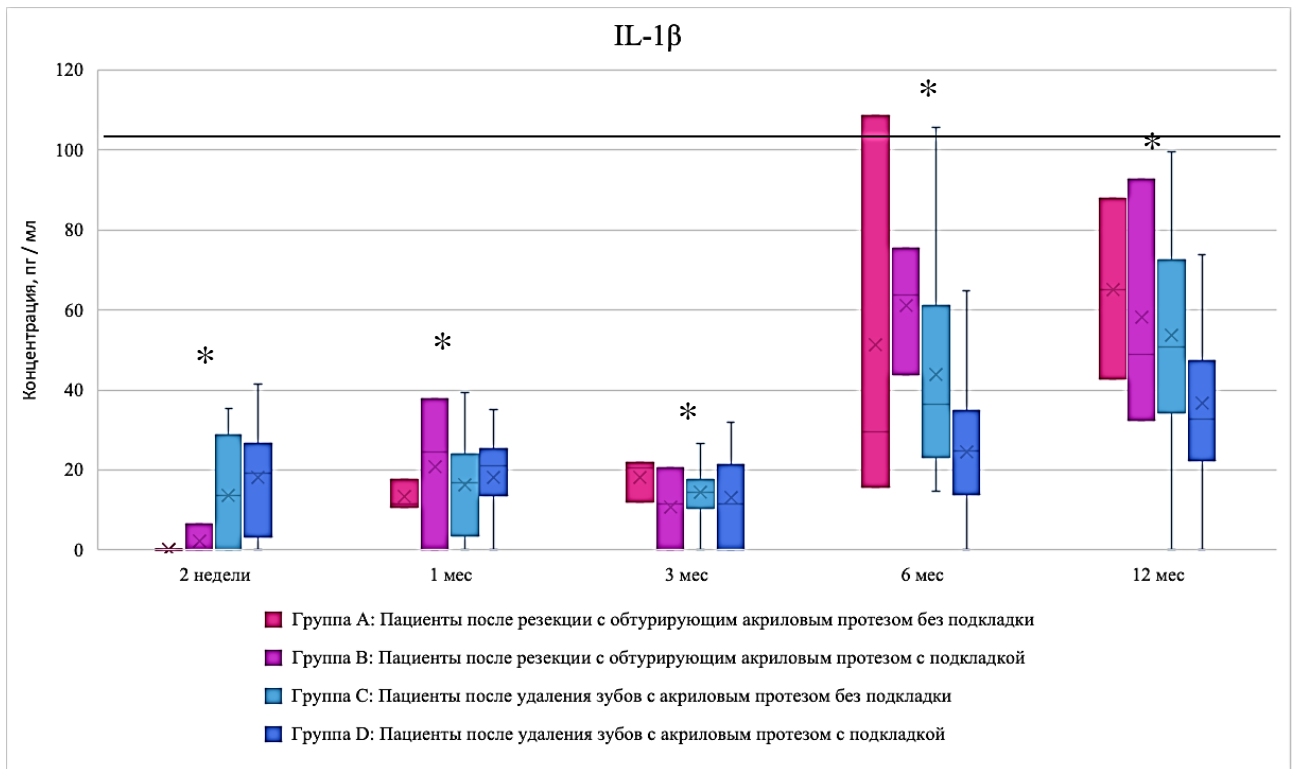
VEGF-A. Во всех группах прослеживается тенденция к увеличению концентрации VEGF-A на протяжении всего периода исследования (Рисунок 3.5). Значения в группах С и D в 3 месяца достигли нормы у некоторого числа пациентов. В период 2 недели – 3 месяца протезирования динамика в группе с наличием компенсирующей подкладки (группа D) стабильнее, чем в остальных группах. Несмотря на положительную динамику, концентрация VEGF-A в группах А и В не достигла значений нормы к 1 году после протезирования, однако показатели в группе с наличием компенсирующей подкладки (группа В) ближе к норме, чем в группе с традиционным акриловым протезом (группа А).



Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)

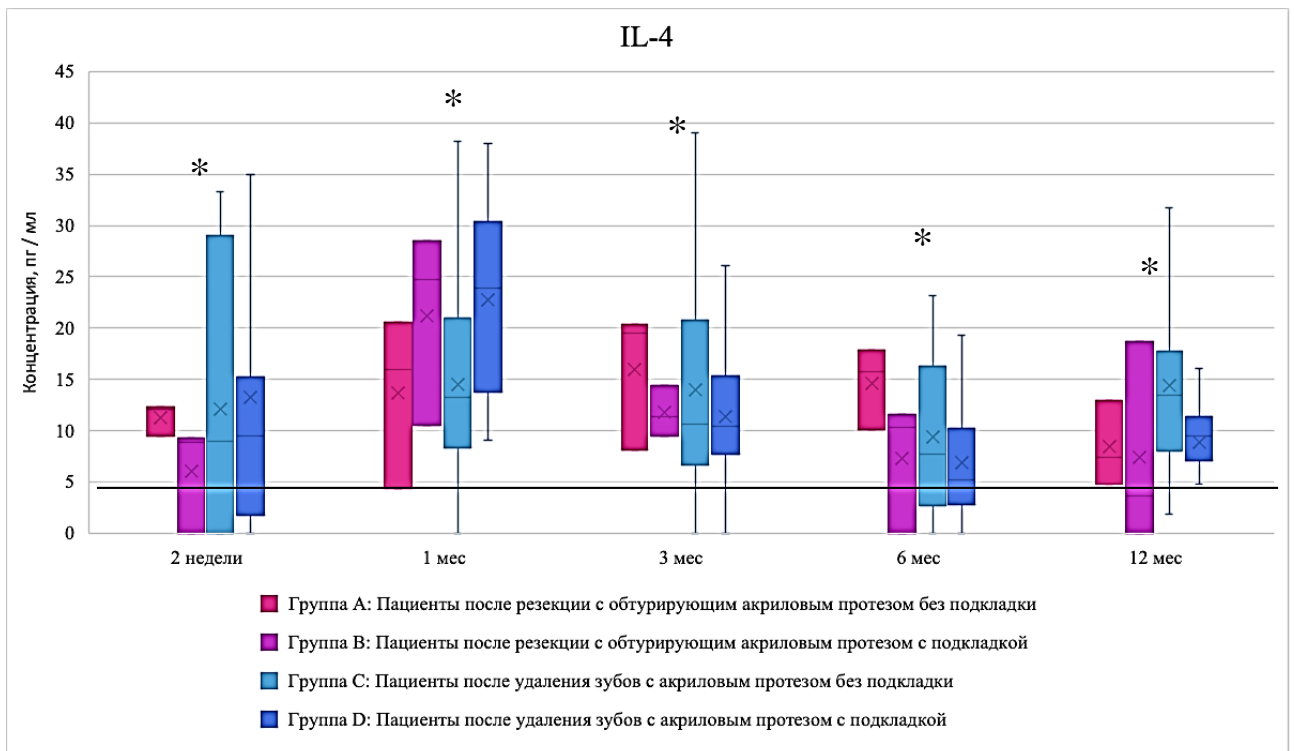
Рисунок 3.5 – Результаты сравнения экспрессии VEGF-A в динамике между группами

IL-1 β . В 6 месяцев после протезирования виден большой диапазон результатов в группах с традиционным акриловым протезом (группы А и С). В группах В, С и D результаты в 3 месяца снижены по сравнению с результатами в 1 месяц (Рисунок 3.6). В период 3 месяца – 1 год после протезирования увеличиваются значения концентрации во всех исследуемых группах. Стоит отметить, что диапазон значений тоже увеличивается, особенно в группах А, В и С.



Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)

Рисунок 3.6 – Результаты сравнения экспрессии IL-1 β в динамике между группами



Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)

Рисунок 3.7 – Результаты сравнения экспрессии IL-4 в динамике между группами

IL-4. Среднее значение во всех группах выше значений нормы в период 2 недели после протезирования (Рисунок 3.7). Наблюдается большой диапазон значений результатов в группах В, С и D в этот период. К 1 месяцу после протезирования среднее значение концентрации увеличивается во всех группах исследования. Становится шире диапазон значений в группах А, В и D. Прослеживается тенденция к постепенному снижению концентрации цитокина в период 1–6 месяцев после протезирования. У части пациентов в группах В, С и D концентрация IL-4 достигла значений нормы в 6 месяцев.

В 1 год после протезирования среднее значение концентрации в группах А, С и D выросло, увеличился диапазон значений концентрации в группе В.

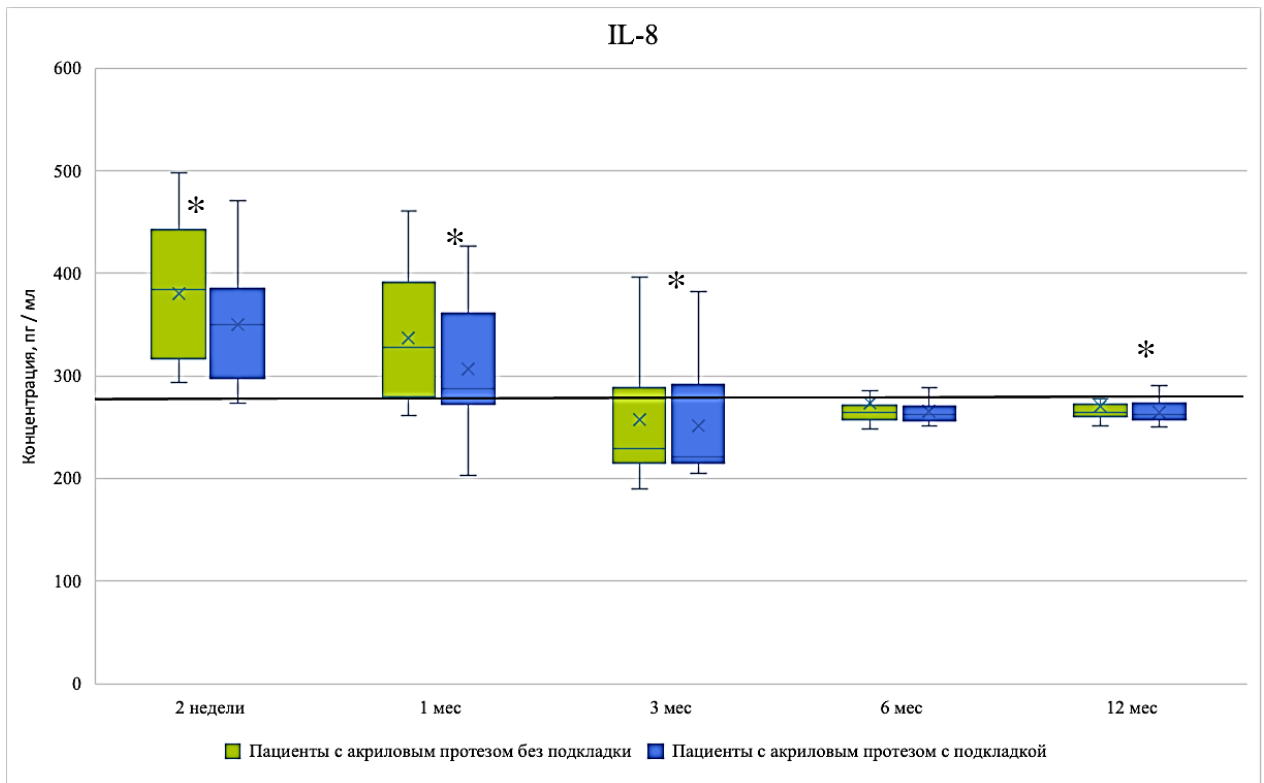
Через 3 месяца после протезирования наиболее сильные связи проявляются между IL-8 и IL-10, между IL-8 и TGF- β 1, между IL-8 и VEGF-A. Через 6 месяцев после протезирования выделяются только 3 статистически значимые связи: между IL-8 и IL-10, между IL-10 и VEGF-A, между IL-10 и IL-4. Через 1 год выделяются 3 статистически значимые связи: между IL-8 и IL-10 ($r = 0,295$), между IL-8 и VEGF-A ($r = -0,311$), между IL-10 и VEGF-A ($r = -0,544$) (Приложение А, Таблица А.3). Статистически значимые связи в период хронизации воспаления (3 месяца – 1 год), выявленные между цитокинами IL-8, IL-10, TGF- β 1 и VEGF-A, подтверждают их информативность в диагностике хронического воспаления слизистой оболочки протезного ложа.

Статистический анализ динамики цитокинового профиля пациентов в процессе ортопедического лечения показал корреляцию между показателями концентрации цитокинов и фактическим состоянием воспалительного процесса. Наиболее наглядно данную связь можно увидеть на графиках цитокинов IL-8, IL-10, TGF- β 1 и VEGF-A. На них показатели концентрации всех групп пациентов максимально приближаются к показателю нормы через 1 год после установки протезов.

3.2.1. Сравнение полученных результатов экспрессии цитокинов в контрольные промежутки времени в зависимости от вида замещающего протеза

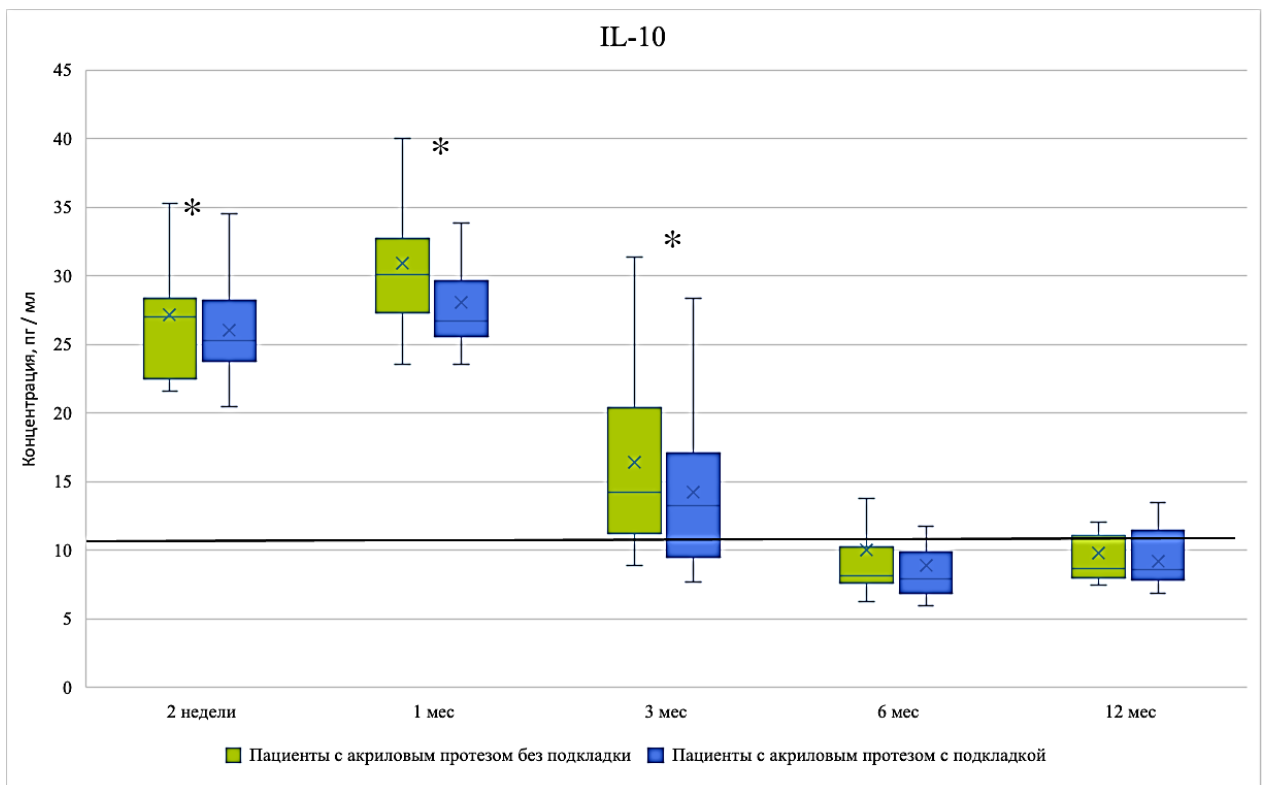
При сравнении полученных результатов экспрессии цитокинов в контрольные промежутки времени в зависимости от вида замещающего протеза использовался непараметрический критерий U Манна – Уитни (Приложение А, Таблица А.4).

При сравнении концентрации наиболее информативных цитокинов в группах пациентов с традиционными замещающими протезами и протезами с компенсирующей подкладкой, были выявлены различия в показателях достоверности по цитокину IL-10 ($p < 0,05$) (Рисунок 3.9). Различия максимальны в 1 месяц после протезирования. Этот срок важен для анализа динамики репарации зоны дефекта и купирования воспаления. Резкое снижение концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 в период 1–3 месяца указывает на стихание воспалительных явлений и восстановление основного объема поврежденных тканей. Динамика показателей IL-8, IL-10, TGF- β 1 и VEGF-A в группах свидетельствует о значении выбранного вида протеза. 50% результатов выборки сконцентрированы у среднего показателя концентрации, что свидетельствует о более стабильном процессе восстановления, чем у группы пациентов с традиционным акриловым протезом (Рисунки 3.8, 3.9, 3.10, 3.11). Показатели различаются несмотря на то, что объем утраченных тканей и сроки оперативного вмешательства идентичны, различные конструкции протезов обеспечивают различное воздействие на подлежащую слизистую оболочку и края приобретенного дефекта.



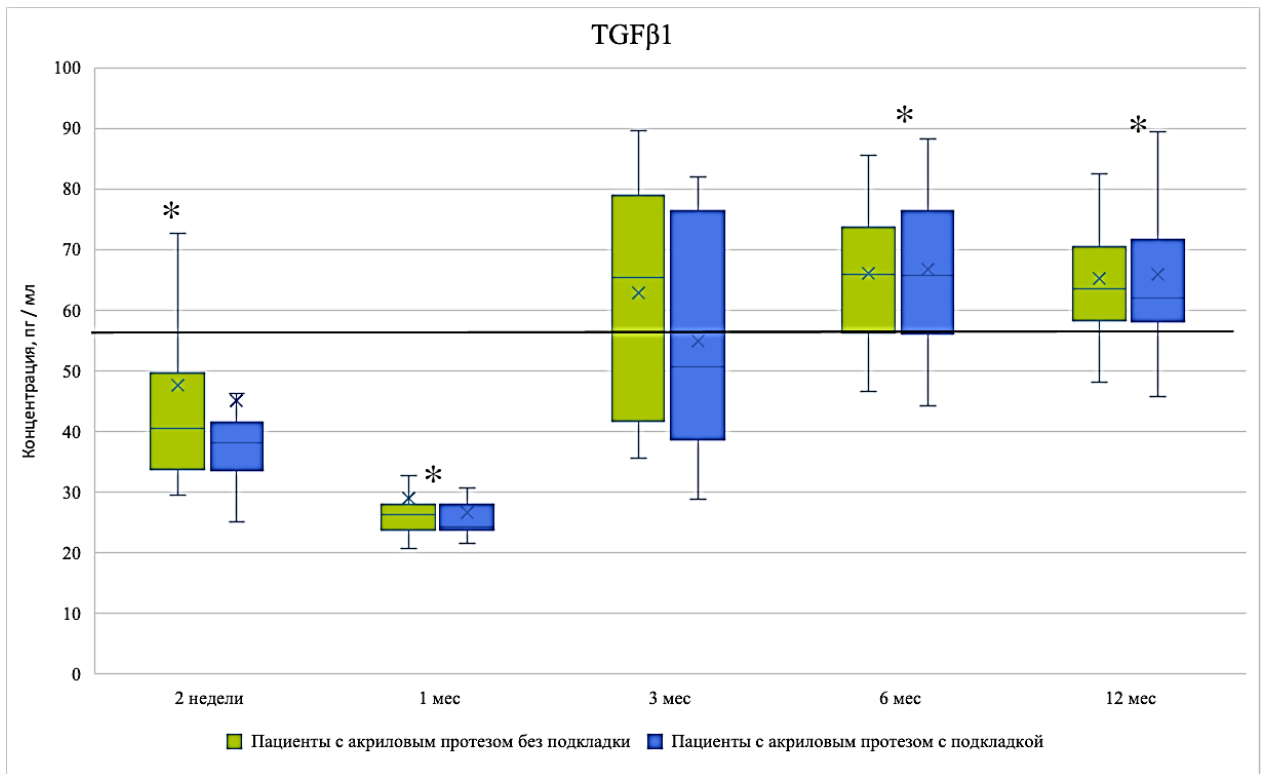
Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)

Рисунок 3.8 – Результаты сравнения экспрессии IL-8 в зависимости от вида замещающего протеза



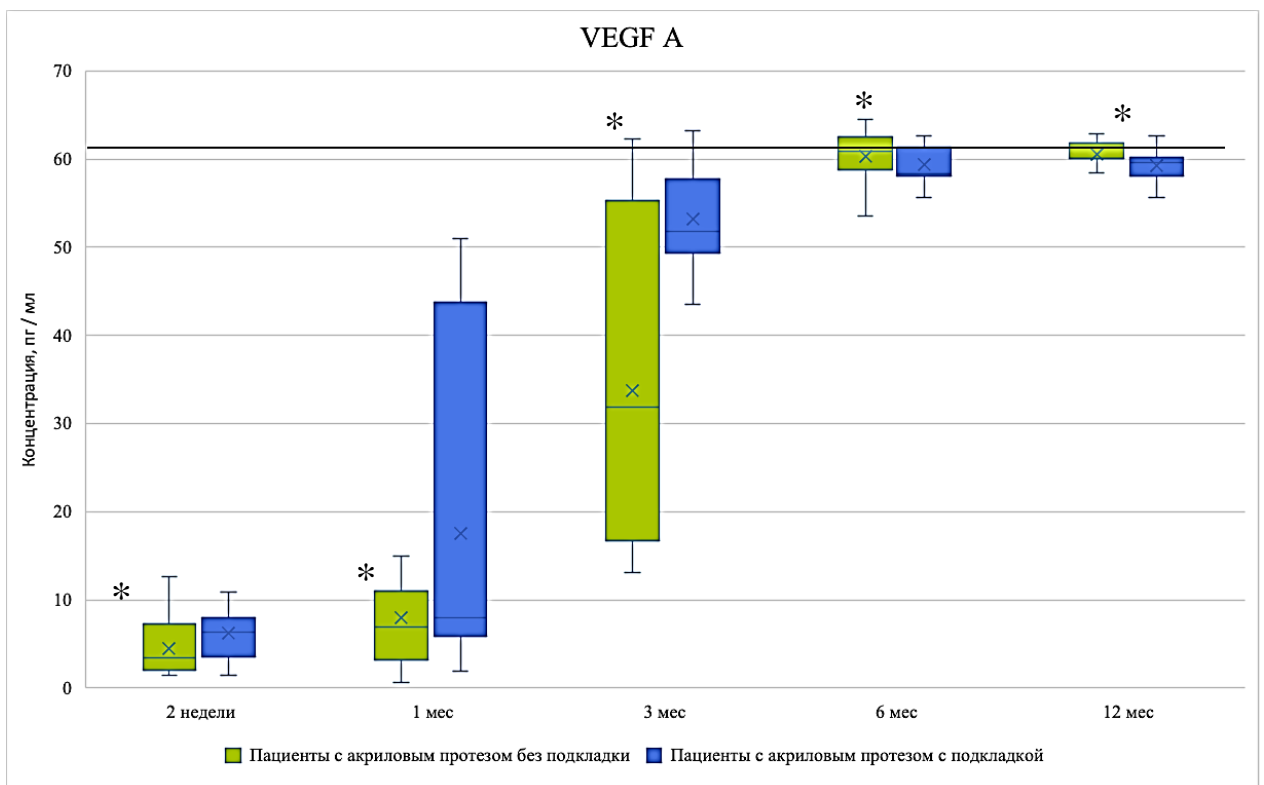
Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)

Рисунок 3.9 – Результаты сравнения экспрессии IL-10 в зависимости от вида замещающего протеза



Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)

Рисунок 3.10 – Результаты сравнения экспрессии TGF-β1 в зависимости от вида замещающего протеза



Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)

Рисунок 3.11 – Результаты сравнения экспрессии VEGF-A в зависимости от вида замещающего протеза

3.2.2. Анализ ROC полученных результатов экспрессии цитокинов на моделях логистической регрессии

При сравнении полученных результатов экспрессии цитокинов в двух группах (Е группа здоровых добровольцев и группы исследования А, В, С, D) ROC-анализ показал в основном достоверные результаты ($p > 0,05$). Значения концентрации

IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, TGF- β 1, VEGF-A в исследуемых группах отличаются от значений контрольной группы в контрольные промежутки времени. Значения по трем показателям: IL-8, IL-10 в 6 месяцев, IL-10 в 1 год достигают значения нормы и не отличаются от результатов контрольной группы (Приложение А, Таблица А.5).

Для демонстрации результатов ROC-анализа были построены графики со значениями чувствительности и специфичности. Они позволяют наглядно сравнить распределение значений в контрольные промежутки времени (Рисунки 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.16, 3.17).

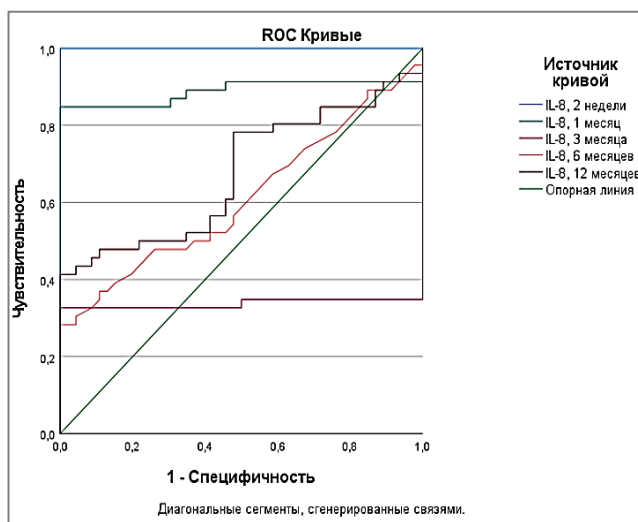


Рисунок 3.12 – ROC-кривые для IL-8 в контрольные промежутки времени в исследуемых группах

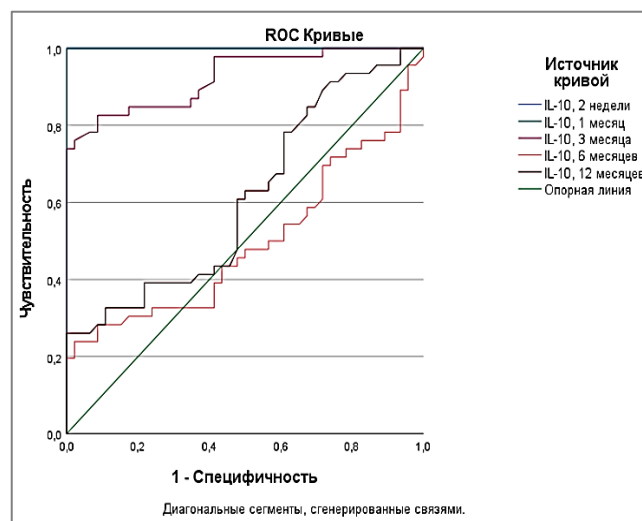


Рисунок 3.13 – ROC-кривые для IL-10 в контрольные промежутки времени в исследуемых группах

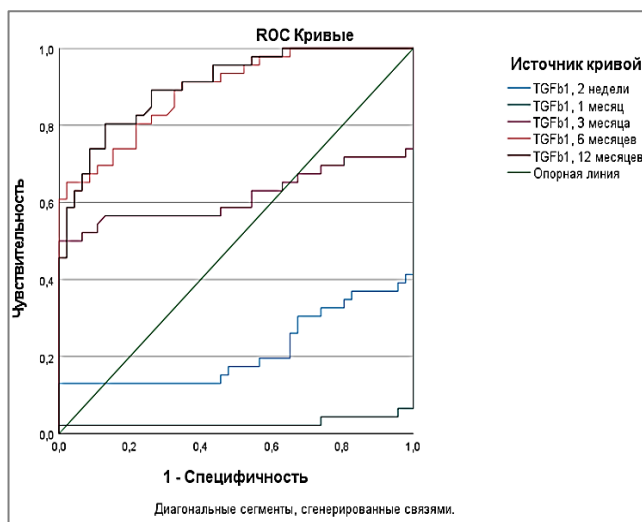


Рисунок 3.14 – ROC-кривые для TGF- β 1 в контрольные промежутки времени в исследуемых группах

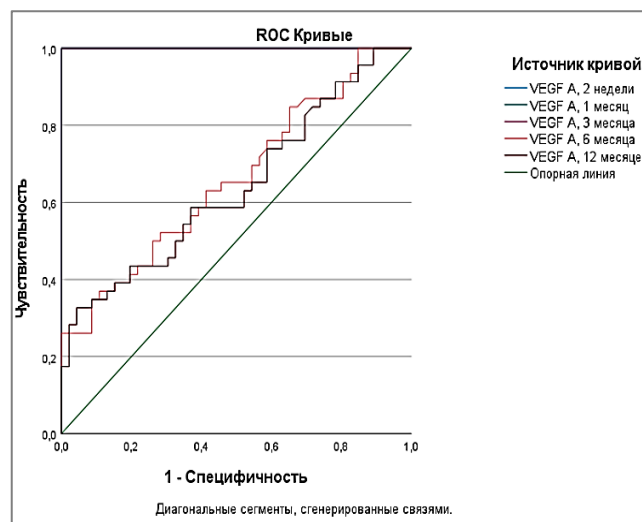


Рисунок 3.15 – ROC-кривые для VEGF-A в контрольные промежутки времени в исследуемых группах

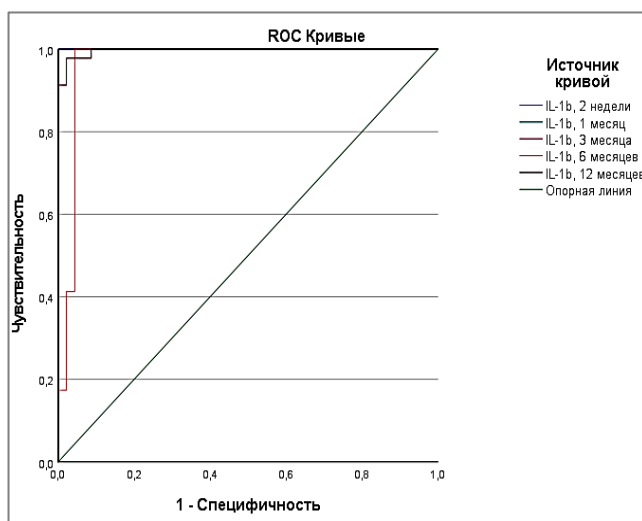


Рисунок 3.16 – ROC-кривые для IL-1 β в контрольные промежутки времени в исследуемых группах

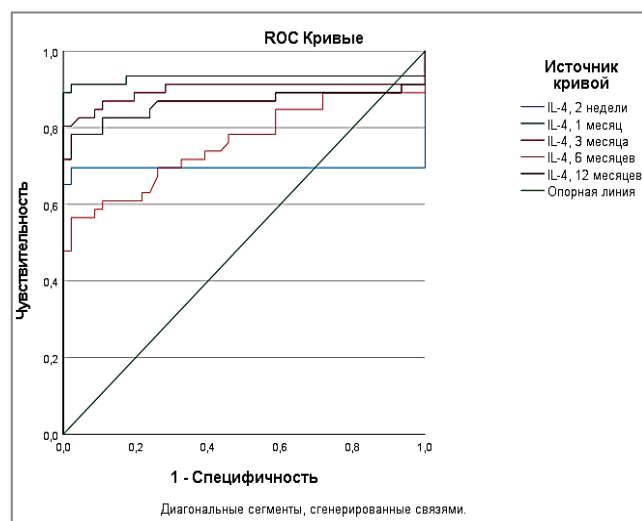


Рисунок 3.17 – ROC-кривые для IL-4 в контрольные промежутки времени в исследуемых группах [42]

В результате анализа ротовой жидкости пациентов группы Е (здоровые добровольцы, санированные, с отсутствием признаков поражения и патологических состояний кожных покровов и слизистой полости рта, с ортогнатическим прикусом, с отсутствием или полным замещением дефектов зубных рядов) были определены референтные значения наиболее информативных в диагностике хронического воспаления цитокинов ротовой жидкости IL-8, IL-10, TGF- β 1, VEGF-A (Таблица 3.4) [42].

Таблица 3.4 – Референтные значения маркеров хронического воспаления пациентов контрольной группы

Маркер воспаления	Норма
IL-8	260,0 ± 5,0 пг/мл
IL-10	8,4 ± 1,2 пг/мл
TGF-β1	49,3 ± 7,2 пг/мл
VEGF	60,8 ± 3,2 пг/мл

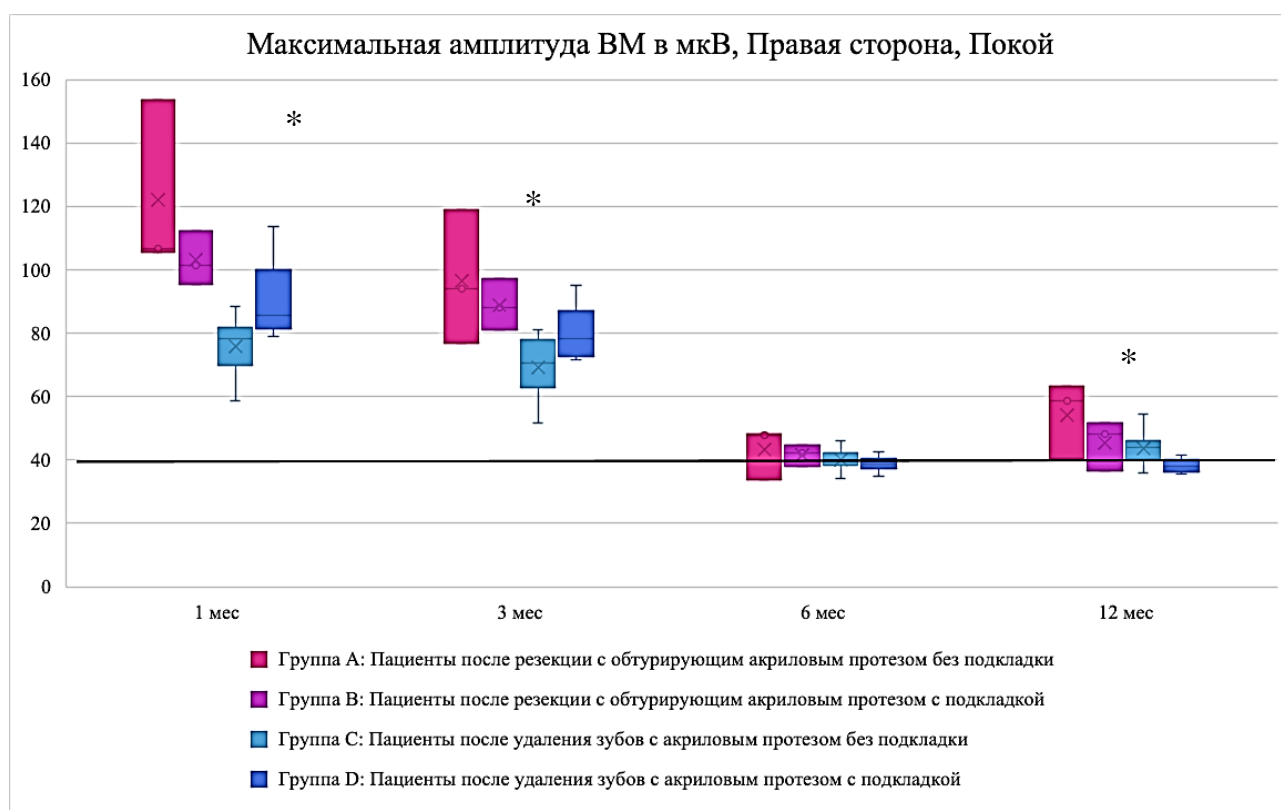
3.3. Сравнение полученных результатов биоэлектрической активности контрольной группы и исследуемых групп пациентов

При сравнении полученных результатов биоэлектрической активности контрольной группы и исследуемых групп пациентов использовался непараметрический критерий U Манна – Уитни. Описательные статистики по показателям и результаты сравнения представлены в Приложении Б (Таблица Б.1). Результаты анализа показывают, что по основным показателям данные группы с дефектом статистически значимо отличаются от результатов контрольной группы. Только данные максимальной амплитуды височных (ВМ) и жевательных мышц (ЖМ) на правой и левой сторонах в покое и при сжатии через 6 месяцев и 1 год после протезирования максимально приближены к значениям контрольной группы и статистически значимо не отличаются от них ($p < 0,001$).

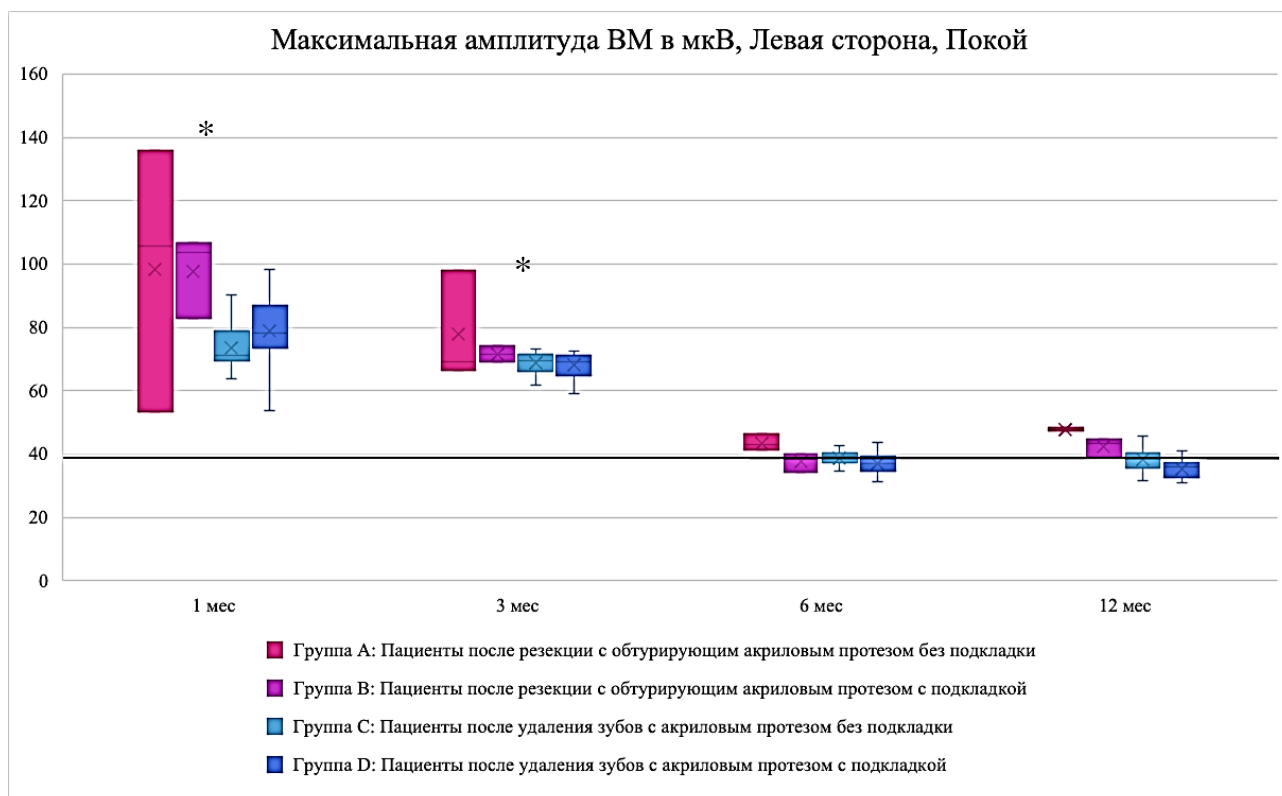
При сравнении полученных результатов биоэлектрической активности в контрольные промежутки времени использовался непараметрический критерий Фридмана, который позволяет сравнить несколько связанных выборок (значения показателя в контрольные промежутки времени). Результаты анализа показывают, что значения показателя максимальной амплитуды ВМ и ЖМ в покое и при максимальном волевом сжатии между временными промежутками достоверно различаются ($p \leq 0,05$) (Приложение Б, Таблица Б.2).

При сравнении полученных результатов биоэлектрической активности в контрольные промежутки времени в зависимости от группы использовался однофакторный дисперсионный анализ. Результаты анализа показывают, что значения показателя максимальной амплитуды ВМ и ЖМ на правой и левой сторонах в покое и при сжатии статистически значимо различаются в зависимости от группы на всех сроках ортопедического стоматологического лечения ($p < 0,05$) (Приложение Б, Таблица Б.3).

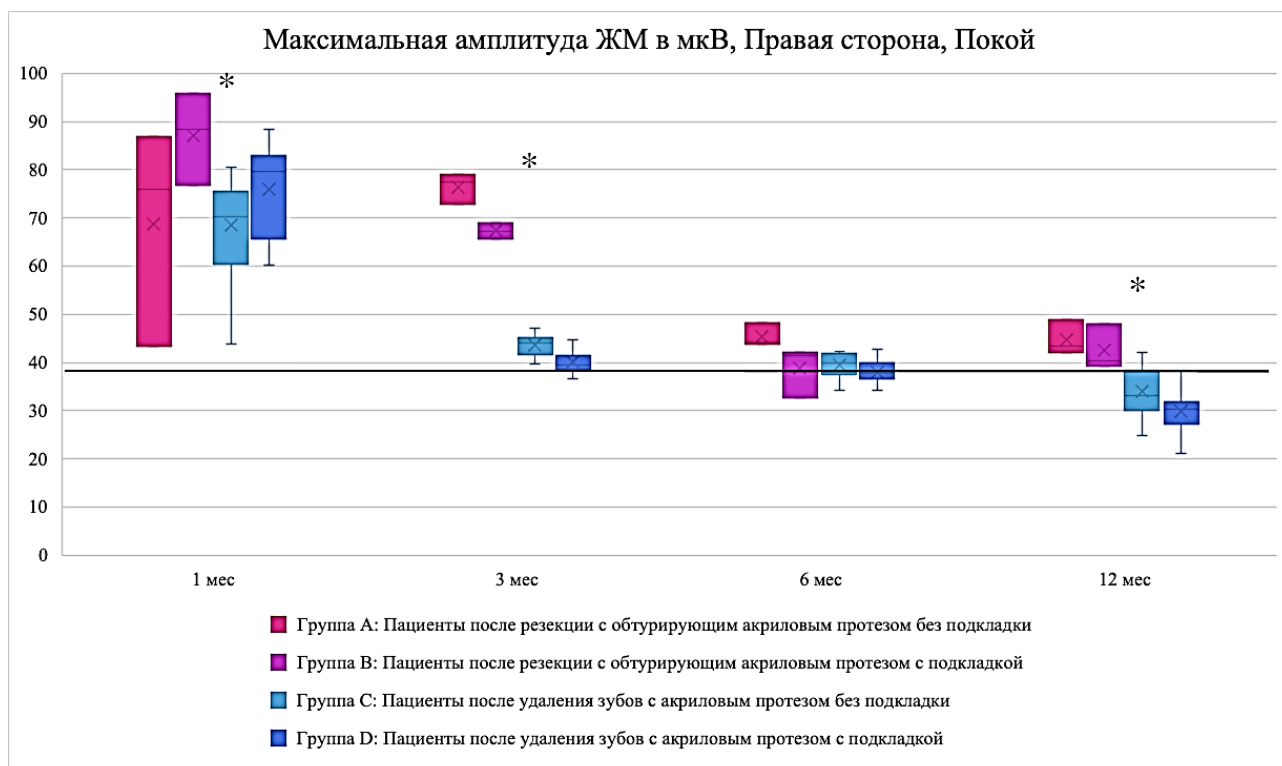
При сравнении данных биоэлектрической активности жевательных и височных мышц в покое по группам было отмечено, что максимальная амплитуда в мышцах в покое в группах А, В, С и D превышала значение контрольной группы Е в 1 месяц исследования. Средняя амплитуда колебания в височных мышцах справа в группах с наличием дефекта составила $87,11 \pm 16,57$ мкВ, слева – $79,03 \pm 15,60$ мкВ, в собственно жевательных мышцах справа – в среднем $73,02 \pm 11,36$ мкВ, слева – $65,61 \pm 12,80$ мкВ (Рисунки 3.18, 3.19).



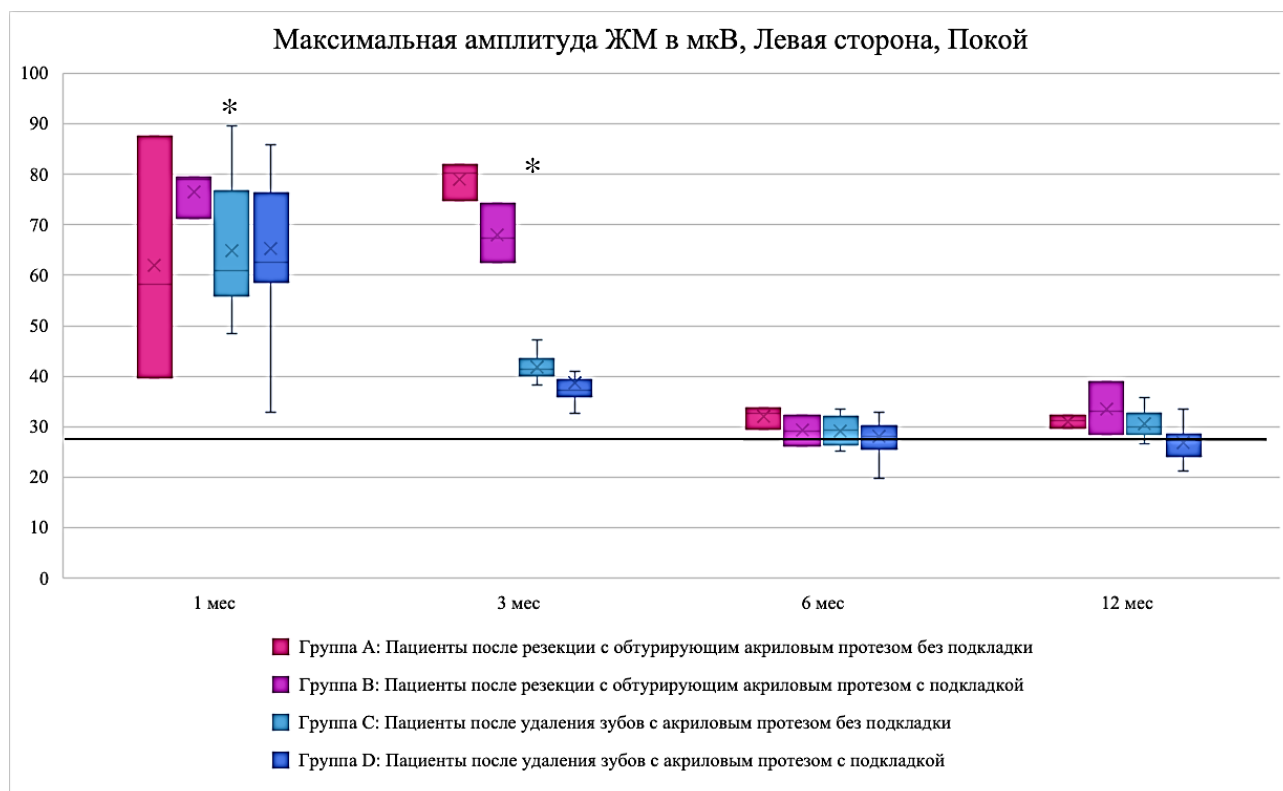
Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)
 Рисунок 3.18 – Результаты сравнения параметра максимальной амплитуды височных мышц на правой стороне в покое в динамике между группами



Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)
 Рисунок 3.19 – Результаты сравнения параметра максимальной амплитуды височных мышц на левой стороне в покое в динамике между группами



Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)
 Рисунок 3.20 – Результаты сравнения параметра максимальной амплитуды жевательных мышц на правой стороне в покое в динамике между группами



Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)
 Рисунок 3.21 – Результаты сравнения параметра максимальной амплитуды жевательных мышц на левой стороне в покое в динамике между группами

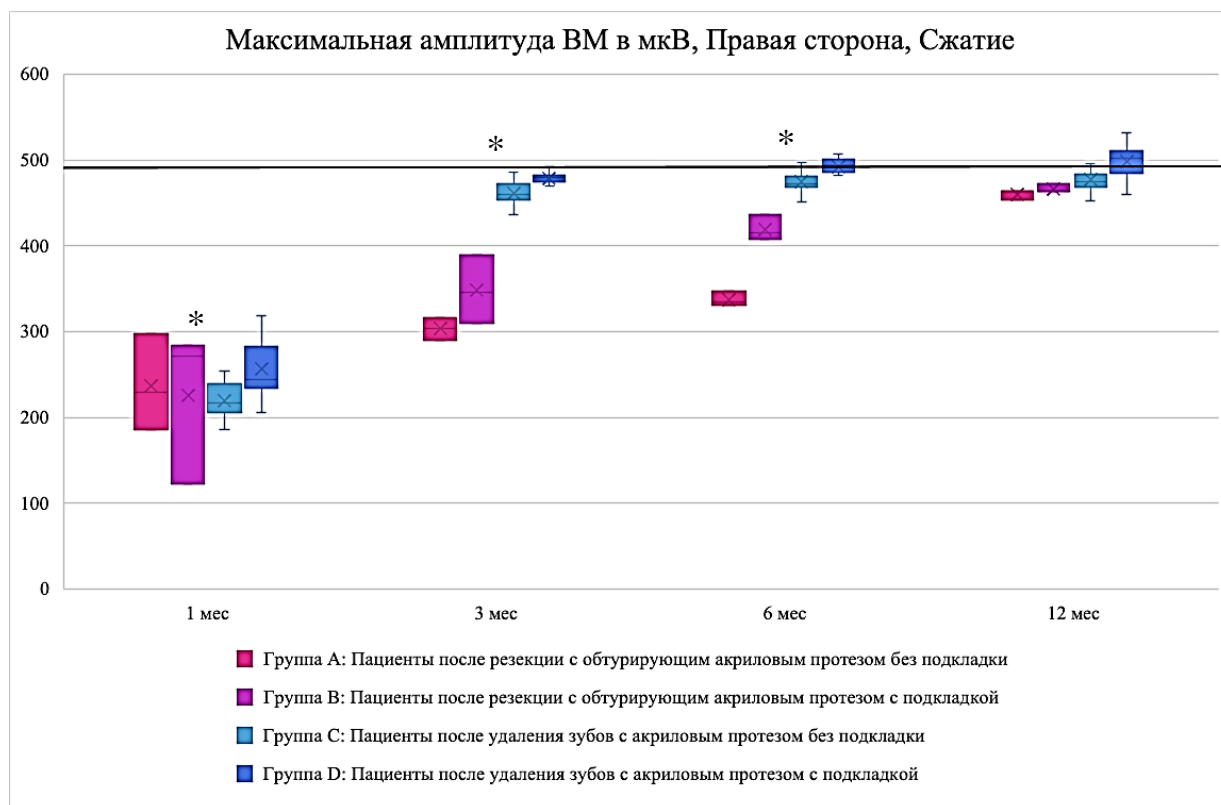
Наибольшее увеличение тонического напряжения исследованных мышц по сравнению с контрольной группой было у пациентов группы А. Средняя амплитуда активности в височных мышцах справа у пациентов группы А составляла $122,07 \pm 27,49$ мкВ, слева – $98,20 \pm 41,79$ мкВ, в собственно жевательных мышцах справа – $68,77 \pm 22,54$ мкВ, слева – $61,87 \pm 24,05$ мкВ (Рисунки 3.20, 3.21).

Через 3 месяца после протезирования максимальная амплитуда активности височных мышц в состоянии покоя в группах А, В, С и D оставалась выше значений контрольной группы Е. Однако в жевательных мышцах наблюдалась тенденция к снижению уровня напряжения. В височных мышцах в среднем амплитуда справа составляла $77,13 \pm 11,95$ мкВ, слева – $79,03 \pm 15,60$ мкВ, в собственно жевательных мышцах в среднем справа – $45,79 \pm 10,73$ мкВ, слева – $44,58 \pm 12,36$ мкВ. Значения группы D наиболее приближены к норме и составили в среднем в височных мышцах справа $80,28 \pm 7,53$ мкВ, слева – $68,04 \pm 3,87$ мкВ, в собственно жевательных мышцах в среднем справа – $40,12 \pm 2,52$ мкВ, слева – $38,77 \pm 5,67$

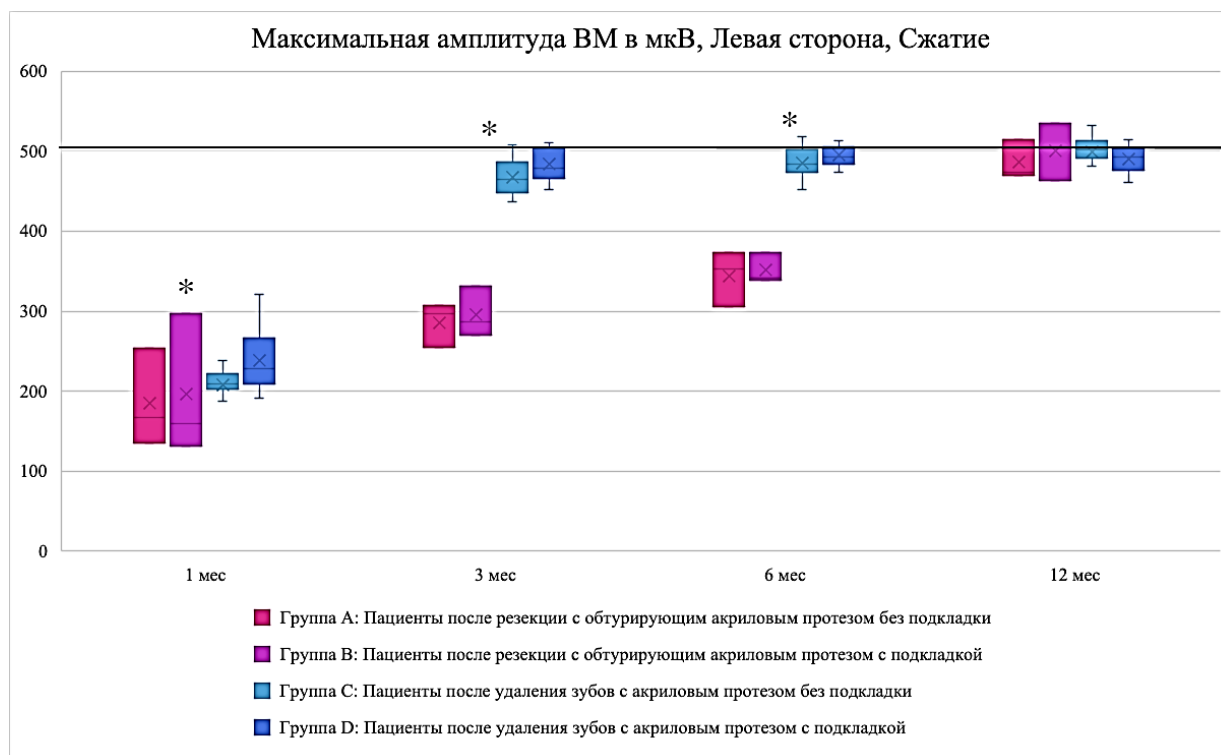
мкВ. Наибольший уровень тонического напряжения исследованных мышц по сравнению с контрольной группой был у пациентов группы А и в среднем составлял в височных мышцах справа $96,60 \pm 21,10$ мкВ, слева – $77,83 \pm 17,61$ мкВ, в собственно жевательных мышцах в среднем справа – $76,47 \pm 3,20$ мкВ, слева – $79,03 \pm 3,67$ мкВ. Максимальная амплитуда жевательных мышц на правой стороне в покое в 3 месяца в группе D была наиболее приближена к норме в отличие от групп А, В, С.

Максимальная амплитуда активности в височных и жевательных мышцах в покое через 6 месяцев стремится к норме. Максимальная амплитуда жевательных мышц на правой стороне в покое в 6 месяцев в группах С и D была приближена к норме и статистически значимо не отличалась от контрольной группы E ($p < 0,05$). В среднем для групп в височных мышцах справа амплитуда составила $39,85 \pm 3,31$ мкВ, слева – $38,12 \pm 3,23$ мкВ, в собственно жевательных мышцах справа – $39,20 \pm 3,27$ мкВ, слева – $28,87 \pm 3,46$ мкВ. Максимальная амплитуда височных мышц на правой стороне в покое в 1 год в группе А превышает значения нормы и статистически значимо отличается от контрольной группы E ($p < 0,05$).

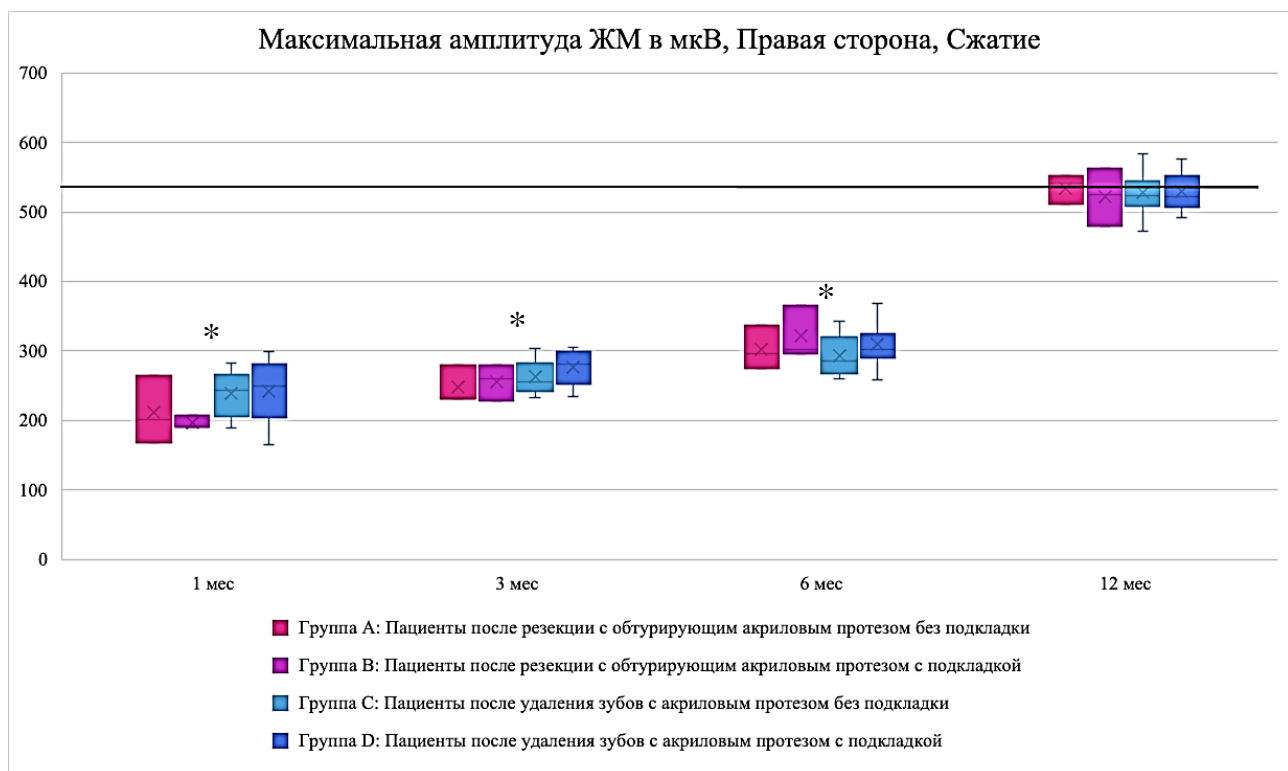
По результатам исследования биоэлектрической активности мышц при максимальном волевом сжатии через 1 месяц после протезирования, показатели биоэлектрической активности височных мышц на интактной стороне значительно превышали аналогичные показатели жевательных мышц. Среднее значение в группах через 1 месяц после протезирования для височных мышц справа составило $237,28 \pm 40,04$ мкВ, слева – $218,98 \pm 49,24$ мкВ (Рисунки 3.22, 3.23), в собственно жевательных мышцах справа – $235,50 \pm 37,23$ мкВ, слева – $228,59 \pm 28,49$ мкВ (Рисунки 3.24, 3.25).



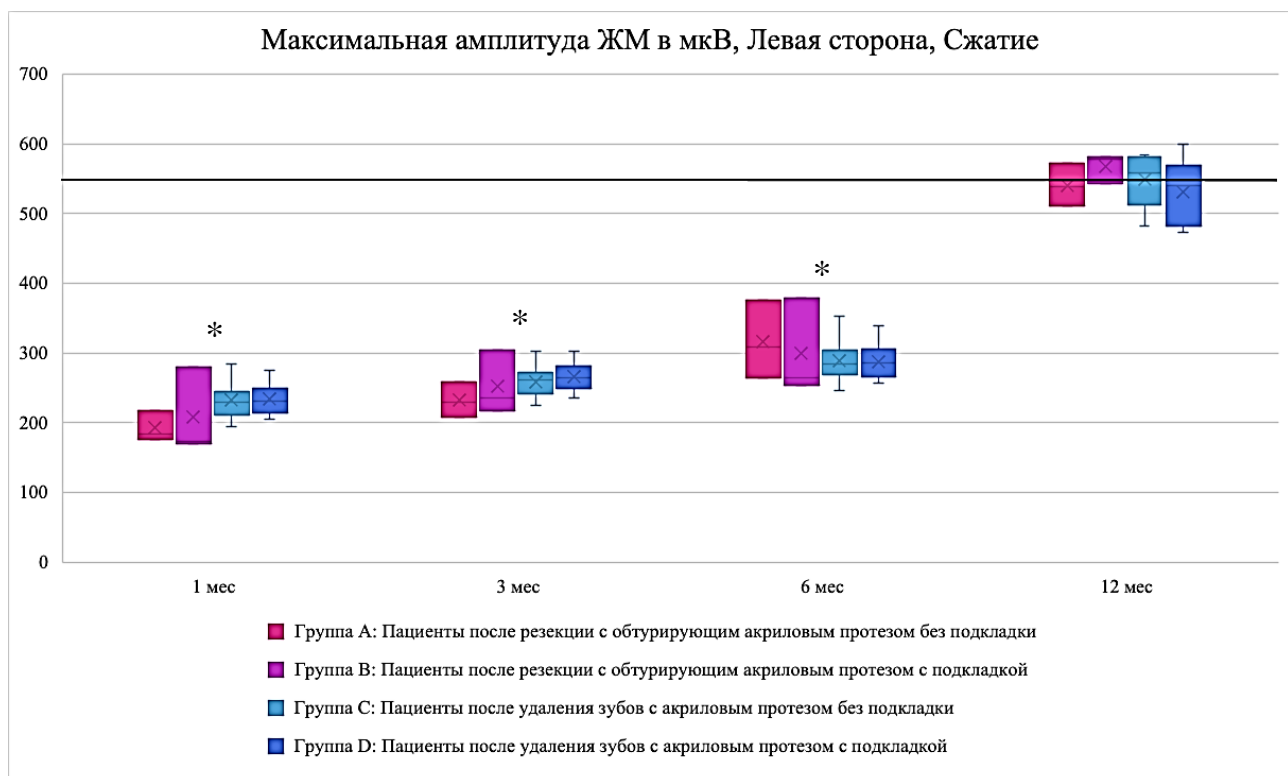
Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)
 Рисунок 3.22 – Результаты сравнения параметра максимальной амплитуды височных мышц на правой стороне при сжатии в динамике между группами



Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)
 Рисунок 3.23 – Результаты сравнения параметра максимальной амплитуды височных мышц на левой стороне при сжатии в динамике между группами



Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)
 Рисунок 3.24 – Результаты сравнения параметра максимальной амплитуды жевательных мышц на правой стороне при сжатии в динамике между группами



Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)
 Рисунок 3.25 – Результаты сравнения параметра максимальной амплитуды жевательных мышц на левой стороне при сжатии в динамике между группами

Через 3 месяца после наложения замещающих протезов значения в группе D статистически значимо отличались от групп А, В, С. Оптимальная сила сжатия височных мышц на стороне дефекта наблюдалась в группе D. В среднем она составляла $478,85 \pm 7,21$ мкВ справа, $484,04 \pm 19,21$ мкВ – слева. В группе С значения также стремились к норме, но были ниже, чем в группе D, и составили в среднем справа $461,06 \pm 13,47$ мкВ, слева – $467,15 \pm 22,07$ мкВ. Также были достоверные различия между группами В–D и А–D в височных мышцах. Значения максимальной амплитуды в височных и собственно жевательных мышцах при сжатии у пациентов групп А и В значительно снижены на стороне дефекта [56]. Максимальная амплитуда височных мышц на правой и левой сторонах при сжатии в 3, 6 месяцев и 1 год в группах E и D статистически значимо отличается от А, В, С. Максимальная амплитуда височных мышц на левой стороне при сжатии в 6 месяцев в группах А и В статистически значимо отличается от групп С, D ($p < 0,05$).

Схожее состояние исследуемых мышц сохранялось через 6 месяцев после протезирования. У пациентов групп D максимальная амплитуда активности височных мышц при сжатии статистически значимо отличалась от групп А, В, С и была приближена к нормальным значениям. Тогда как значения в группах В и А статистически значимо отличались от групп С, D ($p < 0,05$).

Параметры максимальной амплитуды биопотенциалов височных и жевательных мышц при максимальном смыкании через 1 год после протезирования значимо не различаются в зависимости от группы ($p < 0,05$).

3.4. Результаты лазерной доплеровской флоуметрии в период ортопедического стоматологического лечения

В контрольной группе E преобладал нормоемический тип микроциркуляции. ЛДФ-грамма характеризуется относительно высокой амплитудой нерегулярных колебаний тканевой гемодинамики, уровень капиллярного кровотока по параметру

показателя микроциркуляции (M) составил $20,12 \pm 1,80\%$ перфузионных единиц, среднеквадратичное отклонение колебаний кровотока (σ) равнялось $2,75 \pm 0,79\%$ перфузионных единиц. Коэффициент вариации (Kv) составил $14,83 \pm 1,76\%$.

При сравнении полученных результатов показателей микрогемодинамики контрольной группы и исследуемых групп пациентов использовался непараметрический критерий U Манна – Уитни (Приложение В, Таблица В.1). Результаты анализа показывают, что по основным показателям данные группы с дефектом статистически значимо отличаются от результатов контрольной группы ($p < 0,001$). Только по двум показателям результаты максимально приближены к значениям контрольной группы: показатель Kv в 6 месяцев и показатель M в 1 год после протезирования.

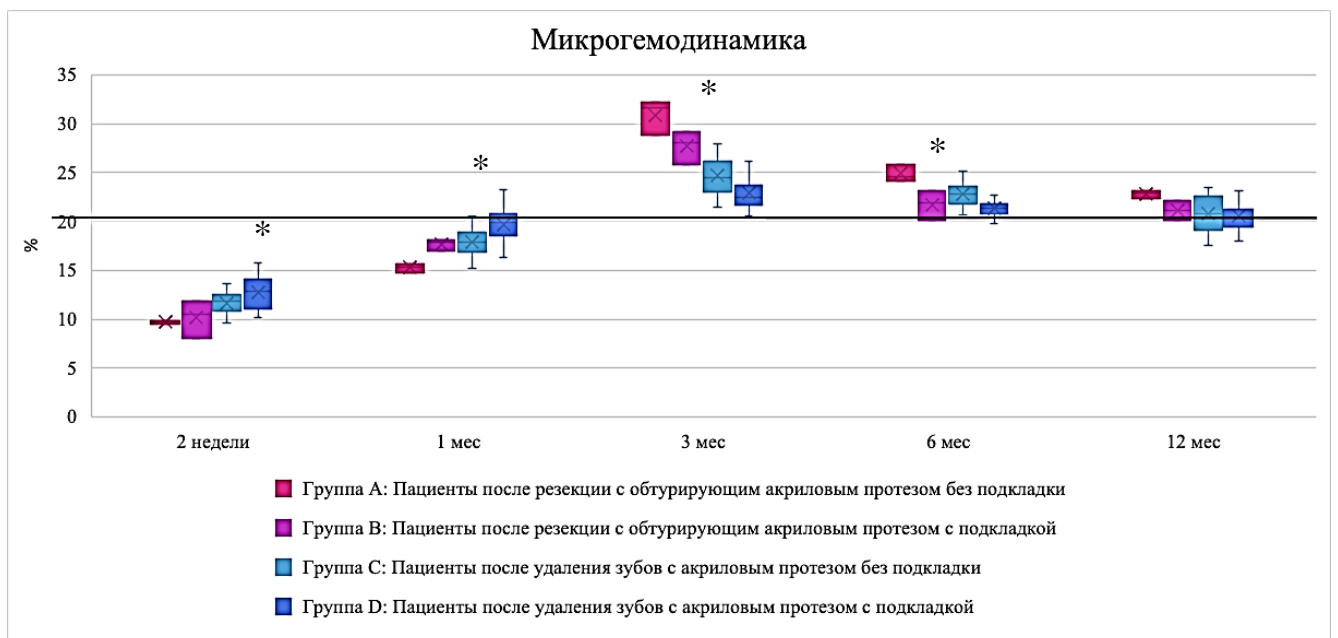
При сравнении полученных результатов показателей микрогемодинамики в контрольные промежутки времени был использован непараметрический критерий Фридмана. Результаты анализа показывают, что значения показателей M, σ и Kv между временными промежутками достоверно различаются ($p < 0,001$) (Приложение В, Таблица В.2).

При сравнении полученных результатов показателей микрогемодинамики в контрольные промежутки времени в зависимости от группы использовался однофакторный дисперсионный анализ. По тем показателям, где были выявлены достоверные различия, провели попарные множественные сравнения с помощью критерия наименьшей значимой разности, чтобы увидеть, между какими группами наблюдаются статистически значимые различия ($p < 0,05$) (Приложение В, Таблица В.3). Результаты сравнительного анализа показателей M, σ и Kv статистически значимо различались в зависимости от группы исследования в контрольные промежутки времени ($p < 0,05$). Результаты проверки представлены в Приложении В (Таблицы В.4, В.5, В.6).

У пациентов всех групп через 2 недели после протезирования отмечались выраженные микроциркуляторные расстройства, характеризующиеся нарастанием нарушения вазомоторной активности сосудов и снижением уровня перфузии тканей протезного ложа. Снижение M и Kv подтверждает, что происходит нарастание

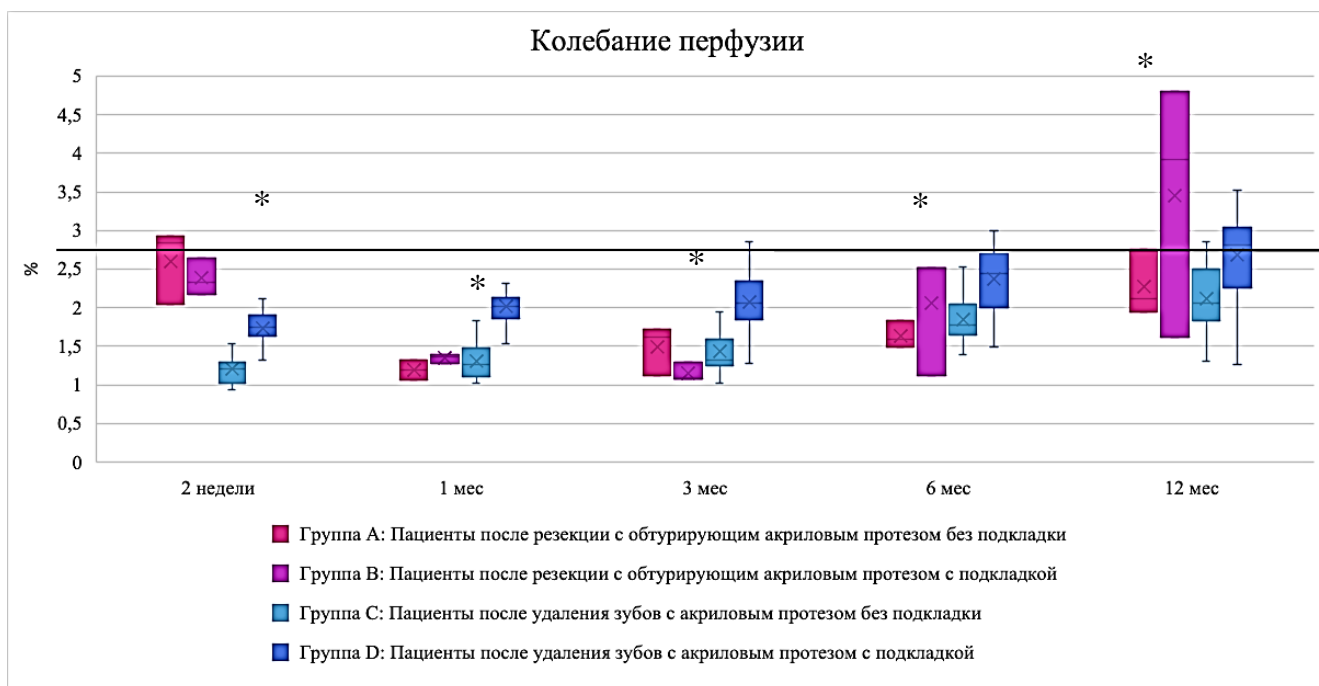
нарушения вазомоторной активности сосудов и снижение уровня перфузии тканей кровью, что наиболее активно протекает у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу осложненного удаления зубов (Рисунки 3.26, 3.27) [8]. Среднее значение показателей М во всех группах протезирования составило $11,87 \pm 1,75\%$. Среднее колебание перфузии относительно среднего потока крови – $1,60 \pm 0,48\%$. Коэффициент вариации равнялся $4,86 \pm 3,59\%$. Значение М через 2 недели после протезирования в группах А, В, С и D статистически значимо отличается от контрольной группы Е. Показатель микроциркуляции составляет $9,70 \pm 0,15\%$ в группе А; $10,15 \pm 1,96\%$ в группе В; $11,62 \pm 35\%$ в группе С и $12,70 \pm 1,80\%$ в группе D. Значение σ через 2 недели после протезирования в группе С составило $1,21 \pm 0,16\%$, что статистически значимо отличается от других групп ($1,73 \pm 0,25\%$; $2,75 \pm 0,79\%$) ($p < 0,05$).

Снижение уровня флакса (σ) говорит о преобладании в регуляции тонических симпатических влияний в зоне дефекта. В группах А и В показатели приближены к норме и равны $2,60 \pm 0,49\%$ и $2,38 \pm 0,23\%$ (Рисунок 3.26).

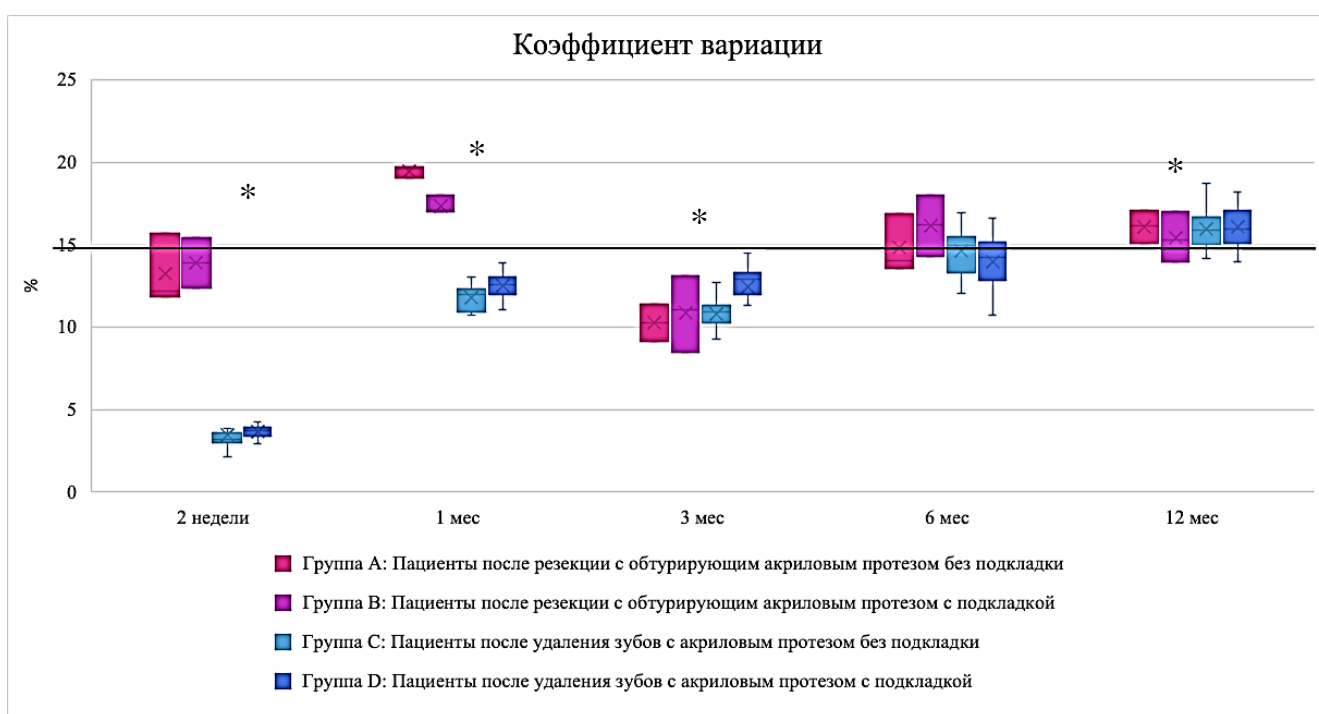


Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)

Рисунок 3.26 – Сравнение показателя микрогемодинамики в динамике между группами



Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)
 Рисунок 3.27 – Сравнение показателя среднего колебания перфузии в зависимости от группы исследования [56]



Примечание – * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)
 Рисунок 3.28 – Сравнение анализа показателя коэффициента вариации в зависимости от группы исследования [56]

Уровень K_v в группе С составил $3,48 \pm 1,46\%$, что статистически значимо отличается от групп А, В, Е ($13,22 \pm 2,11\%$; $13,90 \pm 1,52\%$; $14,83 \pm 1,76\%$) ($p < 0,05$). В группе D значение K_v составило $3,63 \pm 0,37\%$ (Рисунок 3.28). Уменьшение коэффициента K_v указывает на активизацию механизмов контроля и наряду с понижением уровня микроциркуляции свидетельствует о повышении энергии колебательного процесса для компенсации недостатка кровоснабжения в капиллярах. Этот факт позволяет предположить начало ангиогенеза и недостаточную функциональность молодых сосудистых стенок для обеспечения питания. В группах А и В это компенсируется нормализацией тонуса микрососудистого русла [8].

Через 1 месяц после протезирования у пациентов всех групп с дефектом показатели микроциркуляции значительно изменились в лучшую сторону, что свидетельствует об улучшении кровообращения. Уровень М в среднем для групп составлял $18,47 \pm 1,91\%$ при значении σ , равном $1,61 \pm 0,46\%$, и K_v , равном $12,97 \pm 2,30\%$. Данные групп А, В и С статистически значимо отличались от контрольной группы Е и составили $15,26 \pm 0,44\%$; $17,67 \pm 0,58\%$; $17,90 \pm 1,37\%$ для показателя микроциркуляции и $1,19 \pm 0,13\%$; $1,35 \pm 0,06\%$; $1,31 \pm 0,24\%$ для показателя перфузии ($p < 0,05$). В группе D, где использовалась мягкая компенсирующая подкладка, средний показатель микроциркуляции приближен к норме и составляет $19,63 \pm 1,78\%$. В группах С и D средний показатель K_v составляет $11,79 \pm 0,76\%$ и $12,52 \pm 0,74\%$ соответственно и статистически значимо отличается от групп А, В и Е ($p < 0,05$). Средние значения в группах А и В увеличились по сравнению со значениями в 2 недели и составили $19,45 \pm 0,38\%$ и $17,35 \pm 0,57\%$, что говорит о нарастании нарушений вазомоторной активности сосудов в зоне дефекта.

Спустя 3 месяца после протезирования наблюдались дальнейшие изменения показателей микроциркуляции в слизистой оболочке протезного ложа. Обнаружен процент пациентов с признаками гиперемической формы нарушения микроциркуляции, характеризующейся усиленным притоком крови в микроциркуляторную систему, значительным увеличением количества

функционирующих капилляров, их извилистостью, расширением микрососудов и повышенной проницаемостью сосудистой стенки, что характерно для воспаления. Уровень М в среднем для групп составлял $24,49 \pm 2,76\%$ при σ , равном $1,70 \pm 0,47\%$, и K_v , равном $11,46 \pm 1,57\%$. Средние арифметические значения показателя М в зоне дефекта составили: в группе А – $30,87 \pm 1,82\%$, в группе В – $27,67 \pm 1,66\%$, в группе С – $24,65 \pm 1,72\%$ и в группе D – $22,90 \pm 1,92\%$. Получена достоверная разница в параметрах базального кровотока в контрольной группе по сравнению с группой с дефектом. Уровень σ в зоне дефекта увеличился незначительно: в группе А он составил $1,49 \pm 0,32\%$, в группе В – $1,15 \pm 0,13\%$, в группе С – $1,44 \pm 0,28\%$, в группе D – $2,08 \pm 0,39\%$. Уровень K_v в зоне дефекта составляет в группе А $10,24 \pm 1,13\%$, в группе В – $10,87 \pm 2,30\%$, в группе С – $10,77 \pm 1,06\%$, в группе D – $12,41 \pm 1,52\%$. Клинический осмотр и показатели микроциркуляции выше значений нормы через 3 месяца после протезирования дали основания для коррекции базиса и окклюзионной поверхности протезов у 11 (23,9%) пациентов.

Через 6 месяцев после протезирования отмечалась стабилизация микрогемодинамики, которая сопровождалась снижением уровня М в среднем для групп и составлял $22,20 \pm 1,56\%$ при σ , равном $2,07 \pm 0,47\%$, и K_v , равном $14,45 \pm 1,52\%$. Средние арифметические значения показателя М в зоне дефекта приблизились к норме и составили: в группе В – $21,74 \pm 1,53\%$, в группе С – $22,75 \pm 1,14\%$ и в группе D – $21,32 \pm 1,34\%$. Однако параметры в группе А превышали норму и составляли $24,88 \pm 0,89\%$, что свидетельствует о застойных явлениях. Это соотносится с объемом дефекта и зоной соприкосновения базиса замещающего протеза. Значения в группах А и С статистически значимо отличаются от группы контроля ($p < 0,05$). Достоверные различия между группами D–С и D–А ($p < 0,05$) указывают на положительное влияние мягкой компенсирующей подкладки на процесс восстановления микроциркуляции в тканях протезного ложа. Уровень σ в зоне дефекта через 6 месяцев практически достиг значения контрольной группы. В группе А он составил $1,64 \pm 0,17\%$, в группе В – $2,05 \pm 0,80\%$, в группе С – $1,85 \pm 0,31\%$, в группе D – $2,37 \pm 0,43\%$. Такая динамика изменений колебаний эритроцитов капиллярной сети свидетельствует о снижении

или полной ликвидации застойных явлений в микрососудах протезного ложа. Уровень Kv, характеризующий вазомоторную активность микрососудов, увеличился и составил в группе А $14,80 \pm 1,78\%$, в группе В – $16,17 \pm 1,54\%$, в группе С – $14,63 \pm 1,42\%$ и в группе D – $13,96 \pm 1,40\%$. Результаты анализа показывают, что значения показателя коэффициента вариации через 6 месяцев после протезирования статистически значимо не различаются в зависимости от группы ($p < 0,05$).

Через 1 год после протезирования у большинства пациентов сохранялся достигнутый эффект по основным показателям микроциркуляции, что свидетельствовало об улучшении функционирования микроциркуляции в тканях протезного ложа вследствие равномерной и постоянной нагрузки опорных тканей замещающим протезом. Уровень M в среднем для групп составлял $20,86 \pm 1,87\%$ при σ , равном $2,46 \pm 0,68\%$, и Kv, равном $15,95 \pm 1,14\%$. При сравнении M по группам установлено, что в группах С и D значения этого показателя были близки к норме и составили $20,85 \pm 1,82\%$; $20,54 \pm 2,03\%$. Значения в группах А и В выходили за пределы нормы – $22,80 \pm 0,37\%$ и $21,13 \pm 1,01\%$ соответственно, что указывало на сохранение механизмов модуляции кровотока и свидетельствовало об умеренно выраженных гемодинамических расстройствах слизистой пациентов с приобретенными дефектами верхней челюсти после оперативного вмешательства по поводу онкологического заболевания средней зоны лица. Однако значения в группе В наиболее приближены к норме, что может быть связано с наличием мягкой компенсирующей подкладки. Повышение уровня флакса (σ) обусловлено более интенсивным функционированием механизмов активного контроля микроциркуляции. Но следует отметить, что он увеличился во всех группах по сравнению с его значениями в 6 месяцев. Средние значения показателя σ при исследовании слизистой в зоне дефекта через 1 год после протезирования в группах А, С, и D составили $2,27 \pm 0,43\%$; $2,11 \pm 0,40\%$ и $2,75 \pm 0,79\%$ соответственно. Значения σ в группе В превышали показатели нормы и составляли в среднем $3,45 \pm 1,64\%$. Увеличение данного показателя нельзя однозначно интерпретировать, но оно может быть обусловлено более интенсивным функционированием механизмов контроля микроциркуляции. Уровень Kv в зоне

дефекта составляет в группе А $16,08 \pm 1,00\%$, в группе В – $15,42 \pm 1,54\%$, в группе С – $15,92 \pm 1,09\%$ и в группе D – $16,05 \pm 1,76\%$. В группе Е показатель K_v статистически значимо отличается от групп С и D.

3.5. Результаты анализа окклюзионных контактов

Результаты анализа окклюзии показали, что на реабилитированной стороне контакты с большей окклюзионной силой через 2 недели после протезирования составили 19%. Наибольшее количество контактов с большей окклюзионной силой было у пациентов с эластичной компенсирующей подкладкой (Таблица 3.5, Рисунок 3.29). Основная окклюзионная нагрузка приходилась на интактную половину зубного ряда.

Таблица 3.5 – Распределение окклюзионной силы в замещающих протезах разной протяженности и конструкции через 2 недели после протезирования

Тип протеза	Протяженность зоны дефекта						Всего	
	3 зуба		4 зуба		5 и более зубов			
								
Замещающий протез традиционной конструкции	2	-	9	7	16	9	27	16
Замещающий протез с эластичной компенсирующей подкладкой	3	1	12	11	19	15	34	27
Итого	5	1	21	18	35	24	61	43
p	1,000	1,000	0,873	0,847	0,791	0,965		
Примечание –  – контакты с минимальной окклюзионной силой;  – контакты с большей окклюзионной силой.								

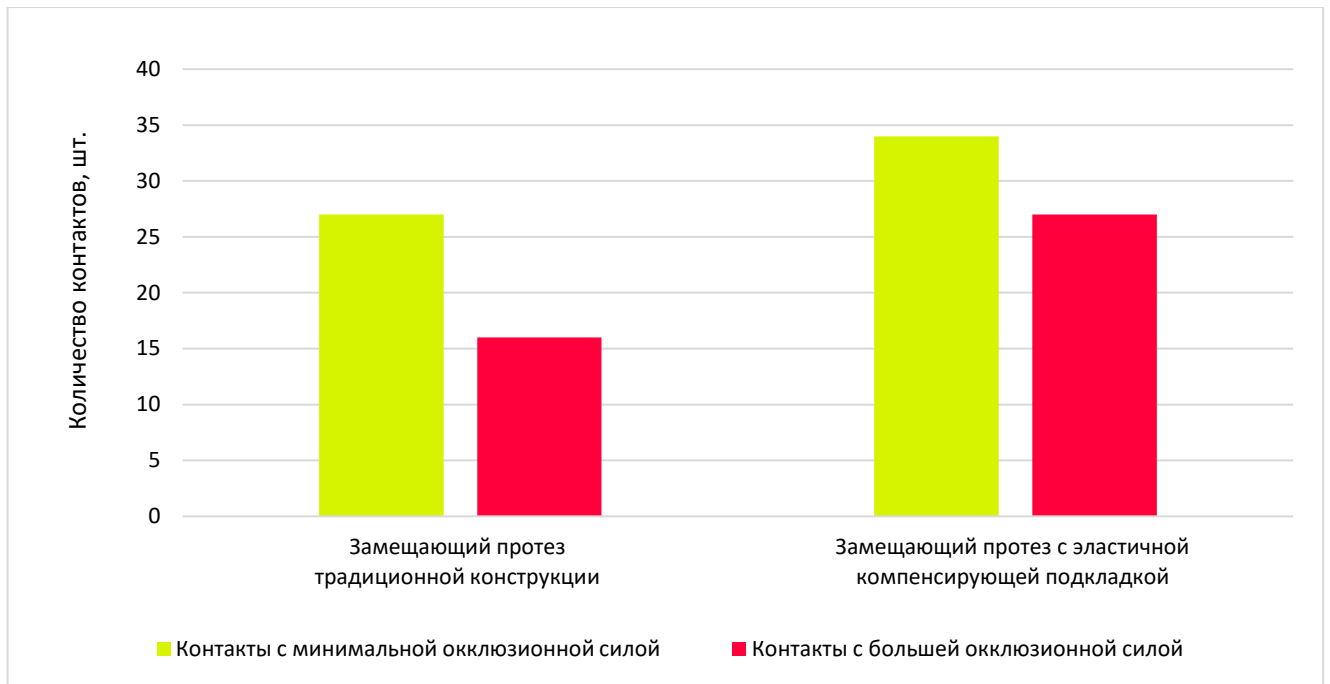


Рисунок 3.29 – Соотношение окклюзионной силы в замещающих протезах разной протяженности и конструкции через 2 недели после протезирования

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что на рост силы окклюзионных взаимоотношений влияет протяженность протеза и наличие эластичной компенсирующей подкладки. Более высокий процент пациентов с дисбалансом окклюзионной нагрузки был связан с объемом оперативного вмешательства. Возможность сохранения полученного анализа в программе позволила проследить динамику распределения окклюзионной нагрузки на стороне поражения. Через 6 месяцев после протезирования была установлена стабилизация параметров окклюзии у 92% пациентов (Рисунок 3.30). Окклюзионные контакты на реабилитированной стороне по силе были равны или незначительно меньше по сравнению с интактными зубами. У 8% пациентов была проведена коррекция протеза методом избирательного пришлифовывания суперконтактов. Статистически достоверной зависимости распределения окклюзионной силы от протяженности зоны дефекта и типа протеза обнаружено не было.

Лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации, подвижны. Прикус не фиксированный. При обследовании полости рта выявлено: слизистая оболочка бледно-розового цвета, умеренно увлажнена, в области дефектов истончена, неподвижна, спаяна с окружающими структурами. Изъязвление и гноетечение отсутствуют. Альвеолярные отростки верхней челюсти частично резецированы во фронтальном отделе, присутствует ороназальное сообщение. Речь нарушена, открытая гнусавость. Пациентке установлен клинический диагноз: приобретенный дефект челюсти в результате хирургического вмешательства по поводу злокачественного новообразования верхней челюсти МКБ-10: (C03.0). Полная вторичная адентия (K08.1).

После анализа диагностических данных было принято решение о необходимости изготовления замещающего обтурирующего акрилового протеза с эластичной компенсирующей подкладкой (Патент на изобретение № 2708224 С1) (Рисунок 3.31).

Согласно дизайну исследования было проведено комплексное обследование через 2 недели, 1, 3, 6 месяцев и 1 год после протезирования, результаты которого приведены в Таблице 3.7.

Через 3 месяца ношения протеза пациентка практически не испытывала неудобств при его использовании. Наблюдалась стабильная динамика восстановления нормальных значений концентрации IL-8, IL-10, TGF- β 1 и VEGF-A, параметров электромиографии и лазерной доплеровской флоуметрии (Рисунок 3.32).

Через 6 месяцев контроль окклюзионных взаимоотношений указывает на стабилизацию параметров окклюзии. Пациентка полностью адаптировалась к замещающему протезу и не испытывала неудобств при его использовании. Протез легко поддавался гигиенической обработке.

Таблица 3.7 – Результаты комплексного обследования пациентки А

Показатель	2 недели	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	1 год
IL-8 пг/мл	390,46	363,14	316,83	288,31	278,04
IL-10 пг/мл	28,2	33,53	28,34	17,99	13,52
TGF-β1 пг/мл	34,58	28,03	82,07	65,14	61,46
VEGF пг/мл	1,28	3,89	7,47	41,52	52,9
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Правая сторона. Покой.		112,2	97,4	44,6	48,2
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Правая сторона. Сжатие.		122,2	389,5	435,88	463,9
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Левая сторона. Покой		82,7	69,2	34,1	43,2
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Левая сторона. Сжатие		159,8	269,5	341,64	505,3
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Правая сторона. Покой		95,8	68,9	42,1	40,3
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Правая сторона. Сжатие.		190,4	228,7	296,65	480,4
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Левая сторона. Покой.		71,3	67,4	32,3	38,8
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Левая сторона. Сжатие.		169,64	216,9	253,53	578,1
М	10,51	18,13	29,13	21,9	21,15
σ	2,33	1,28	1,3	1,13	1,62
Кv	15,44	17,01	8,49	14,27	13,94



Рисунок 3.31 – Пациент А. Акриловый obtурирующий протез с эластичной компенсирующей подкладкой



Рисунок 3.32 – Пациент А. Осмотр полости рта через 3 месяца ношения протеза

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на активное внедрение костнопластических операций в хирургическую практику, ортопедическое стоматологическое лечение с применением съемных замещающих конструкций остается актуальным на сегодняшний день. Восстановление функций зубочелюстной системы с использованием замещающего протеза широко применяется при лечении пациентов после оперативного вмешательства по поводу онкологического заболевания средней зоны лица и осложненного удаления зуба [8, 22]. Однако быстрая адаптация к протезу, контроль за воспалительным процессом постхирургического дефекта и выявление осложнений на ранних этапах ортопедического лечения остаются актуальными задачами стоматологии [27, 68, 164].

Хроническая травма, нанесенная несостоятельной ортопедической конструкцией, может привести к воспалению, при котором высвобождаются химические медиаторы иммунной системы – цитокины, простагландины и фактор некроза опухоли. Воспаление приводит к окислительному стрессу и может вызвать генетические и эпигенетические изменения, повреждающие ДНК, ингибирующие ее репарацию, изменяющие факторы транскрипции и приводящие к канцерогенезу. Хроническое воспаление участвует во всех стадиях канцерогенеза, то есть инициации, промоции и прогрессии. В постоянно воспаленной ткани избыточное образование активных форм кислорода может вызвать геномную нестабильность, что приводит к развитию рака [129].

С появлением методов разделения компонентов слюны появилось больше возможностей для эффективной идентификации биомаркеров, связанных с заболеваниями полости рта. Считается, что биомаркеры в слюне отражают биомаркеры в крови, но часто их уровень в слюне выше, чем в крови. Хорошим примером является дискриминационная панель биомаркеров слюны для выявления рака полости рта. Она включает такие маркеры, как интерлейкин-1 β (IL-1 β),

спермидин (SAT), антизим-1 (OAZ-1) и интерлейкин-8 (IL-8), которые обеспечивают наилучший прогноз в диагностике плоскоклеточного рака полости рта, в отличие от показателей сыворотки крови. Использование панели из нескольких биомаркеров дает более достоверную диагностическую и прогностическую информацию, чем анализ отдельно взятых биомаркеров [13]. Такой подход является наиболее многообещающим в выявлении воспаления слизистой оболочки протезного ложа.

Диагностика – это всегда алгоритм, эффективность которого зависит от качества собранной информации. Существующие на сегодняшний день методы контроля качества ортопедического стоматологического лечения, такие как реопарадонтोगрафия, проба Шиллера – Писарева и др., требуют особого оснащения кабинета, дополнительных манипуляций и времени на прием. Новый метод диагностики дает врачу возможность быстро и эффективно оценить местную иммунную реакцию в период адаптации к протезу. Раннее обнаружение воспалительного процесса в тканях протезного ложа делает ортопедическое стоматологическое лечение более управляемым и предсказуемым.

Проведенный клинический осмотр, сбор анамнеза в контрольные промежутки времени указывают на то, что срок от 3 до 6 месяцев после протезирования важен для диагностики хронического воспаления. Однако у 13% исследуемых пациентов наличие хронического воспаления не коррелировало с клиническими проявлениями. Общеизвестно, что хроническое воспаление в полости рта не всегда можно выявить клинически из-за слабой выраженности симптомов. Хроническое воспаление может протекать в латентной форме, без явных клинических проявлений, таких как покраснение, отек или боль. В таких случаях пациент может не предъявлять никаких жалоб. В условиях длительного воспалительного процесса организм может адаптироваться к нему, что приводит к уменьшению выраженности воспалительных реакций. Это затрудняет визуальную диагностику.

Объем дефекта, структурные особенности слизистой оболочки и окружающих тканей также могут скрывать очаги воспаления, что делает их

труднодоступными для осмотра и диагностики. Хроническое воспаление может иметь фазы обострения и ремиссии, и в период ремиссии клинические проявления могут отсутствовать, что затрудняет их обнаружение. Нельзя не учесть и индивидуальные особенности организма. У разных пациентов воспалительный процесс может проявляться по-разному, в зависимости от их иммунной реакции, общего состояния здоровья и наличия сопутствующих заболеваний, что делает диагностику более сложной. Все эти факторы подчеркивают важность комплексного подхода к диагностике и применения предложенного способа диагностики хронического воспаления слизистой оболочки протезного ложа у пациентов с замещающими съемными протезами.

Результаты исследования, проведенного анализа цитокинов через 2 недели после протезирования в группах пациентов после резекции (группы А и В), показали, что для повышения достоверности полученных данных необходимо увеличить объем выборки пациентов, продлив период исследования. Однако прослеживается значительная разница в динамике IL-8, IL-10, TGF- β 1, что указывает на лучшее течение репаративных процессов у пациентов с эластичной подкладкой в конструкции замещающего протеза. Показатели группы В ближе к норме, что указывает на лучшее течение репаративных процессов у пациентов с наличием эластичной компенсирующей подкладки в конструкции базиса замещающего протеза. Жесткий акриловый базис замещающего протеза сам по себе является травмирующим фактором для обновленной слизистой оболочки, заживающей первичным натяжением. Целью включения пациентов со сложночелюстными дефектами было определение разницы в динамике адаптации к протезам при различных объемах приобретенного дефекта. Наличие компенсирующей подкладки может быть одним из факторов, влияющих на подавление воспалительной реакции в период заживления дефекта. Локально расположенная эластичная подкладка горячей полимеризации точно повторяет сложную архитектуру границ приобретенного дефекта верхней челюсти у пациента после перенесенного хирургического лечения по поводу онкозаболевания, снижает возможность травматизации слизистой оболочки краев,

минимизирует провокацию основного заболевания пациента, способствует скорейшей адаптации к протезу [15].

Злокачественные новообразования верхней челюсти составляют 2–4% среди других опухолей человека [19]. Среди злокачественных опухолей полости рта 8,9% приходится на слизистую оболочку альвеолярного отростка верхней челюсти и твердого неба, 5,9% – на слизистую оболочку альвеолярного отростка нижней челюсти [67]. Выявление злокачественных опухолей челюстно-лицевой области должно быть неотъемлемой частью терапевтических и стоматологических осмотров, поскольку ранняя диагностика болезни исключительно важна [172]. К сожалению, злокачественные опухоли челюстно-лицевой области в большинстве случаев не диагностируются, пока они не распространились на лимфатические узлы [144].

По данным обзора литературы, IL-4 индуцирует активацию IL-10 и подавляет продукцию IL-1 β и IL-8 в период воспаления. Через 2 недели ортопедического стоматологического лечения показатели IL-4 и IL-10 превышали значения нормы в исследуемых группах, показатели IL-1 β были снижены, однако нет связи между IL-4 и IL-8. Уровень IL-8, наоборот, превышал значения нормы во всех группах. Также были значительные различия в уровнях VEGF-A в ротовой жидкости пациентов контрольной группы E и исследуемых групп. VEGF-A является одним из главных медиаторов в ангиогенезе. При таком снижении концентрации в 2 недели можно судить об угнетении ангиогенеза, который является неотъемлемой частью формирования грануляционной ткани в период репарации зоны дефекта. Причинами дисбаланса VEGF-A могут быть застойные явления в зонах чрезмерного давления замещающего протеза, большой объем дефекта. Статистически значимых различий в результатах VEGF-A между сроками 2 недели – 1 месяц в исследуемых группах не наблюдалось. Снижение уровня TGF- β 1 через 2 недели и 1 месяц после протезирования подтверждает его противовоспалительную функцию как белка острой фазы воспаления. Сниженная концентрация цитокина может привести к ухудшению заживления раны, создав менее эффективные условия для репарации и регенерации. В период между

сроками 1 – 3 месяца после протезирования наблюдается стабильное увеличение концентрации TGF- β 1 в ротовой жидкости. Это может быть связано со стиханием ранней фазы воспаления и переходом фенотипа макрофагов в стадию заживления ран, способствующей клеточной пролиферации и развитию кровеносных сосудов.

Можно предположить, что увеличение показателей IL-8, IL-10, TGF- β 1, IL-4 и снижение VEGF-A и IL-1 β указывают на степень распространенности воспалительного процесса в острую фазу воспаления.

Через 3 месяца после протезирования в группах C и D наблюдалось достоверное снижение уровня IL-8 по сравнению с показателями первого месяца. Динамика IL-8 указывает на стихание активной фазы воспаления в период 1 – 3 месяца после протезирования. В группах A и B медленное снижение IL-10 указывает на затяжное воспаление, подавляющее синтез оксида азота, необходимого для ангиогенеза, и, следовательно, удлиняющее лечение. Повышенный уровень IL-10 в период затухания воспаления может свидетельствовать о его хронизации. Через 3 месяца во всех группах наблюдалась положительная динамика уровня VEGF-A. Однако в 25% случаев его уровень оставался ниже среднего, что подчеркивает роль дефицита VEGF-A в развитии хронического воспаления. Более низкий уровень VEGF-A на активной стадии воспаления по сравнению со стадией разрешения подтверждает его значимость в патогенезе хронического воспаления.

Статистически значимые различия по показателю IL-1 β наблюдаются в большинстве пар сравнения, в срок 1 месяц после протезирования у 20% пациентов не удалось определить концентрацию цитокина. В качестве возможного ограничения исследования уместно упомянуть, что забор образцов не был специфичным для конкретного участка дефекта. Была собрана нестимулированная ротовая жидкость, что могло привести к загрязнению исследуемого материала. Следовательно, отсутствие IL-1 β в ротовой жидкости некоторых пациентов может быть вызвано разбавлением или контаминацией биологического материала. Экспрессия IL-1 β и IL-4 в период 3 месяца – 1 год ношения протеза не продемонстрировала выраженной корреляции между полученными показателями и наличием хронического воспалительного процесса в слизистой протезного ложа.

Результаты исследования цитокинов IL-1 β и IL-4 имеют диагностическую значимость исключительно в острую фазу воспаления и могут быть информативны в диагностике других воспалительных заболеваний [25, 107, 168].

По результатам ROC-анализа нет достоверных различий по показателям: IL-8, IL-10 в 6 месяцев, IL-10 в 1 год. Концентрация цитокинов не отличается от результатов контрольной группы, что говорит о стабилизации регенеративных процессов в зоне дефекта у основного числа пациентов [56]. Не были найдены достоверные различия концентрации TGF- β 1 между периодами 3 месяца – 6 месяцев и 6 месяцев – 1 год. Стабилизация уровня TGF- β через 3 месяца после удаления зуба может указывать на купирование воспалительного процесса, завершение активной фазы заживления дефекта и переход к процессу регенерации тканей. Однако это не исключает возможности наличия скрытого или медленно протекающего воспаления, поэтому необходим анализ нескольких диагностических маркеров. Что касается VEGF-A, то его концентрация у основного числа пациентов достигает значений нормы к 6 месяцам ношения протеза. Сниженный уровень концентрации VEGF-A указывает на недостаточную васкуляризацию и замедление процессов заживления, что также может быть связано с хроническим воспалительным состоянием тканей протезного ложа. Отклонение от нормы уровней IL-8, IL-10, TGF- β 1 и VEGF-A после 3 месяцев протезирования может иметь прогностическое значение в оценке адаптации к протезу и эффективности ортопедического стоматологического лечения в целом.

Таким образом, наиболее информативными цитокинами для диагностики хронического воспалительного процесса слизистой оболочки протезного ложа являются IL-8, IL-10, TGF- β 1, VEGF-A.

Электромиографическое исследование позволило оценить процесс адаптации жевательных и височных мышц к замещающим протезам в период ортопедического стоматологического лечения. Сравнение электромиограмм правой и левой сторон помогло определить координацию мышц обеих сторон в соответствии с новыми окклюзионными взаимоотношениями. Полученные результаты дали возможность сравнить адаптацию мышечных тканей в

зависимости от вида замещающего протеза и объективно оценить качество проведенного лечения.

Миодинамический статус мышц в состоянии покоя через месяц после протезирования превышает допустимые нормы (25–30 мкВ) в исследуемых группах. Гипертонус жевательных и височных мышц может быть связан с функциональной перегрузкой за счет утраты костной структуры, снижением межальвеолярной высоты прикуса, травматизацией слизистой оболочки протезного ложа жестким базисом протеза [5, 61].

Через три месяца после протезирования максимальная амплитуда жевательных и височных мышц в состоянии покоя в группе с мягкой компенсирующей подкладкой (группа D) приблизилась к нормальным значениям. Результаты не имели статистически значимых отличий от контрольной группы E. Миодинамический статус в группах B и C приблизился к норме через 6 месяцев после протезирования. Через год после протезирования только результаты группы A статистически значимо отличались от данных контрольной группы E, что может быть связано с выбранной конструкцией замещающего протеза и объемом приобретенного дефекта.

Результаты исследования мышц при максимальном смыкании зубов продемонстрировали постепенный рост значений амплитуды биоэлектрической активности на стороне дефекта. Через 1 месяц после протезирования было обнаружено асимметричное распределение показателей биоэлектрической активности исследуемых мышц. Наблюдалось начало перестройки координационных соотношений, и мышцы находились в процессе адаптации к новым окклюзионным взаимоотношениям после протезирования. Сравнивая значения показателей максимальной амплитуды в 3 и 6 месяцев в группах A и B и контрольной группе E, можно сделать вывод, что жевательные и височные мышцы еще не готовы к восприятию границ замещающего протеза. Прослеживается стабильное увеличение показателей максимальной амплитуды жевательных и височных мышц при максимальном сжатии через 3 месяца после протезирования в группе D в отличие от результатов группы C. Наблюдается прямая зависимость

степени восстановления координированной работы мышц от типа замещающего протеза и объема приобретенного дефекта. Наличие компенсирующей подкладки обеспечивает оптимальную фиксацию протеза за счет равномерного распределения жевательного давления на подлежащие ткани, способствуя быстрой адаптации пациентов к замещающему протезу. Сравнение полученных результатов пациентов контрольной группы E и групп C и D не выявило статистически достоверных различий максимальной амплитуды жевательных и височных мышц в покое и при сжатии через 6 месяцев после протезирования. Можно сделать вывод, что к 6 месяцам ношения протеза миодинамический статус пациентов в среднем приближен к нормальным значениям у пациентов после осложненного удаления зубов. Результаты наблюдений за пациентами в группах C и D через год свидетельствуют о координационной перестройке биоэлектрической активности и полной адаптации жевательных и височных мышц к ортопедическим конструкциям. В то же время в группах пациентов после резекции (группы A и B) полная адаптация к протезам за год ношения не была достигнута из-за продолжительного периода восстановления функций жевания, речи и формирования краев послеоперационного дефекта [43].

Анализ результатов ЛДФ позволил выявить ряд особенностей состояния микроциркуляции в мягких тканях протезного ложа в разные периоды ортопедического стоматологического лечения. На основании полученных данных мы проследили разноплановую динамику неоангиогенеза в области приобретенного дефекта после оперативного вмешательства по поводу онкологического заболевания средней зоны лица, которая характеризовалась иным течением раневого процесса в сравнении с пациентами после оперативного вмешательства по поводу осложненного удаления зубов [15]. А также проследили взаимосвязь между сроками восстановления параметров микроциркуляции тканей протезного ложа и наличием мягкой компенсирующей подкладки.

Статистический анализ показателей указывает, что восстановление кровотока и поддержание его динамичности происходит в среднем через 3 месяца после протезирования. В группе D, где использовалась мягкая компенсирующая

подкладка, показатели микрогемодинамики статистически значимо отличались от групп А и С и были приближены к норме через 1 месяц ношения протеза. Показатели микрогемодинамики в группах А и В превышали нормальные значения и статистически значимо отличались от значений контрольной группы Е через 6 месяцев. Это указывает на наличие застойных явлений и коррелирует с объемом и сложным строением приобретенного дефекта. Тем не менее нельзя однозначно утверждать о завершении формирования зрелой сосудистой сети и полном восстановлении без использования дополнительных контрольных маркеров воспаления.

Анализ окклюзионных контактов выявил адаптацию слизистой протезного ложа к функциональной нагрузке через 6 месяцев после протезирования. В результате степень давления на окклюзионные контакты стала более равномерной. Это позволило пациенту принимать более жесткую пищу и жевать на стороне дефекта так же, как и на здоровой стороне, о чем свидетельствуют более плотные окклюзионные контакты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный взгляд в вопросе ортопедического стоматологического лечения сводится к тому, что успех лечения тесно связан с состоянием местного иммунологического статуса пациента. Оценка иммунологических показателей ротовой жидкости на этапах ортопедического стоматологического лечения может стать важным критерием оценки качества проводимого лечения, служить одним из методов профилактики ошибок и послеоперационных осложнений.

В связи с этим крайне важна разработка доступного диагностического способа, которая позволит анализировать местную иммунную реакцию в тканях протезного ложа.

Целью диссертационного исследования стало повышение эффективности ортопедического стоматологического лечения пациентов с послеоперационными дефектами челюстей путем выбора вида замещающего протеза в соответствии с морфофункциональным состоянием мягких тканей и с учетом параметров цитокинового профиля ротовой жидкости.

В ходе исследования были сформированы пять групп пациентов, проходивших обследование на клинической базе кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, в период 2022–2023 гг. В группу А вошли 3 пациента с приобретенным дефектом верхней челюсти после оперативного вмешательства по поводу онкологического заболевания средней зоны лица, которым был изготовлен акриловый obturating протез по традиционной методике. В группу В вошли 3 пациента с приобретенным дефектом верхней челюсти после оперативного вмешательства по поводу онкологического заболевания средней зоны лица, которым был изготовлен акриловый obturating протез с эластичной компенсирующей подкладкой (Патент РФ на изобретение № 2708224 С1 «Сложный челюстной obturating протез с

эластичной компенсирующей подкладкой» [47]) [8, 15]. В группу С вошли 20 пациентов с приобретенным дефектом челюсти после оперативного вмешательства по поводу осложненного удаления зубов, которым был изготовлен акриловый замещающий протез по традиционной методике. В группу D вошли 20 пациентов с приобретенным дефектом челюсти после оперативного вмешательства по поводу осложненного удаления зубов, которым был изготовлен акриловый замещающий протез с компенсирующей подкладкой горячей полимеризации из пропеновой кислоты. В контрольную группу E вошли 46 здоровых добровольцев, которые проходили клинический стоматологический осмотр в рамках диспансеризации, были сопоставимы по возрасту, полу с пациентами остальных групп.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие для участия в исследовании.

В рамках проведенного исследования были получены данные клинического обследования пациентов, иммуноферментный анализ цитокинов воспаления (IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, TGF- β 1, VEGF-A), данные лазерной доплеровской флоуметрии, электромиографии, анализа окклюзионных контактов и статистического анализа.

Научная работа продемонстрировала высокую эффективность ИФА ротовой жидкости в диагностике хронического воспаления слизистой протезного ложа.

Наиболее информативными цитокинами для диагностики хронического воспалительного процесса слизистой оболочки протезного ложа стали: IL-8, IL-10, TGF- β 1, VEGF-A. За норму содержания биомаркера IL-8 в слюне принимают значения $260,0 \pm 5,0$ пг/мл, IL-10 – $8,4 \pm 1,2$ пг/мл, TGF- β 1 – $49,3 \pm 7,2$ пг/мл, VEGF – $60,8 \pm 3,2$ пг/мл. Предложен способ диагностики хронического воспаления слизистой оболочки протезного ложа у пациентов с замещающими съемными протезами (Патент РФ на изобретение № 2830935 С1 «Способ диагностики хронического воспаления слизистой оболочки протезного ложа у пациентов с замещающими съемными протезами» [48]). Полученные статистические результаты анализа ротовой жидкости, электромиографии, лазерной доплеровской флоуметрии, анализа окклюзионных контактов в динамике

указывают на то, что срок от 3 месяцев после протезирования оптимален для диагностики хронического воспаления протезного ложа. Использование компенсирующей подкладка горячей полимеризации из пропеновой кислоты на базисе замещающего протеза компенсирует силу жевательного давления в области приобретенного дефекта. Это снижает риск травматизации слизистой оболочки краев дефекта и способствует скорейшей адаптации к протезу.

ВЫВОДЫ

1. Динамика морфофункционального состояния слизистой оболочки рта у пациентов после оперативных вмешательств в челюстно-лицевой области в период ортопедического лечения характеризуется нарастанием нарушения вазомоторной активности сосудов и снижением уровня перфузии тканей протезного ложа в зоне дефекта через 2 недели после операции, полный регресс которой наблюдается в сроки от 1 до 3 месяцев в зависимости от вида ортопедической конструкции и объема приобретенного дефекта. В группе D, где использовалась мягкая компенсирующая подкладка, через 1 месяц после протезирования показатели микрогемодинамики составили $19,63 \pm 1,78\%$ и статистически значимо не отличались от результатов контрольной группы E – $20,12 \pm 1,80\%$ при $p < 0,05$. Показатели в группе B, с компенсирующей подкладкой, через 1 месяц составили $17,67 \pm 0,58\%$ и достоверно отличались от результатов группы A – $15,26 \pm 0,44\%$ при $p < 0,05$. Однако при сравнении результатов микрогемодинамики в группах B и D наблюдалась статистически значимая разница ($p < 0,05$), которая зависела от объема приобретенного дефекта.

2. Установлено, что динамика биоэлектрической активности жевательных и височных мышц в процессе ортопедического стоматологического лечения меняется в зависимости от вида замещающего протеза и объема приобретенного дефекта. Результаты в группы D, где использовалась мягкая компенсирующая подкладка, на протяжении всего периода исследования были ближе к значениям нормы по сравнению с другими группами. В частности, через 3 месяца максимальная амплитуда височных мышц при сжатии в группе D была на $3,62\%$ ниже по сравнению с контрольной группой E, тогда как в группе C этот показатель оказался ниже на $7,05\%$. В жевательных мышцах в состоянии покоя максимальная амплитуда в группе D была на $6,71\%$ выше значений контрольной группы E, в то время как в группе C различия составили $12,59\%$.

3. Динамика показателей IL-8, IL-10, TGF- β 1 и VEGF-A в группах свидетельствует о значении выбранного вида протеза. Результаты в группе D, где использовалась мягкая компенсирующая подкладка, минимально отличались от результатов контрольной группы E уже через 3 месяца ношения протеза. Значения показателя IL-8 отличались от контроля в среднем на 0,31%, тогда как в группе C, без подкладки, – на 8,55%. Показатель IL-10 в среднем на 7,21% отличался от контроля в группе D, а в группе C – на 23,21%. Уровень цитокина TGF- β 1 в группе D в среднем на 7,68% превышал значение контрольной группы E, а в группе C – на 23,19%. Средний показатель VEGF-A в группе D отличался от контроля на 15,11%, в то время как в группе C – на 27,03%. Эти результаты указывают на более стабильный процесс восстановления в группе D по сравнению с пациентами, использующими традиционные акриловые протезы, несмотря на идентичные объемы утраченных тканей и сроки ношения протеза.

4. Преимущества применения протезов с компенсирующей подкладкой подтверждаются динамикой восстановления всех показателей цитокинового профиля ротовой жидкости у пациентов группы D, которые достигли уровней контрольной группы E к третьему месяцу использования замещающих протезов.

5. Проведенная клиническая апробация предложенного способа диагностики хронического воспаления слизистой оболочки протезного ложа продемонстрировала его эффективность и надежность для пациентов, использующих различные виды съемных протезов. Результаты исследования подтверждают возможность применения данного подхода в клинической практике для своевременного выявления и коррекции воспалительных процессов, что способствует улучшению качества жизни пациентов и повышению эффективности ортопедического стоматологического лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Выработаны практические рекомендации для врачей стоматологов-ортопедов по использованию динамики значений предлагаемого цитокинового профиля.

1. Необходимо проведение регулярных диспансерных осмотров в сроки 2 недели, 1, 3, 6 месяцев и 1 год ортопедического стоматологического лечения в целях повышения эффективности диспансерного наблюдения за лицами, пользующимися замещающими протезами различных конструкций.

2. При наличии возможности определение концентрации профиля цитокинов (IL-8, IL-10, TGF- β 1, VEGF-A) в ротовой жидкости в период 3 и более месяца после протезирования для объективной оценки наличия воспаления тканей протезного ложа. Сбор биоматериала осуществляется в утренние часы. За 12 часов исключается прием алкоголя. Непосредственно перед сбором необходимо удалить зубные протезы. Собирать ротовую жидкость следует в одноразовые сухие стаканчики, без стимуляции, методом сплевывания, в количестве 5 мл. Далее распределить ротовую жидкость по 4 мерным полипропиленовым пробиркам с помощью пипетки Пастера. Транспортировка материала до лаборатории осуществляется в специальном термоконтейнере с охлаждающими элементами (при температуре $+2 \pm 4$ °C) в течение 6 часов, а замораживание – в течение 12 часов после получения образца.

3. Рекомендуются при реконструировании съемного замещающего протеза использовать эластичную подкладку горячей полимеризации из пропеновой кислоты у пациентов с наличием приобретенного дефекта челюсти после оперативных вмешательств по поводу резекции челюсти и осложненного удаления зубов.

4. В случае выявления хронического воспаления целесообразно провести коррекцию протеза путем избирательного пришлифовывания протеза, перебазировки или замены протеза на новый строго по показаниям.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертации заключаются в предложении модификаций алгоритма комплексной диагностики тканей протезного ложа с включением количественного анализа цитокинов для объективной оценки наличия хронического воспаления. В научном плане представляется возможность дальнейшего научного исследования патогенетической роли и прогностической значимости других иммунологических и биохимических показателей для неинвазивной диагностики воспаления в процессе ортопедического стоматологического лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВМ – височная мышца

ЖМ – жевательная мышца

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

М – показатель микроциркуляции

мкВ – микровольт

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЭМГ – электромиография

ECM – extracellular matrix (внеклеточный матрикс)

EGF – epidermal growth factor (эпидермальный фактор роста)

ELISPOT – enzyme-linked immunospot (элиспот)

FGFs – fibroblast growth factors (факторы роста фибробластов)

HNCS – head and neck cancers (рак головы и шеи)

IFN- γ – interferon gamma (интерферон гамма)

IgE – immunoglobulin E (иммуноглобулин E)

IGF – insulin-like growth factor (инсулиноподобный фактор роста)

IgG – immunoglobulin G (иммуноглобулин G)

IL – interleukin (интерлейкин)

IL-10 – interleukin – 10 (интерлейкин – 10)

IL-1 β – interleukin – 1 beta (интерлейкин – 1 бета)

IL-4 – interleukin – 4 (интерлейкин – 4)

IL-6 – interleukin – 6 (интерлейкин – 6)

IL-8 – interleukin – 8 (интерлейкин – 8)

K v – коэффициент вариации

MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1)

MMP – matrix metalloproteinases (матриксная металлопротеиназа)

NLRC4 – leucine-rich repeat-containing receptors (инфламмосома)

NT-pro BNP – n-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический гормон)

OAZ-1 – ornithine decarboxylase antizyme – 1 (антизим-1)

OPG – osteoprotegerin (остеопротегерин)

OSCC – oral squamous cell carcinoma (плоскоклеточный рак полости рта)

p – уровень значимости

PDGFs – platelet-derived growth factor (димерный фактор роста)

PD-L1 – programmed cell death-1 (лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1)

PD-L2 – programmed cell death-2 (лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 2)

PGE2 – prostaglandin E2 (простагландин E2)

RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (активатор рецептора ядерного фактора каппа-B-лиганда)

SAT – spermidine acetyltransferase (спермидин)

TGF- β 1 – transforming growth factor – beta 1 (трансформирующий фактор роста – бета 1)

Th1 – type 1 helper (Т-хелпер первого типа)

Th17 – type 17 helper (Т-хелпер семнадцатого типа)

Th2 – type 2 helper (Т-хелпер второго типа)

TNF- α tumor necrosis factor alpha (фактор некроза опухоли альфа)

TORS – потенциал бокового смещения

VEGF-A – vascular endothelial growth factor – A (фактор роста эндотелия сосудов – А)

σ – среднеквадратичное отклонение амплитуды колебания кровотока

M1 – провоспалительные макрофаги

M2 – противовоспалительные макрофаги

РОС – показатель симметрии распределения мышечной активности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ изменений показателей гуморального иммунитета после стандартной терапии хронического генерализованного пародонтита у пациентов с сахарным диабетом II типа / Ю.Ю. Первов, А.А. Голицына, Ю.В. Югай [и др.]. – Текст : непосредственный // Проблемы стоматологии. – 2024. – Т. 20, № 2. – С. 105–113. – DOI 10.18481/2077-7566-2024-20-2-105-113. – EDN DMQMLA.

2. Электромиографическое исследование жевательных мышц в клинической стоматологии / А. М. Нестеров, М. И. Садыков, В. П. Тлустенко, В.П. Потапов., С.В. Винник, М.Р. Сагиров, А.М. Нестерова. – Текст : непосредственный // Учебное пособие. – Москва : Ай Пи Ар Медиа. – 2023. – С. 153. – ISBN 978-5-4497-2201-0. – EDN FLYFKI.

3. Анализ содержания цитокинов в жидкостях полости рта у пациентов с эссенциальной гипертензией и гингивитом в постковидном периоде / О.А. Радаева, Ю.А. Костина, Г.А. Солодовникова [и др.]. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 2. – С. 109. – DOI 10.17513/spno.31608. – EDN VZQUTK.

4. Анализ цитокинового статуса при травматических повреждениях нижней челюсти и их осложнениях / Е.В. Попова, М.Н. Тарасов, Е.А. Чагина, В.Е. Толмачев. – Текст : непосредственный // Цитокины и воспаление. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 55–57.

5. Ахмедов, С.Ю. Анализ нейромышечной координации после ортопедического лечения включенных дефектов зубных рядов / С.Ю. Ахмедов, А.К. Цаллагов, Т.Г. Исакова. – Текст : непосредственный // Российская стоматология. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 54–55.

6. Бельская, Л.В. Возможности применения слюны для диагностики онкологических заболеваний / Л.В. Бельская. – Текст : непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 6. – С. 333–336. – DOI 10.18821/0869-2084-2019-64-6-333-336. – EDN ZQMVIТ.

7. Бобровницкий, О. И. Обоснование применения метода низкоинтенсивной микроволновой терапии на хирургическом этапе внутрикостной дентальной имплантации : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.14 / Бобровницкий Олег Игоревич; Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Росмедтехнологий. – Москва, 2017. – 109 с.

8. Галкина, Е. С. Разработка метода трехмерной реконструкции мягких тканей полости рта после проведения костно-пластических вмешательств на челюстях при имплантологическом лечении : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.14 / Галкина Екатерина Сергеевна; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Нижний Новгород, 2022. – 286 с.

9. Гилязетдинов, Р.Л. Особенности ортопедического лечения пациентов с приобретенными дефектами верхней челюсти / Р.Л. Гилязетдинов, М.В. Воробьева, Т.В. Матыцина. – Текст : непосредственный // Евразийский союз ученых. – 2017. – № 10-1 (43).

10. Глухова, Н. В. Обоснование тактики и выбор способа ортодонтического лечения пациентов с дистальной окклюзией и протрузией резцов : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.7. / Глухова Надежда Вячеславовна; ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2022. – 129 с.

11. Гречихин, С.С. Оценка местного клеточного и гуморального иммунитета полости рта / С.С. Гречихин. – Текст : непосредственный // Региональный вестник. – 2020. – № 4 (43). – С. 21–23. – EDN DZXDYP.

12. Гуйтер, О.С. Актуальность разработки доступной неинвазивной тест-системы для диагностики стадии хронического воспаления у больных с приобретенными дефектами челюстей / О.С. Гуйтер, К.П. Инжуватова. – Текст : непосредственный // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого

специалиста: сборник докладов VIII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов / под ред. Р.Е. Калинина, И.А. Сучкова ; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань, 2022. – 140 с.

13. Гуйтер, О.С. Актуальность разработки тест-системы для количественного определения маркеров воспаления в слюне методом иммуноферментного анализа на этапе ортопедической реабилитации / О.С. Гуйтер, К.П. Инжуватова. – Текст : непосредственный // Российская стоматология. – 2023. – Т. 16, № 4. – С. 8–12. – DOI 10.17116/rosstomat2023160418. – EDN WVVBDY.

14. Гуйтер, О.С. Оптимизация послеоперационного протокола и диагностики воспалительных осложнений постэкстракционных ран на этапах ортопедического лечения / О.С. Гуйтер, А.А. Олейников, К.П. Инжуватова // Стоматология. – 2023. – Т. 102. – № 1. – С. 35–40. – doi: 10.17116/stomat202310201135.

15. Гуйтер, О. С. Роль окклюзионной терапии в комплексном лечении пациентов с обширными приобретенными дефектами верхней челюсти после оперативных вмешательств по поводу онкологических заболеваний назофарингеальной зоны / О. С. Гуйтер, О. А. Тетерин // Наукосфера. – 2023. – № 11-1. – С. 16-20. – DOI 10.5281/zenodo.10118909.

16. Давыдов, Б.Н. Влияние «плавающего» obturatora на слизистую оболочку протезного ложа / Б.Н. Давыдов, В.А. Соловьев. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 1975. – № 2. – С. 57–59.

17. Динамика показателей цитокинового профиля при экспериментальном пародонтите / А.Н. Захватов, Д.А. Хайдар, Т.В. Тарасова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Биомедицина и социология. – 2022. – Т. 7, № 3. – С. 43–47. – DOI 10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-3-43-47. – EDN RCTWGI.

18. Ермольев, С.Н. Оценка состояния микроциркуляции и оксигенации тканей пародонта при гингивите у детей подросткового возраста / С.Н. Ермольев, Л.П. Кисельникова, Г.И. Кузнецова. – Текст : непосредственный // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 3 (58). – С. 18–21.

19. Жидовинов, А.В. Ретроспективный анализ статистических данных заболеваемости злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой локализации / А.В. Жидовинов, Д.В. Михальченко. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?Id = 25731> (дата обращения: 08.08.2024).

20. Изменения мукозального иммунитета полости рта при утрате зубов у больных с заболеваниями пародонта / М.Е. Малышев, К.А. Керимханов, А.К. Иорданишвили [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 7–16. – DOI 10.46235/1028-7221-1151-CIM. – EDN GCIRWH.

21. Изменения уровня цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10 при стоматологическом ортопедическом несъемном протезировании / Р.Ю. Первов, Ю.Ю. Первов, В.Е. Красников [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский иммунологический журнал. – 2024. – Т. 27, № 3. – С. 673–682. – DOI 10.46235/1028-7221-16776-CIT. – EDN BNQJGR.

22. Инжуватова, К.П. Анализ взаимосвязи количественных показателей различных цитокинов в ротовой жидкости и местного воспалительного процесса на этапе ортопедической реабилитации пациентов с послеоперационными дефектами челюстей / К.П. Инжуватова, О.С. Гуйтер. – Текст : непосредственный // Head and Neck / Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 68-74. – DOI 10.25792/HN.2022.10.4.68-74. – EDN LFSOFE.

23. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский, Н.В. Семенов, Е.В. Гузовская. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 115, № 8. – С. 5–7.

24. Информативность количественной оценки иммунорегуляторных медиаторов кревикулярной жидкости в прогнозировании характера течения воспалительных заболеваний пародонта / О.В. Еремин, Л.Ю. Островская, Н.Б.

Захарова [и др.]. – Текст : непосредственный // Пародонтология. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 209–216. – DOI 10.33925/1683-3759-2022-27-3-209-216. – EDN HUIXQQ.

25. Исследование маркеров слюны при воспалительных заболеваниях пародонта / О.О. Янушевич, Н.Р. Еварницкая, С.Н. Ермольев, Р.А. Айвазова. – Текст : непосредственный // Российская стоматология. – 2023. – Т. 16, № 2. – 46–50. – <https://doi.org/10.17116/rosstomat20231602146>.

26. Исследование сигнальных молекул в слюне: перспективы применения для диагностики инфаркта миокарда и темпа старения людей разного возраста / Г.Б. Сараев, Е.С. Миронова, Н.С. Линькова [и др.]. – Текст : непосредственный // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 3. – С. 364–369.

27. Калиновский, С. И. Клинико-лабораторное обоснование адаптации к ортопедическим стоматологическим конструкциям пациентов с множественной вторичной адентией с помощью коррекции объёма и скорости воздушных потоков полости рта : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.7 / Калиновский Сергей Игоревич ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Рязань, 2024. – 147 с.

28. Канноева, М. В. Комплексная подготовка пациентов к дентальной имплантации : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.7. / Канноева Мария Владимировна; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2022. – 230 с.

29. Климентова, Э. А. Комплексная оценка маркеров апоптоза, пролиферации клеток и эндотелиальной дисфункции и способ их коррекции у пациентов с атеросклерозом периферических артерий : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук : 3.1.15. / Климентова Эмма Анатольевна; ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Рязань, 2022. – 48 с.

30. Клинико-иммунологическая результативность нехирургического лечения хронического пародонтита / С.Н. Гонтарев, И.С. Гонтарева, А.В. Цимбалистов [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая стоматология. –

2023. – Т. 26, № 1. – С. 84–90. – DOI 10.37988/1811-153X_2023_1_84. – EDN ALVYGO.

31. Композиция химических элементов в ротовой жидкости / В.Н. Шабалин, С.Н. Разумова, Д.С. Уварова [и др.]. – Текст : непосредственный // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 39–42. – EDN TOODVX.

32. Коняева, А.Д. Морфофункциональные изменения сосудов микроциркуляторного русла в слизистой оболочке полости рта в ходе заживления раневого дефекта при использовании полимерной мембраны / А.Д. Коняева, Е.Ю. Варакута, А.Е. Лейман. – Текст : непосредственный // Биомедицина. – 2021. – Т. 17, № 4. – С. 57–67. – <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-4-57-67>.

33. Копецкий, И.С. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматических заболеваний / И.С. Копецкий, Л.В. Побожьева, Ю.В. Шевелюк. – Текст : непосредственный // Лечебное дело. – 2019. – № 2. – С. 7–12. – DOI 10.24411/2071-5315-2019-12106. – EDN GMVTWU.

34. Крылова, Д. С. Сравнительный анализ эффективности применения различных методов увеличения толщины мягких тканей при проведении дентальной имплантации во фронтальном отделе верхней челюсти : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.7. / Крылова Дарья Андреевна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 156 с.

35. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови : методич. пособие / В.И. Козлов, Г.А. Азизов, О.А. Гурова, Ф.Б. Литвин. – Москва : РУДН, 2012. – 32 с. – Текст : непосредственный.

36. Литвинова, Е. Н. Сравнительный анализ лазерной и ультразвуковой доплерографии в оценке тканевого кровотока при заболеваниях пародонта : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.14 / Литвинова Елена Николаевна; ФГУ "Центральный научно-исследовательский институт стоматологии". – Москва, 2010. – 109 с.

37. Ломова, А.С. Лактоферрин ротовой жидкости как маркер активности кариеса зубов у беременных женщин / А.С. Ломова, В.А. Проходная, И.М. Быков. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – № 3. – С. 431–434.

38. Мельник, К. Н. Физиологические аспекты адаптации иммунной системы при различном питьевом поведении : диссертация ... кандидата медицинских наук : 03.03.01 / Мельник Кристина Николаевна; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Самара, 2020. – 183 с.

39. Минашкина, А. А. Обоснование сроков пользования съемными зубными протезами при частичном отсутствии зубов / А. А. Минашкина, Н. А. Цаликова, Л. В. Дубова // Dental Forum. – 2021. – № 1(80). – С. 18-22.

40. Минашкина, А. А. Отдаленные результаты лечения съемными зубными протезами при частичном отсутствии зубов : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.7. / Минашкина Алла Александровна; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2021. – 103 с.

41. Могильная, Г.М. Особенности заживления термической раны в условиях стимуляции неоколлагеногенеза: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование / Г.М. Могильная, Е.В. Фомичева, К.И. Мелконян. – Текст : непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2022. – Т. 29, № 6. – С. 53–66. – DOI 10.25207/1608-6228-2022-29-6-53-66. – EDN VETYSO.

42. Наумова, В. Н. Междисциплинарное взаимодействие в профилактике, выявлении и лечении социально значимых соматических и основных стоматологических заболеваний : диссертация ... доктора медицинских наук : 3.1.7. / Наумова Виктория Николаевна; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». – Санкт-Петербург, 2022. – 681 с.

43. Нуриева, Н.С. Оценка адаптации к obtурирующим протезам верхней челюсти по данным электронной аксиографии и конусно-лучевой компьютерной томографии / Н.С. Нуриева, Е.А. Воронина, А.В. Делец. – Текст : непосредственный // Стоматология. – 2022. – Т. 101, № 2. – С. 47-51. – DOI 10.17116/stomat202210102147. – EDN DTDEZL.

44. Оценка подвижности зубов у пациентов пожилого и старческого возраста с различным типом дефектов зубных рядов / А.Е. Дорофеев, А.В. Севбитов, А.С. Утюж [и др.]. – Текст : непосредственный // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 2. – С. 96–103. – DOI 10.17816/pmj41296-103. – EDN SMUJYJ.

45. Оценка цитокинового спектра местного иммунитета при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта / И.Д. Ушницкий, Е.Б. Загородняя, М.Б. Сувырина [и др.]. – Текст : непосредственный // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2023. – № 86. – С. 36–38. – EDN AQUBNA.

46. Оценка цитокинового статуса у пациентов с альвеолитом / И.В. Чайковская, Е.Б. Деньгина, Е.В. Комаревская [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая стоматология. – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 166-170. – DOI 10.37988/1811-153X_2024_4_166. – EDN ХВРТBS.

47. Патент № 2708224 С1 Российская Федерация, МПК А61В 13/00 (2006.01). Сложный челюстной obtурирующий протез с эластичной компенсирующей подкладкой : № 2019107302 : заявлено 14.03.2019 : опубликовано 04.12.2019 / Гуйтер О.С., Митин Н.Е., Степанова Е.П. ; заявитель Рязанский ГМУ. – 13 с. – Текст : непосредственный.

48. Патент № 2830935 С1 Российская Федерация. Способ диагностики хронического воспаления слизистой оболочки протезного ложа у пациентов с замещающими съемными протезами : № 2024112585 : заявлено 08.05.2024 : опубликовано 26.11.2024 / Гуйтер О.С., Шулькин А.В., Инжуватова К.П. ; заявитель Рязанский ГМУ. – Текст : непосредственный.

49. Патологическая физиология : учебник / А.Д. Адо, М.А. Адо, В.И. Пыцкий [и др.]. – Москва : Триада-Х, 2000. – 574 с. – Текст : непосредственный.

50. Побожьева, Л.В. Роль биопленки в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта и способы ее устранения / Л.В. Побожьева, И.С. Копецкий. – Текст : непосредственный // Лечебное дело. – 2012. – № 2. – С. 9–13. – EDN PCNUTF.

51. Прогностическое значение иммуноглобулинов и цитокинов ротовой жидкости у пациентов с хроническими деструктивными процессами челюсти / Г.А. Хацкевич, П.Н. Назаров, Т.Л. Онохова, М.Я. Левин. – Текст : непосредственный // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 40–44.

52. Реализация прогностической стратегии в диагностике воспалительных заболеваний пародонта / О.В. Еремин, Л.Ю. Островская, Н.Б. Захарова [и др.]. – Текст : непосредственный // Пародонтология. – 2024. – Т. 29, № 2. – С. 151–157. – DOI 10.33925/1683-3759-2024-853. – EDN MWCYMX.

53. Роль цитокинов, хемокинов и факторов роста в заживлении лунок удаленных зубов / Н.Л. Ерокина, А.В. Лепилин, А.Ю. Миронов [и др.]. – Текст : непосредственный // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 58–63. – DOI 10.33925/1683-3759-2021-26-1-58-63. – EDN XWTMAN.

54. Романенко, И.Г. Динамика цитокинового профиля у онкобольных с химио-лучевым оральным мукозитом в процессе лечения / И.Г. Романенко, К.А. Аракелян, Е.Ю. Зяблицкая. – Текст : непосредственный // Проблемы стоматологии. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 50–56. – DOI 10.18481/2077-7566-20-17-2-50-56. – EDN IPXEFG.

55. Саблина, С.Н. Цитокиновый статус пациентов с хроническим пародонтитом, ассоциации и корреляции / С.Н. Саблина. – Текст : непосредственный // Проблемы стоматологии. – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 73–79. – DOI 10.18481/2077-7566-2023-19-2-73-79. – EDN GAMYVZ.

56. Саливадиагностика как метод определения иммунологической адаптации к учебному стрессу в условиях различного питьевого поведения / К. Н. Мельник, Г. М. Баишева, Ф. Н. Гильмиярова, Т. А. Алпатова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 6. – С. 353–357. – DOI 10.18821/0869-2084-2018-63-6-353-357.

57. Совершенствование неинвазивных методов диагностики предраковых и злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта на приеме у стоматолога / М. А. Постников, А. Г. Габриелян, Д.А. Трунин [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2021. – № 1. – С. 71–77. – DOI 10.24075/vrgmu.2021.005. – EDN КМСААД.

58. Содержание васкулоэндотелиального фактора роста в слюне и сыворотке крови больных пародонтитом // Д.Ю. Соснин, О.С. Гилева, Е.Ю. Сивак [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 11. – С. 663–668. – DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/m69-2084-2019-64-11-663-668>.

59. Состояние гемодинамики предстательной железы у больных с миофасциальным болевым синдромом / В. Н. Крупин, А. В. Крупин, А. Н. Белова, Н. А. Нашивочникова // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 39–43. – DOI 10.17816/uroved7439-43.

60. Состояние секреторного иммунитета полости рта у больных с Candida-ассоциированным протезным стоматитом / М.Е. Малышев, А.К. Иорданишвили, П.А. Мушегян [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 577–584. – DOI 10.15789/1563-0625-SIS-2230. – EDN ІВQEJВ.

61. Сравнительная оценка качества функциональности съемных зубных и имплантационных протезов по данным электромиографии / В.Н. Трезубов, Р.А. Розов, А.И. Лупашко, Е.А. Рубежова. – Текст : непосредственный // Инженерный вестник Дона. – 2018. – № 1 (48).

62. Стоматологический статус пациентов с плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области / А.М. Аванесов, Е.Н. Гвоздикова, Д.А. Хайдар [и др.]. – Текст : непосредственный // Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т. 6, № 4. – С. 109–115. – DOI 10.17709/2409-2231-2019-6-4-11. – EDN JHYJUE.

63. Стяжкин, Н. В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению пациентов с зубочелюстными аномалиями и функциональными нарушениями височно-нижнечелюстного сустава : диссертация ... кандидата медицинских наук :

3.1.7. / Стяжкин Николай Владимирович; Уральский государственный медицинский университет. – Екатеринбург, 2023. – 158 с.

64. Сульtimiова, Т. Б. Усовершенствование лечебно-диагностического алгоритма ведения пациентов с сиаладенозами при патологии щитовидной железы : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.7. / Сульtimiова Туяна Баторовна; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2022. – 127 с.

65. Функциональная диагностика жевательной мускулатуры в комплексной реабилитации пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной области / В.Н. Николенко, Е.В. Кочурова, Н.В. Лапина [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – Т. 16, № 4. – С. 395–398. – DOI 10.14300/mnnc.2021.16094. – EDN JFFFQH.

66. Цитокиновый профиль слюны – основной показатель воспаления в полости рта / Н.А. Гусейнов, Э.В. Ким, К.В. Хроменкова [и др.]. – Текст : непосредственный // Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. – № 9 (147). – DOI 10.60797/IRJ.2024.147.56. – EDN WCELRY.

67. Шлегель, Ю.В. Онкологическая настороженность в стоматологической практике : методические рекомендации / Ю.В. Шлегель, Т.В. Домнич, Д.И. Тазин. – Томск : Изд-во СибГМУ, 2016. – 12 с. – Текст : непосредственный.

68. Шурыгин, К.Н. Проблемы адаптации пациентов различных возрастных групп к съемным протезам / К.Н. Шурыгин, Р.С. Матвеев, Б.Н. Ханбиков. – Текст : непосредственный // Acta Medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 53-59. – DOI 10.47026/2413-4864-2023-2-53-59. – EDN VNUPQK.

69. Эффективность терапии воспалительной патологии пародонта у пациентов с различными неспецифическими адаптационными реакциями организма / В.В. Еричев, Т.В. Аксенова, Е.С. Овчаренко [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая стоматология. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 42–49. – DOI 10.37988/1811-153X_2021_4_42. – EDN RQZZGV.

70. Являются ли слюварные цитокины семейства ИЛ-1 биомаркерами хронического пародонтита? / В.В. Базарный, Л.Г. Полушина, Е.А. Семенцова [и др.]. – Текст : непосредственный // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 18–22. – DOI 10.18481/2077-7566-2020-16-3-18-22. – EDN XGKUTY.

71. A review of T helper 17 cell-related cytokines in serum and saliva in periodontitis / N. Medara, J.C. Lenzo, K.A. Walsh [et al.]. – Text : visual // Cytokine. – 2021. – № 138. – 155340. – doi:10.1016/j.cyto.2020.155340.

72. A chromatin-regulated biphasic circuit coordinates IL-1 β -mediated inflammation / E.T. Fok, S.J.C.F.M. Moorlag, Y. Negishi [et al.]. – Text : visual // Nature genetics. – 2024. – Vol. 56, № 1. – P. 85–99. – <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01598-2>.

73. Absence of exogenous interleukin-4-induced apoptosis of gingival macrophages may contribute to chronic inflammation in periodontal diseases / M. Yamamoto, K. Kawabata, K. Fujihashi [et al.]. – Text : visual // The American journal of pathology. – 1996. – Vol. 148, № 1. – P. 331–339.

74. Akhurst, R.J. Targeting the TGF β signalling pathway in disease / R. J. Akhurst, A. Hata. – Text : visual // Nature reviews. Drug discovery. – 2012. – Vol. 11, № 10. – P. 790–811. – <https://doi.org/10.1038/nrd3810>.

75. Almehmadi, A.H. Biomarkers of alveolar bone resorption in gingival crevicular fluid: A systematic review / A.H. Almehmadi, F. Alghamdi. – Text : visual // Archives of oral biology. – 2018. – № 93. – P. 12-21. – doi:10.1016/j.archoralbio.2018.05.004.

76. Amler, M.H. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds / M.H. Amler. – Text : visual // Oral surgery, oral medicine, and oral pathology. – 1969. – Vol. 27, № 3. – P. 309–318. – [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(69\)90357-0](https://doi.org/10.1016/0030-4220(69)90357-0).

77. Anderson, N.L. Proteome and proteomics: new technologies, new concepts, and new words / N.L. Anderson, N.G. Anderson. – Text : visual // Electrophoresis. – 1998. – № 19. – P. 1853–1861. – <https://doi.org/10.1002/elps.1150191103>.

78. Anitua, E. Bilateral sinus elevation evaluating plasma rich in growth factors technology: a report of five cases / E. Anitua, R. Prado, G. Orive. – Text : visual // Clinical

implant dentistry and related research. – 2012. – Vol. 14, № 1. – P. 51–60. – <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2009.00233.x>.

79. Araújo, M.G. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog / M.G. Araújo, J. Lindhe. – Text : visual // *Journal of clinical periodontology*. – 2005. – Vol. 32, № 2. – P. 212–218. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x>.

80. Associations between saliva and plasma cytokines in cognitively normal, older adults / G.M. Parkin, S. Kim, A. Mikhail [et al.]. – Text : visual // *Aging clinical and experimental research*. – 2023. – Vol. 35, № 1. – P. 117–126. – doi: 10.1007/s40520-022-02292-9.

81. Baggiolini, M. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine / M. Baggiolini, I. Clark-Lewis. – Text : visual // *FEBS Letters*. – 1992. – № 307. – P. 97–101. – doi: 10.1016/0014-5793(92)80909-Z.

82. Ben-Sasson, S.Z. IL-1 acts directly on CD4 T cells to enhance their antigen-driven expansion and differentiation / S.Z. Ben-Sasson, J. Hu-Li, J. Quiel. – Text : visual // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – Vol. 106, № 17. – P. 7119–7124. – <https://doi.org/10.1073/pnas.0902745106>.

83. Best practice recommendations for the measurement and interpretation of salivary proinflammatory cytokines in biobehavioral research / J.L. Riis, H. Ahmadi, K.R. Hamilton [et al.]. – Text : visual // *Brain, behavior, and immunity*. – 2021. – № 91. – P. 105–116. – doi:10.1016/j.bbi.2020.09.009.

84. Blauvelt, A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis / A. Blauvelt, A. Chiricozzi. – Text : visual // *Clinical reviews in allergy & immunology*. – 2018. – Vol. 55, № 3. – P. 379–390. – <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8702-3>.

85. Boniakowski, A.E. Murine macrophage chemokine receptor CCR2 plays a crucial role in macrophage recruitment and regulated inflammation in wound healing / A.E. Boniakowski, A.S. Kimball, A. Joshi. – Text : visual // *European journal of immunology*. – 2018. – Vol. 48, № 9. – P. 1445–1455. – <https://doi.org/10.1002/eji.201747400>.

86. Budatha, M. Fibronectin-Mediated Inflammatory Signaling Through Integrin $\alpha 5$ in Vascular Remodeling / M. Budatha, J. Zhang, M.A. Schwartz. – Text : visual // Journal of the American Heart Association. – 2021. – Vol. 10, № 17. – e021160. – <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021160>.

87. Characterization of Oral Squamous Cell Carcinoma Associated Inflammation: A Pilot Study / C. Laliberté, N. Ng, D. Eymael [et al.]. – Text : visual // Frontiers in oral health. – 2021. – № 2. – 740469. – doi:10.3389/froh.2021.740469.

88. Chemokine-Induced Macrophage Polarization in Inflammatory Conditions / P. Ruytinx, P. Proost, J. Van Damme, S. Struyf. – Text : visual // Frontiers in immunology. – 2018. – № 9. – 1930. – doi:10.3389/fimmu.2018.01930.

89. Chemokines and cytokines profile in whole saliva of patients with periodontitis / D. Kawamoto, P.P.L. Amado, E. Albuquerque-Souza [et al.]. – Text : visual // Cytokine. – 2020. – № 135. – 155197. – doi:10.1016/j.cyto.2020.155197.

90. Circulating blood levels of IL-6, IFN- γ , and IL-10 as potential diagnostic biomarkers in gastric cancer: a controlled study / N. Sánchez-Zauco, J. Torres, A. Gómez [et al.]. – Text : visual // BMC Cancer. – 2017. – Vol. 17, № 1. – 384. – doi:10.1186/s12885-017-3310-9.

91. Clinical associations between acetylcholine levels and cholinesterase activity in saliva and gingival crevicular fluid and periodontal diseases / D.A. Apatzidou, A. Iskas, A. Konstantinidis [et al.]. – Text : visual // Journal of clinical periodontology. – 2018. – Vol. 45, № 10. – P. 1173–1183. – <https://doi.org/10.1111/jcpe.12989>.

92. Complex treatment and prosthetic rehabilitation of an acquired maxillofacial defect with tumor invasion: Brief report / L. Jiajing, E. V. Kochurova, D. M. Belousov [et al.]. – Text : visual // Current Pharmaceutical Design. – 2021. – Vol. 27, No. 31. – P. 3413-3421. – DOI 10.2174/1381612827666210224141559. – EDN KACJVU.

93. Conditional depletion of macrophages ameliorates cholestatic liver injury and fibrosis via lncRNA-H19 / X. Tian, Y. Wang, Y. Lu [et al.]. – Text : visual // Cell death & disease. – 2021. – Vol. 12, № 7. – 646. – doi:10.1038/s41419-021-03931-1.

94. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles / Y.-C.G. Liu, U.H. Lerner, Y.-T.A. Teng [et al.]. – Text : visual // Periodontology

2000. – 2010. – Vol. 52, № 1. – P. 163-206. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00321.x>.

95. Cytokines in saliva as biomarkers of oral and systemic oncological or infectious diseases: a systematic review / T. Diesch, C. Filippi, N. Fritschi [et al.]. – Text : visual // *Cytokine*. – 2021. – № 143. – 155506. – doi:10.1016/j.cyto.2021.155506.

96. Davies, J.E. Understanding peri-implant endosseous healing / J.E. Davies. – Text : visual // *Journal of dental education*. – 2003. – № 67. – P. 932–949. – doi:10.1002/j.0022-0337.2003.67.8.tb03681.x.

97. Definitive maxillary obturator prosthesis : Timelines for fabrication and follow-up / Z.U. Ahmed, J. Flynn, E. Riedel [et al.]. – Text : visual // *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*. – 2020. – Vol. 40, № 3. – P. 315–319. – <https://doi.org/10.1111/scd.12471>.

98. Deng, Y. Molecular controls of lymphatic VEGFR3 signaling / Y. Deng, X. Zhang, M. Simons. – Text : visual // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2015. – Vol. 35, № 2. – P. 421-429. – doi:10.1161/ATVBAHA.114.304881.

99. Determination of cytokine protein levels in oral secretions in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancies / D.E. Citrin, Y.J. Hitchcock, E.J. Chung [et al.]. – Text : visual // *Radiation oncology (London, England)*. – 2012. – Vol. 7, № 64. – doi:10.1186/1748-717X-7-64.

100. Development of a Model to Predict Healing of Chronic Wounds Within 12 Weeks / S.K. Cho, S. Mattke, H. Gordon [et al.]. – Text : visual // *Advances in wound care*. – 2020. – Vol. 9, № 9. – 516–524. – <https://doi.org/10.1089/wound.2019.1091>.

101. Dichotomous role of TGF- β controls inducible regulatory T-cell fate in allergic airway disease through Smad3 and TGF- β -activated kinase 1 / A. Joetham, M. Schedel, F. Ning [et al.]. – Text : visual // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2020. – Vol. 145, № 3. – P. 933-946.e4. – doi:10.1016/j.jaci.2019.09.032.

102. Differential microRNA profile underlies the divergent healing responses in skin and oral mucosal wounds / A. Simões, L. Chen, Z. Chen [et al.]. – Text : visual // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – 7160. – doi:10.1038/s41598-019-43682-w.

103. Does negative pressure wound therapy with saline instillation improve wound healing compared to conventional negative pressure wound therapy? – A randomized controlled trial in patients with extremity ulcers / P. Giri, B. Krishnaraj, S. Sistla Chandra [et al.]. – Text : visual // *Annals of Medicine and Surgery*. – 2021. – Vol. 61, № 9. – P. 73–80. – DOI:10.1016/j.amsu.2020.12.015.

104. Effects of interleukin-1 beta on matrix metalloproteinase-3 levels in human periodontal ligament cells / H. Nakaya, T.W. Oates, A.M. Hoang [et al.]. – Text : visual // *Journal of periodontology*. – 1997. – Vol. 68, № 6. – P. 517–523. – <https://doi.org/10.1902/jop.1997.68.6.517>.

105. ELISA on saliva samples for the detection of anti-hydatid cyst antibodies / M. Benabid, Y. Galai, R. Noura [et al.]. – Text : visual // *Clinical laboratory*. – 2010. – Vol. 56, № 11-12. – P. 543–546.

106. Epidermal stem cells arise from the hair follicle after wounding / V. Levy, C. Lindon, Y. Zheng [et al.]. – Text : visual // *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. – 2007. – Vol. 21, № 7. – P. 1358–1366. – <https://doi.org/10.1096/fj.06-6926com>.

107. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis / Y. Zhang, Kang, N., Xue, F. [et al.]. – Text : visual // *BMC Oral Health*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 266. – <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01600-5>.

108. Extracellular matrix scaffolding in angiogenesis and capillary homeostasis / M. Marchand, C. Monnot, L. Muller, S. Germain. – Text : visual // *Seminars in cell & developmental biology*. – 2019. – № 89. – P. 147-156. – doi:10.1016/j.semcd.2018.08.007.

109. Farina, R. Wound healing of extraction sockets / R. Farina, L. Trombelli. – Text : visual // *Endodontic Topics*. – 2011. – № 25. – P. 16–43. – doi: 10.1111/etp.12016.

110. From individual to collective 3D cancer dissemination: roles of collagen concentration and TGF- β / J. Plou, Y. Juste-Lanas, V. Olivares [et al.]. – Text : visual // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – 12723. – doi: 10.1038/s41598-018-30683-4.

111. Gene expression dynamics during bone healing and osseointegration / Z. Lin, H.F. Rios, S.L. Volk [et al.]. – Text : visual // Journal of periodontology. – 2011. – Vol. 82, № 7. – P. 1007–1017. – doi: 10.1902/jop.2010.100577.

112. Ghallab, N.A. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence / N.A. Ghallab. – Text : visual // Archives of Oral Biology. – 2018. – № 87. – P. 115-124. – doi:10.1016/j.archoralbio.2017.12.022.

113. Goulet, C.R. TGF β Signaling in the Tumor Microenvironment / C.R. Goulet, F. Pouliot. – Text : visual // Advances in experimental medicine and biology. – 2021. – № 1270. – P. 89-105. – doi:10.1007/978-3-030-47189-7_6.

114. Graves, D.T. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction / D.T. Graves, D. Cochran. – Text : visual // Journal of periodontology. – 2003. – Vol. 74, № 3. – P. 391-401. – doi:10.1902/jop.2003.74.3.391.

115. Growth factors and cytokines in wound healing / S. Barrientos, O. Stojadinovic, M. S. Golinko [et al.]. – Text : visual // Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. – 2008. – Vol. 16, № 5. – P. 585–601. – <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>

116. Hajishengallis, G. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later / G. Hajishengallis, J.M. Korostoff. – Text : visual // Periodontology 2000. – 2017. – Vol. 75, № 1. – P. 116-151. – <https://doi.org/10.1111/prd.12181>.

117. Han, G. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments / G. Han, R. Ceilley. – Text : visual // Advances in therapy. – 2017. – Vol. 34, № 3. – P. 599-610. – doi:10.1007/s12325-017-0478-y.

118. Haug, S.P. Maxillofacial prosthetic management of the maxillary resection patient / S.P. Haug. – Text : visual // Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics of North America. – 2007. – T. 15, №. 1. – P. 51-68.

119. IgE re-programs alternatively-activated human macrophages towards pro-inflammatory anti-tumoural states / G. Pellizzari, C. Hoskin, S. Crescioli [et al.] . – Text : visual // EBioMedicine. – 2019. – № 43. – P. 67-81. – doi:10.1016/j.ebiom.2019.03.080.

120. IL-1 β favors osteoclastogenesis via supporting human periodontal ligament fibroblasts / V. Bloemen, T. Schoenmaker, T.J. de Vries, V. Everts. – Text : visual // Journal of cellular biochemistry. – 2011. – Vol. 112, № 7. – P. 1890–1897. – <https://doi.org/10.1002/jcb.23109>.

121. Immune complex detection in saliva samples: an innovative proposal for the diagnosis of human strongyloidiasis / L.R. Bosqui, A.L.R. Gonçalves, M.R.F. Gonçalves-Pires [et al.]. – Text : visual // Parasitology. – 2018. – Vol. 145, № 8. – P. 1090–1094. – <https://doi.org/10.1017/S0031182017002232>.

122. Immunological signatures in saliva of systemic lupus erythematosus patients: influence of periodontal condition / S.M.S. Mendonca, J.D. Correa, A.F. Souza [et al.]. – Text : visual // Clinical and experimental rheumatology. – 2018. – Vol. 37, № 2. – P. 208–214.

123. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing / K. Raziyeva, Y. Kim, Z. Zharkinbekov [et al.]. – Text : visual // Biomolecules. – 2021. – Vol. 11, № 5. – 700. – doi: 10.3390/biom11050700.

124. Implant-supported denture rehabilitation on a hemimandibulectomized patient: a case report / F. Carini, G. Gatti, V. Saggese [et al.]. – Text : visual // Annali di stomatologia. – 2012. – Vol. 3, № 2 Suppl. – P. 26–31.

125. Inflammation-related cytokines in oral lichen planus: an overview / R. Lu, J. Zhang, W. Sun [et al.]. – Text : visual // Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology. – 2015. – Vol. 44, № 1. – P. 1-14. – doi: 10.1111/jop.12142.

126. Intérêt du dosage de la théophylline salivaire par méthode immunoenzymatique [Value of the analysis of salivary theophylline with an immunoenzymatic method] / M. Heim, B. Bruguerolle, G. Bouvenot [et al.]. – Text : visual // Therapie. – 1980. – Vol. 35, № 2. – P. 251-253.

127. Interleukin-1 β induces human cementoblasts to support osteoclastogenesis / N.C. Huynh, V. Everts, P. Pavasant, R.S. Ampornaramveth. – Text : visual // International journal of oral science. – 2017. – Vol. 9, № 12. – e5. – <https://doi.org/10.1038/ijos.2017.45>.

128. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases / M. Akdis, A. Aab, C. Altunbulakli [et al.]. – Text : visual // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2016. – Vol. 138, № 4. – P. 984-1010. – doi:10.1016/j.jaci.2016.06.033.

129. Jabłońska-Trypuć, A. The Role of the Microbiome in Inflammation and Carcinogenesis / A. Jabłońska-Trypuć. – Text : visual // Frontiers in bioscience (Elite edition). – 2023. – Vol. 15, № 4. – P. 28. – doi: 10.31083/j.fbe1504028. PMID: 38163940.

130. Kany, S. Cytokines in Inflammatory Disease / S. Kany, J.T. Vollrath, B. Relja. – Text : visual // International journal of molecular sciences. – 2019. – Vol. 20, № 23. – 6008. – doi:10.3390/ijms20236008.

131. Komi, D.E.A. A Review of the Contribution of Mast Cells in Wound Healing: Involved Molecular and Cellular Mechanisms / D.E.A. Komi, K. Khomtchouk, P.L. Santa Maria. – Text : visual // Clinical reviews in allergy & immunology. – 2020. – Vol. 58, № 3. – P. 298–312. – <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08729-w>.

132. Li, N. Immune cells in liver regeneration / N. Li, J. Hua. – Text : visual // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 3628-3639. – doi:10.18632/oncotarget.12275.

133. Liew, P.X. The Neutrophil's Role During Health and Disease / P.X. Liew, P. Kubes. – Text : visual // Physiological reviews. – 2019. – Vol. 99, № 2. – P. 1223-1248. – doi:10.1152/physrev.00012.2018.

134. Local Concentrations of TGF- β 1 and IGF-1 Appear Determinant in Regulating Bone Regeneration in Human Postextraction Tooth Sockets / M.B. Asparuhova, D. Riedwyl, R. Aizawa [et al.] . – Text : visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 9. – 8239. – doi:10.3390/ijms24098239.

135. Macrophages are critical to the maintenance of IL-13-dependent lung inflammation and fibrosis / L.A. Borthwick, L. Barron, K.M. Hart [et al.]. – Text : visual //

Mucosal immunology. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 38–55. – <https://doi.org/10.1038/mi.2015.34>.

136. Mathieu, E. Evaluation du dosage du cortisol salivaire par une méthode immunoenzymatique [Determination of salivary cortisol levels by an immunoenzymatic method] / E. Mathieu, M.C. Varin, J. Marcais. – Text : visual // Annales de biologie clinique (Paris). – 1990. – Vol. 48, № 8. – P. 555.

137. Microbiota of complete removable dentures / S. N. Razumova, A. S. Brago, D. V. Serebrov [et al.]. – Text : visual // Russian Journal of Dentistry. – 2024. – Vol. 28, No. 6. – P. 569–576. – DOI 10.17816/dent634853. – EDN RNLNBG.

138. Modeling and remodeling of human extraction sockets / L. Trombelli, R. Farina, A. Marzola [et al.]. – Text : visual // Journal of clinical periodontology. – 2008. – Vol. 35, № 7. – P. 630–639. – doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01246.x.

139. Morphofunctional basis of the different types of angiogenesis and formation of postnatal angiogenesis-related secondary structures / L. Díaz-Flores, R. Gutiérrez, M.P. García-Suárez [et al.]. – Text : visual // Histology and histopathology. – 2017. – Vol. 32, № 12. – P. 1239–1279. – doi:10.14670/HH-11-923.

140. NADPH oxidase 4 is dispensable for skin myofibroblast differentiation and wound healing / A.M. Siedlar, T. Seredenina, A. Faivre [et al.]. – Text : visual // Redox biology. – 2023. – № 60. – 102609. – doi:10.1016/j.redox.2023.102609.

141. Nilotinib reduces muscle fibrosis in chronic muscle injury by promoting TNF-mediated apoptosis of fibro/adipogenic progenitors / D.R. Lemos, F. Babaeijandaghi, M. Low [et al.]. – Text : visual // Nature medicine. – 2015. – № 21. – P. 786–794. – <https://doi.org/10.1038/nm.3869>.

142. NT-proBNP в слюне и сыворотке крови в норме и при пародонтите / Д.Ю. Соснин, О.С. Гилева, Л.А. Мозговая [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – № 3. – С. 164–168.

143. Oral wound healing models and emerging regenerative therapies / A.I. Toma, J.M. Fuller, N.J. Willett, S.L. Goudy. – Text : visual // Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine. – 2021. – № 236. – P. 17–34. – doi: 10.1016/j.trsl.2021.06.003.

144. Palatal Obturator after Maxillectomy following Squamous Cell Carcinoma / K. Chebbi, K. Bouaziz, O. Tayari [et al.]. – Text : visual // Case reports in dentistry. – 2022. – 5545333. – <https://doi.org/10.1155/2022/5545333>.

145. Possible role for interleukins as biomarkers for mortality and recurrence in oral cancer / P.G. Arduino, E. Menegatti, N. Cappello [et al.]. – Text : visual // The International Journal of Biological Markers. – 2015. – № 30. – P. e262–e266. – doi: 10.5301/jbm.5000142.

146. Predictive capacity of IL-8 expression in head and neck squamous carcinoma patients treated with radiotherapy or chemoradiotherapy / X. León, J. García, N. Farré [et al.]. – Text : visual // Acta otorrinolaringologica espanola (Engl. Ed.). – 2021. – Vol. 72, № 6. – P. 337-343. – doi:10.1016/j.otoeng.2020.05.006.

147. Promoting tissue regeneration by modulating the immune system / Z. Julier, A.J. Park, P.S. Briquez, M.M. Martino. – Text : visual // Acta biomaterialia. – 2017. – № 53. – P. 13-28. – doi:10.1016/j.actbio.2017.01.056.

148. Prosthodontic Rehabilitation and Follow-Up Using Maxillary Complete Conventional Immediate Denture / C. Yeung, K.C.M. Leung, O.Y. Yu [et al.]. – Text : visual // Clinical, cosmetic and investigational dentistry. – 2020. – № 12. – P. 437-445. – doi:10.2147/CCIDE.S271304.

149. Regulatory T-Cells: Potential Regulator of Tissue Repair and Regeneration / J. Li, J. Tan, M.M. Martino, K.O. Lui. – Text : visual // Frontiers in immunology. – 2018. – № 9. – 585. – doi:10.3389/fimmu.2018.00585.

150. Remick, D.G. Interleukin-8 / D.G. Remick. – Text : visual // Critical care medicine. – 2005. – Vol. 33, № 12 Suppl. – S466–S467. – doi: 10.1097/01.ccm.0000186783.34908.18.

151. Resolving Macrophages Counter Osteolysis by Anabolic Actions on Bone Cells / A. Viniestra, H. Goldberg, Ç. Çil [et al.]. – Text : visual // Journal of dental research. – 2018. – Vol. 97, № 10. – P. 1160-1169. – doi: 10.1177/0022034518777973.

152. Review of research on the mechanical properties of the human tooth / Y.R. Zhang, W. Du, X.D. Zhou, H.Y. Yu. – Text : visual // International journal of oral science. – 2014. – № 6. – P. 61–69. – doi: 10.1038/ijos.2014.21.

153. Role of collagen XII in skin homeostasis and repair / K. Schönborn, S. Willenborg, J.N. Schulz [et al.]. – Text : visual // Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology. – 2020. – № 94. – P. 57-76. – doi:10.1016/j.matbio.2020.08.002.

154. Role of Mitochondria-Derived Danger Signals Released After Injury in Systemic Inflammation and Sepsis / K. Itagaki, I. Riça, B. Konecna [et al.]. – Text : visual // Antioxidants & redox signaling. 2021. – Vol. 35, № 15. – P. 1273-1290. – doi:10.1089/ars.2021.0052.

155. Role of Salivary MicroRNA and Cytokines in the Diagnosis and Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma / F.J. Manzano-Moreno, V.J. Costela-Ruiz, E. García-Recio [et al.]. – Text : visual // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22, № 22. – 12215. – doi: 10.3390/ijms222212215.

156. Sahibzada, H.A. Salivary IL-8, IL-6 and TNF- α as Potential Diagnostic Biomarkers for Oral Cancer / H.A. Sahibzada, Z. Khurshid, K. R. Sannam. – Text : visual // Diagnostics. – 2017. – Vol. 7, № 2. – 21. – doi: 10.3390/diagnostics7020021.

157. Salivary biomarker combination prediction model for the diagnosis of periodontitis in a Taiwanese population / Y.C. Wu, L. Ning, Y.K. Tu [et al.]. – Text : visual // Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi. – 2018. – Vol. 117, № 9. – P. 841–848. – <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.10.004>.

158. Salivary IL-8 as a putative predictive biomarker of radiotherapy response in head and neck cancer patients / S. Principe, E. Zapater-Latorre, L. Arribas [et al.]. – Text : visual // Clinical Oral Investigations. – 2022. – Vol. 26, № 1. – P. 437-448. – doi:10.1007/s00784-021-04017-0.

159. Salivary interleukin-6 and -8 in patients with oral cancer and patients with chronic oral inflammatory diseases / Y.S. Lisa Cheng, L. Jordan, L.M. Gorugantula [et al.]. – Text : visual // Journal of periodontology. – 2014. – Vol. 85, № 7. – P. 956-965. – doi:10.1902/jop.2013.130320.

160. Salivary levels of NLRC4 inflammasome in different periodontal clinical status / A. Toraman, E. Sağlam, L. Savran [et al.]. – Text : visual // Oral diseases. – 2023. – Vol. 29, № 7. – P. 2765–2771. – doi:10.1111/odi.14424.

161. Salivary VEGF-And post-extraction wound healing in type 2 diabetic immediate denture wearers / K. Radović, B. Brković, J. Roganović [et al.]. – Text : visual // *Acta odontologica Scandinavica*. – 2022. – Vol. 80, № 1. – P. 9-14. – doi:10.1080/00016357.2021.1930149.

162. Sato, H. Proliferative activity, apoptosis, and histogenesis in the early stages of rat tooth extraction wound healing / H. Sato, Y. Takeda. – Text : visual // *Cells, tissues, organs*. – 2007. – Vol. 186, № 2. – P. 104–111. – doi: 10.1159/000103513.

163. Schmid-Schönbein, G.W. Analysis of inflammation / G.W. Schmid-Schönbein. – Text : visual // *Annual review of biomedical engineering*. – 2006. – № 338. – P. 93–131. – <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.8.061505.095708>. – PMID: 16834553.

164. Semenov, E. Comparative Assessment of the Status of Peri-Implant and Parodontal Tissues / E. Semenov, S. Schneider, O. Sennikov. – Text : visual // *Georgian medical news*. – 2021. – № 315. – P. 50-56. – PMID: 34365425.

165. Singh, D. Regulation of Collagen I and Collagen III in Tissue Injury and Regeneration / D. Singh, V. Rai, D.K. Agrawal. – Text : visual // *Cardiology and cardiovascular medicine*. – 2023. – Vol. 7, № 1. – P. 5-16. – doi:10.26502/fccm.92920302.

166. Stacy, A. Microbial guardians of skin health / A. Stacy, Y. Belkaid. – Text : visual // *Science*. – 2019. – Vol. 363, № 6424. – P. 227-228. – doi:10.1126/science.aat4326.

167. Stenken, J.A. Bioanalytical chemistry of cytokines--a review / J.A. Stenken, A.J. Poschenrieder. – Text : visual // *Analytica chimica acta*. – 2015. – № 853. – P. 95-115. – doi: 10.1016/j.aca.2014.10.009.

168. Study of saliva markers in inflammatory periodontal diseases / O.O. Yanushevich, N.R. Evarnitskaya, S.N. Ermolyev, R.A. Aivazova. – Text : visual // *Russian Journal of Stomatology*. – 2023. – Vol. 16, № 2. – P. 46–50. (In Russ.) – <https://doi.org/10.17116/rosstomat20231602146>.

169. Sung, H. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel. – Text : visual // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209–249. – doi: 10.3322/caac.21660.

170. The Bigger Picture: Why Oral Mucosa Heals Better Than Skin / M. Waasdorp, B.P. Krom, F.J. Bikker [et al.]. – Text : visual // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, № 8. – 1165. – doi:10.3390/biom11081165.

171. The content of vascular endothelial grow factor in saliva and serum in patients with periodontitis / D.Y. Sosnin, O.S. Gileva, E.Y. Sivak [et al.]. – Text : visual // *Klinicheskaia laboratornaia diagnostika*. – 2019. – Vol. 64, № 11. – P. 663-668. – doi:10.18821/0869-2084-2019-64-11-663-668.

172. The correlation of the terms of orthopedic treatment of postoperative defects of the maxilla and psychological types of attitudes towards one's own oncological disease of the nasopharyngeal zone / O.S. Guyter, N.E. Mitin, K.P. Medvedeva, A.A. Oleynikov. – Text : visual // *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – Vol. 6, No. 4. – P. 7895-7901. – EDN FHOSIR.

173. The epigenetic state of IL-4-polarized macrophages enables inflammatory cistromic expansion and extended synergistic response to TLR ligands / Z. Czimmerer, L. Halasz, B. Daniel [et al.]. – Text : visual // *Immunity*. – 2022. – Vol. 55, № 11. – 2006-2026.e6. – doi:10.1016/j.immuni.2022.10.004.

174. The interplay between extracellular matrix and progenitor/stem cells during wound healing: Opportunities and future directions / M. Rasouli, A. Rahimi, M. Soleimani, S.H. Keshel. – Text : visual // *Acta histochemica*. – 2021. – Vol. 123, № 7. – 151785. – doi:10.1016/j.acthis.2021.151785.

175. The plasmatic and salivary levels of IL-1 β , IL-18 and IL-6 are associated to emotional difference during stress in young male / I. La Fratta, R. Tatangelo, G. Campagna [et al.]. – Text : visual // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – 3031. – <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21474-y>.

176. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration / M. Majidinia, A. Sadeghpour, B. Yousefi [et al.]. – Text : visual // *Journal of cellular physiology*. – 2018. – Vol. 233, № 4. – P. 2937-2948. – <https://doi.org/10.1002/jcp.26042>.

177. The roles of tumor-associated macrophages in tumor angiogenesis and metastasis / L.Q. Fu, W.L. Du, M.H. Cai [et al.]. – Text : visual // *Cellular immunology*. – 2020. – № 353. – P. 104–119. – doi:10.1016/j.cellimm.2020.104119.

178. The Spectrum of Scarring in Craniofacial Wound Repair / H.E. desJardins-Park, S. Mascharak, M.S. Chinta [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in physiology*. – 2019. – № 10. – P. 322. – doi:10.3389/fphys.2019.00322.

179. The Use of Growth Factors and Mesenchymal Stem Cells in Orthopaedics: In particular, their use in Fractures and Non-Unions: A Systematic Review / K.L. Sinclair, P. Mafi, R. Mafi, W.S. Khan. – Text : visual // *Current stem cell research & therapy*. – 2017. – Vol. 12, № 4. – P. 312-325. – doi:10.2174/1574888X11666160614104500.

180. Transforming growth factor beta (TGF- β) isoforms in wound healing and fibrosis / M.K. Lichtman, M. Otero-Vinas, V. Falanga [et al.]. – Text : visual // *Wound repair and regeneration* : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. – 2016. – Vol. 24, № 2. – P. 215-222. – doi:10.1111/wrr.12398.

181. Understanding Scarring in the Oral Mucosa / M.F. Griffin, E.J. Fahy, M. King [et al.]. – Text : visual // *Advances in wound care (New Rochelle)*. – 2022. – Vol. 11, № 10. – P. 537-547. – doi:10.1089/wound.2021.0038.

182. Variation in Expression of Inflammation-Related Signaling Molecules with Profibrotic and Antifibrotic Effects in Cutaneous and Oral Mucosa Scars / M. Bucur, O. Dinca, C. Vladan [et al.]. – Text : visual // *Journal of immunology research*. – 2018. – Nov. 28. – 5196023. <https://doi.org/10.1155/2018/5196023>.

183. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors / G. Neufeld, T. Cohen, S. Gengrinovitch [et al.]. – Text : visual // *FASEB journal* : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. – 1999. – Vol. 13, № 1. – P. 9–22.

184. Wietecha, M.S. Therapeutic Approaches to the Regulation of Wound Angiogenesis / M.S. Wietecha, L.A. DiPietro. – Text : visual // *Advances in wound care (New Rochelle)*. – 2013. – Vol. 2, № 3. – P. 81–86. – <https://doi.org/10.1089/wound.2011.0348>.

185. Wound Healing Problems in the Mouth / C. Politis, J. Schoenaers, R. Jacobs, J.O. Agbaje. – Text : visual // *Frontiers in physiology*. – 2016. – № 7. – 507. – doi:10.3389/fphys.2016.00507.

186. Xiao, H. Method development for proteome stabilization in human saliva / H. Xiao, D.T. Wong. – Text : visual // *Analytica chimica acta*. – 2012. – № 722. – P. 63-69. – doi:10.1016/j.aca.2012.02.017.

ПРИЛОЖЕНИЕ А.

Результаты сравнительного анализа показателей

IL-8, IL-10, TGF- β 1, VEGF-A, IL-1 β , IL-4

Таблица А.1 – Сравнение результатов экспрессии цитокинов контрольной группы (норма) и исследуемых групп пациентов (группа сравнения)

Наименование цитокина, срок исследования / Группа		Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	p
IL-8, 2 недели	Группа сравнения	365,582	64,272	355,552	273,04	498,52	<0,001
	Норма	260,168	5,179	259,190	250,67	269,03	
IL-8, 1 месяц	Группа сравнения	321,814	63,169	302,770	203,11	461,05	<0,001
	Норма	260,168	5,179	259,190	250,67	269,03	
IL-8, 3 месяца	Группа сравнения	253,963	55,233	226,805	190,19	396,11	0,007
	Норма	260,168	5,179	259,190	250,67	269,03	
IL-8, 6 месяцев	Группа сравнения	269,251	24,411	263,048	220,53	353,17	0,069
	Норма	260,168	5,179	259,190	250,67	269,03	
IL-8, 1 год	Группа сравнения	267,134	14,912	264,210	225,42	317,60	0,004
	Норма	260,168	5,179	259,190	250,67	269,03	
IL-10, 2 недели	Группа сравнения	26,618	4,141	26,285	20,46	39,08	<0,001
	Норма	8,395	1,096	8,450	6,26	10,47	
IL-10, 1 месяц	Группа сравнения	29,504	4,961	28,485	23,53	45,83	<0,001
	Норма	8,395	1,096	8,450	6,26	10,47	
IL-10, 3 месяца	Группа сравнения	15,357	6,415	13,485	7,70	36,72	<0,001
	Норма	8,395	1,096	8,450	6,26	10,47	
IL-10, 6 месяцев	Группа сравнения	9,484	4,267	8,040	6,01	28,32	0,950
	Норма	8,395	1,096	8,450	6,26	10,47	
IL-10, 1 год	Группа сравнения	9,529	2,368	8,640	6,85	17,29	0,063
	Норма	8,395	1,096	8,450	6,26	10,47	
TGF- β 1, 2 недели	Группа сравнения	46,402	27,184	39,304	25,21	165,86	<0,001
	Норма	49,530	6,960	49,030	40,47	64,06	
TGF- β 1, 1 месяц	Группа сравнения	27,882	11,033	25,715	20,75	95,36	<0,001
	Норма	49,530	6,960	49,030	40,47	64,06	
TGF- β 1, 3 месяца	Группа сравнения	58,918	18,621	61,990	28,86	89,67	0,055
	Норма	49,530	6,960	49,030	40,47	64,06	
TGF- β 1, 6 месяцев	Группа сравнения	66,436	11,501	65,855	44,23	88,31	<0,001
	Норма	49,530	6,960	49,030	40,47	64,06	
TGF- β 1, 1 год	Группа сравнения	65,582	10,505	62,280	45,82	89,56	<0,001
	Норма	49,530	6,960	49,030	40,47	64,06	
VEGF-A, 2 недели	Группа сравнения	5,073	3,019	3,932	1,28	12,69	<0,001
	Норма	60,877	3,226	61,080	54,35	66,95	
VEGF-A, 1 месяц	Группа сравнения	5,893	2,774	5,955	0,62	11,24	<0,001
	Норма	60,877	3,226	61,080	54,35	66,95	
VEGF-A, 3 месяца	Группа сравнения	10,280	3,815	11,180	3,07	16,80	<0,001
	Норма	60,877	3,226	61,080	54,35	66,95	
VEGF-A, 6 месяцев	Группа сравнения	57,586	6,083	59,245	39,12	63,25	0,008
	Норма	60,877	3,226	61,080	54,35	66,95	
VEGF-A, 1 год	Группа сравнения	58,767	3,856	60,125	46,78	64,53	0,019
	Норма	60,877	3,226	61,080	54,35	66,95	
IL-1 β , 2 недели	Группа сравнения	13,983	13,652	13,872	0,00	41,57	<0,001
	Норма	105,253	4,237	104,900	93,52	114,52	
IL-1 β , 1 месяц	Группа сравнения	17,180	11,247	17,780	0,00	39,41	<0,001
	Норма	105,253	4,237	104,900	93,52	114,52	

Продолжение таблицы А.1

Наименование цитокина, срок исследования / Группа		Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	р
IL-1 β , 3 месяца	Группа сравнения	13,754	9,737	12,755	0,00	42,29	<0,001
	Норма	105,253	4,237	104,900	93,52	114,52	
IL-1 β , 6 месяцев	Группа сравнения	36,997	25,085	30,980	0,00	108,50	<0,001
	Норма	105,253	4,237	104,900	93,52	114,52	
IL-1 β , 1 год	Группа сравнения	47,349	27,408	42,810	0,00	99,65	<0,001
	Норма	105,253	4,237	104,900	93,52	114,52	
IL-4, 2 недели	Группа сравнения	12,157	12,851	9,448	0,00	57,59	0,001
	Норма	3,162	1,329	2,680	1,74	7,46	
IL-4, 1 месяц	Группа сравнения	18,470	10,378	15,991	0,00	38,25	<0,001
	Норма	3,162	1,329	2,680	1,74	7,46	
IL-4, 3 месяца	Группа сравнения	12,870	8,306	10,750	0,00	39,01	<0,001
	Норма	3,162	1,329	2,680	1,74	7,46	
IL-4, 6 месяцев	Группа сравнения	8,472	6,413	7,295	0,00	23,13	<0,001
	Норма	3,162	1,329	2,680	1,74	7,46	
IL-4, 1 год	Группа сравнения	11,155	7,583	9,990	0,00	31,68	<0,001
	Норма	3,162	1,329	2,680	1,74	7,46	

Таблица А.2 – Сравнение полученных результатов экспрессии цитокинов IL-8, IL-10, TGF- β 1, VEGF-A, IL-1 β , IL-4 в контрольные промежутки времени

Наименование цитокина, срок исследования	Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	Процентили		р
						25	75-й	
IL-8, 2 недели	365,58	64,27	355,55	273,04	498,52	306,75	415,37	<0,001
IL-8, 1 месяц	321,81	63,17	302,77	203,11	461,05	278,26	370,50	
IL-8, 3 месяца	253,96	55,23	226,81	190,19	396,11	215,28	289,18	
IL-8, 6 месяцев	269,25	24,41	263,05	220,53	353,17	257,13	270,83	
IL-8, 1 год	267,13	14,91	264,21	225,42	317,60	259,48	272,79	
IL-10, 2 недели	26,62	4,14	26,29	20,46	39,08	23,74	28,32	<0,001
IL-10, 1 месяц	29,50	4,96	28,49	23,53	45,83	25,80	31,63	
IL-10, 3 месяца	15,36	6,42	13,49	7,70	36,72	10,06	19,53	
IL-10, 6 месяцев	9,48	4,27	8,04	6,01	28,32	7,09	9,95	
IL-10, 1 год	9,53	2,37	8,64	6,85	17,29	7,94	11,17	
TGF- β 1, 2 недели	46,40	27,18	39,30	25,21	165,86	33,76	44,44	<0,001
TGF- β 1, 1 месяц	27,88	11,03	25,72	20,75	95,36	23,82	27,97	
TGF- β 1, 3 месяца	58,92	18,62	61,99	28,86	89,67	40,30	77,09	
TGF- β 1, 6 месяцев	66,44	11,50	65,86	44,23	88,31	56,29	75,96	
TGF- β 1, 1 год	65,58	10,51	62,28	45,82	89,56	58,31	71,75	
VEGF-A, 2 недели	5,07	3,02	3,93	1,28	12,69	2,29	7,73	<0,001
VEGF-A, 1 месяц	5,89	2,77	5,96	0,62	11,24	3,54	7,85	
VEGF-A, 3 месяца	10,28	3,81	11,18	3,07	16,80	6,95	13,51	
VEGF-A, 6 месяцев	57,59	6,08	59,25	39,12	63,25	57,28	61,36	
VEGF-A, 1 год	58,77	3,86	60,13	46,78	64,53	57,23	61,45	
IL-1 β , 2 недели	13,98	13,65	13,87	0,00	41,57	0,00	26,27	<0,001
IL-1 β , 1 месяц	17,18	11,25	17,78	0,00	39,41	11,26	24,37	
IL-1 β , 3 месяца	13,75	9,74	12,76	0,00	42,29	9,05	20,74	
IL-1 β , 6 месяцев	37,00	25,08	30,98	0,00	108,50	19,44	46,23	
IL-1 β , 1 год	47,35	27,41	42,81	0,00	99,65	31,52	64,83	
IL-4, 2 недели	12,16	12,85	9,45	0,00	57,59	0,00	15,00	<0,001
IL-4, 1 месяц	18,47	10,38	15,99	0,00	38,25	10,32	25,88	
IL-4, 3 месяца	12,87	8,31	10,75	0,00	39,01	8,14	17,62	
IL-4, 6 месяцев	8,47	6,41	7,30	0,00	23,13	2,82	13,83	
IL-4, 1 год	11,16	7,58	9,99	0,00	31,68	6,85	15,22	

Таблица А.3 – Корреляция между показателями IL-8, IL-10, TGF-β1, VEGF-A, IL-1β, IL-4 по каждому временному сроку

Наименование цитокина, срок исследования	IL-8, 2 недели	IL-10, 2 недели	TGF-β1, 2 недели	VEGF-A, 2 недели	IL-1β, 2 недели	IL-4, 2 недели
IL-8, 2 недели	--					
IL-10, 2 недели	0,141	--				
TGF-β1, 2 недели	0,072	-0,049	--			
VEGF-A, 2 недели	-0,152	-0,112	-0,172	--		
IL-1β, 2 недели	-0,082	-0,042	-0,152	,298*	--	
IL-4, 2 недели	0,044	0,05	-0,029	0,228	0,106	--
IL-8, 1 месяц	--					
IL-10, 1 месяц	0,242	--				
TGF-β1, 1 месяц	,394**	,467***	--			
VEGF-A, 1 месяц	-0,166	-,310*	-0,261	--		
IL-1β, 1 месяц	-0,002	0,081	-0,248	0,09	--	
IL-4, 1 месяц	-0,073	0,01	-0,027	,385**	0,287	--
IL-8, 3 месяца	--					
IL-10, 3 месяца	,621***	--				
TGF-β1, 3 месяца	,505***	,346*	--			
VEGF-A, 3 месяца	-,604**	-,404**	-,354*	--		
IL-1β, 3 месяца	0,262	0,11	-0,008	-0,079	--	
IL-4, 3 месяца	0,184	0,079	-0,141	0,029	0,132	--
IL-8, 6 месяцев	--					
IL-10, 6 месяцев	,387**	--				
TGF-β1, 6 месяцев	0,142	0,068	--			
VEGF-A, 6 месяцев	-0,237	-,529**	0,05	--		
IL-1β, 6 месяцев	0,118	0,155	-0,276	-0,047	--	
IL-4, 6 месяцев	-0,023	,300*	-0,153	-0,088	0,043	--
IL-8, 1 год	--					
IL-10, 1 год	,295*	--				
TGF-β1, 1 год	0,228	0,151	--			
VEGF-A, 1 год	-,311*	-,544**	-0,027	--		
IL-1β, 1 год	0,124	0,108	0,129	0,036	--	
IL-4, 1 год	0,18	-0,089	-0,01	0,134	0,082	--
***. Корреляция значима на уровне 0,001						
**. Корреляция значима на уровне 0,01						
*. Корреляция значима на уровне 0,05						

Таблица А.4 – Сравнение полученных результатов экспрессии цитокинов в контрольные промежутки времени в зависимости от вида замещающего протеза

Наименование цитокина, срок исследования / Группа		Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	р
IL-8, 2 недели	Без подкладки	365,24	58,08	366,57	293,56	470,40	0,127
	С подкладкой	339,40	53,21	326,54	273,04	470,79	
IL-8, 1 месяц	Без подкладки	320,20	49,75	307,85	261,70	413,86	0,341
	С подкладкой	297,62	58,86	286,04	203,11	427,07	
IL-8, 3 месяца	Без подкладки	237,79	32,89	226,81	190,19	294,53	0,659
	С подкладкой	259,20	44,89	220,03	204,80	382,58	
IL-8, 6 месяцев	Без подкладки	262,76	8,74	260,36	248,34	286,00	0,547
	С подкладкой	260,27	12,60	260,12	220,53	283,58	
IL-8, 1 год	Без подкладки	264,75	7,08	262,99	251,45	277,57	0,301
	С подкладкой	261,47	12,32	260,88	225,42	283,53	
IL-10, 2 недели	Без подкладки	25,80	2,62	26,46	21,58	29,75	0,478
	С подкладкой	25,34	3,12	24,62	20,46	34,52	
IL-10, 1 месяц	Без подкладки	29,20	3,47	29,53	23,54	35,72	0,049
	С подкладкой	27,14	2,54	26,60	23,53	33,84	

Продолжение таблицы А.4

Наименование цитокина, срок исследования / Группа		Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	р
IL-10, 3 месяца	Без подкладки	14,43	4,35	13,06	8,91	21,28	0,277
	С подкладкой	10,97	4,44	12,53	7,70	24,67	
IL-10, 6 месяцев	Без подкладки	8,29	1,32	7,83	6,26	11,20	0,461
	С подкладкой	8,04	1,57	7,83	6,01	11,78	
IL-10, 1 год	Без подкладки	9,00	1,30	8,64	7,47	11,86	0,341
	С подкладкой	8,73	1,63	8,25	6,85	12,64	
TGF- β 1, 2 недели	Без подкладки	42,43	11,07	40,26	29,52	72,80	0,253
	С подкладкой	45,95	32,01	37,48	25,21	165,86	
TGF- β 1, 1 месяц	Без подкладки	25,65	2,70	25,72	20,75	32,73	0,495
	С подкладкой	25,69	4,59	24,17	21,58	42,82	
TGF- β 1, 3 месяца	Без подкладки	60,75	18,06	65,18	35,62	84,12	0,192
	С подкладкой	53,09	18,88	46,91	28,86	80,53	
TGF- β 1, 6 месяцев	Без подкладки	64,98	11,24	65,66	46,58	85,61	0,512
	С подкладкой	67,67	12,48	67,26	44,23	88,31	
TGF- β 1, 1 год	Без подкладки	64,92	10,71	61,37	48,12	82,52	0,698
	С подкладкой	66,73	11,77	64,50	45,82	89,56	
VEGF-A, 2 недели	Без подкладки	4,69	3,10	3,53	1,49	12,69	0,091
	С подкладкой	6,13	2,87	5,85	1,48	10,85	
VEGF-A, 1 месяц	Без подкладки	5,27	3,09	5,73	0,62	11,02	0,096
	С подкладкой	6,96	2,45	6,85	1,88	11,24	
VEGF-A, 3 месяца	Без подкладки	44,39	3,87	11,61	3,07	15,69	0,383
	С подкладкой	51,60	3,12	11,60	4,63	16,80	
VEGF-A, 6 месяцев	Без подкладки	60,04	2,54	60,46	53,54	63,25	0,231
	С подкладкой	59,41	2,08	58,77	56,22	63,19	
VEGF-A, 1 год	Без подкладки	60,54	2,40	61,34	54,73	64,53	0,052
	С подкладкой	59,36	2,01	59,44	55,63	62,68	
IL-1 β , 2 недели	Без подкладки	13,73	13,94	13,58	0,00	35,24	0,414
	С подкладкой	18,12	13,21	19,15	0,00	41,57	
IL-1 β , 1 месяц	Без подкладки	16,26	11,43	16,90	0,00	39,41	0,602
	С подкладкой	18,15	11,06	21,03	0,00	35,03	
IL-1 β , 3 месяца	Без подкладки	14,30	9,66	14,29	0,00	42,29	0,883
	С подкладкой	13,02	10,57	11,51	0,00	32,04	
IL-1 β , 6 месяцев	Без подкладки	43,81	25,34	36,45	14,64	105,70	0,008
	С подкладкой	24,45	14,81	24,69	0,00	64,84	
IL-1 β , 1 год	Без подкладки	53,78	26,44	50,75	0,03	99,65	0,017
	С подкладкой	36,64	26,32	32,81	0,00	97,65	
IL-4, 2 недели	Без подкладки	12,13	13,28	8,98	0,00	33,30	0,583
	С подкладкой	13,23	14,30	9,45	0,00	57,59	
IL-4, 1 месяц	Без подкладки	14,55	10,34	13,29	0,00	38,25	0,021
	С подкладкой	22,70	9,56	23,92	9,09	38,03	
IL-4, 3 месяца	Без подкладки	14,01	10,11	10,65	0,00	39,01	0,678
	С подкладкой	11,42	7,10	10,45	0,00	27,77	
IL-4, 6 месяцев	Без подкладки	9,35	7,48	7,69	0,00	23,13	0,445
	С подкладкой	6,86	5,09	5,19	0,00	19,35	
IL-4, 1 год	Без подкладки	14,37	8,93	13,43	1,87	31,68	0,043
	С подкладкой	8,91	4,98	9,55	0,00	18,75	

Таблица А.5 – Анализ ROC на моделях логистической регрессии

Наименование цитокина, срок исследования	Специ- фичность	Чувстви- тельность	AUC	95% доверительный интервал		p	Cut-Off
				Нижняя граница	Верхняя граница		
IL-8, 2 недели	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	<0,001	271,04
IL-8, 1 месяц	0,783	1,000	0,889	0,805	0,973	<0,001	275,10
IL-8, 3 месяца	0,652	0,717	0,663	0,528	0,798	0,007	256,90
IL-8, 6 месяцев	0,478	0,652	0,610	0,493	0,727	0,069	258,62
IL-8, 1 год	0,522	0,652	0,675	0,562	0,788	0,004	260,96
IL-10, 2 недели	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	<0,001	15,47
IL-10, 1 месяц	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	<0,001	17,00
IL-10, 3 месяца	0,804	0,913	0,924	0,871	0,978	<0,001	9,03
IL-10, 6 месяцев	0,391	0,565	0,496	0,374	0,618	0,950	7,83
IL-10, 1 год	0,435	0,587	0,612	0,497	0,728	0,063	8,55
TGF-β1, 2 недели	0,826	0,543	0,785	0,682	0,888	<0,001	47,42
TGF-β1, 1 месяц	0,935	1,000	0,972	0,928	1,000	<0,001	36,60
TGF-β1, 3 месяца	0,565	0,652	0,616	0,486	0,746	0,055	53,56
TGF-β1, 6 месяцев	0,739	0,826	0,892	0,829	0,955	<0,001	55,45
TGF-β1, 1 год	0,804	0,826	0,905	0,846	0,963	<0,001	56,13
VEGF-A, 2 недели	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	<0,001	33,52
VEGF-A, 1 месяц	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	<0,001	32,80
VEGF-A, 3 месяца	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	<0,001	35,58
VEGF-A, 6 месяцев	0,565	0,630	0,662	0,551	0,772	0,008	59,58
VEGF-A, 1 год	0,478	0,609	0,642	0,529	0,754	0,019	59,96
IL-1β, 2 недели	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	<0,001	67,54
IL-1β, 1 месяц	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	<0,001	66,47
IL-1β, 3 месяца	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	<0,001	67,90
IL-1β, 6 месяцев	0,957	1,000	0,969	0,927	1,000	<0,001	86,43
IL-1β, 1 год	0,935	0,978	0,997	0,991	1,000	<0,001	97,01
IL-4, 2 недели	0,696	0,913	0,695	0,562	0,828	0,001	5,60
IL-4, 1 месяц	0,913	0,978	0,931	0,859	1,000	<0,001	6,84
IL-4, 3 месяца	0,826	0,935	0,898	0,816	0,980	<0,001	6,02
IL-4, 6 месяцев	0,587	0,891	0,759	0,655	0,864	<0,001	5,05
IL-4, 1 год	0,783	0,913	0,863	0,772	0,955	<0,001	5,60

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.

Результаты сравнительного анализа показателя максимальной амплитуды височных (ВМ) и жевательных мышц (ЖМ) в мкВ на правой и левой сторонах в покое и при максимальном волевом сжатии

Таблица Б.1 – Сравнение полученных результатов биоэлектрической активности контрольной группы (норма) и исследуемых групп пациентов (дефект)

Показатель / Группа		Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	p
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Правая сторона 3, Покой, 1 мес	Дефект	87,11	16,57	83,10	58,6	153,8	<0,001
	Норма	39,05	2,42	39,80	34,0	42,5	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Правая сторона 3, Сжатие, 1 мес	Дефект	237,28	40,04	236,05	122,2	368,2	<0,001
	Норма	497,49	32,65	492,50	447,1	558,6	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Левая сторона 4, Покой, 1 мес	Дефект	79,03	15,60	75,50	48,5	135,8	<0,001
	Норма	38,05	2,68	38,15	32,4	43,5	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Левая сторона 4, Сжатие, 1 мес	Дефект	218,98	49,24	217,55	25,4	321,5	<0,001
	Норма	501,58	28,06	502,40	447,1	547,2	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Правая сторона 1, Покой, 1 мес	Дефект	73,02	11,36	75,25	43,5	95,8	<0,001
	Норма	39,05	2,74	39,30	32,7	44,1	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Правая сторона 1, Сжатие, 1 мес	Дефект	235,50	37,23	238,05	164,7	298,6	<0,001
	Норма	538,81	33,47	533,55	487,4	597,2	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Левая сторона 2, Покой, 1 мес	Дефект	65,61	12,80	62,50	32,8	89,6	<0,001
	Норма	28,08	3,67	28,45	19,5	34,0	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Левая сторона 2, Сжатие, 1 мес	Дефект	228,59	28,49	227,22	169,64	298,30	<0,001
	Норма	548,09	40,62	551,15	486,50	600,30	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Правая сторона 3, Покой, 3 мес	Дефект	77,13	11,95	77,45	51,6	118,8	<0,001
	Норма	39,05	2,42	39,80	34,0	42,5	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Правая сторона 3, Сжатие, 3 мес	Дефект	451,14	52,23	471,35	289,4	491,4	<0,001
	Норма	497,49	32,65	492,50	447,1	558,6	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Левая сторона 4, Покой, 3 мес	Дефект	69,20	5,56	69,30	59,1	98,1	<0,001
	Норма	38,05	2,68	38,15	32,4	43,5	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Левая сторона 4, Сжатие, 3 мес	Дефект	451,50	66,79	469,60	254,8	510,6	<0,001
	Норма	501,58	28,06	502,40	447,1	547,2	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Правая сторона 1, Покой, 3 мес	Дефект	45,79	10,73	42,45	36,7	79,1	<0,001
	Норма	39,05	2,74	39,30	32,7	44,1	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Правая сторона 1, Сжатие, 3 мес	Дефект	266,88	25,23	267,65	228,7	305,1	<0,001
	Норма	538,81	33,47	533,55	487,4	597,2	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Левая сторона 2, Покой, 3 мес	Дефект	44,58	12,36	40,20	32,7	81,9	<0,001
	Норма	28,08	3,67	28,45	19,5	34,0	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Левая сторона 2, Сжатие, 3 мес	Дефект	259,47	23,15	260,45	207,3	303,6	<0,001
	Норма	548,09	40,62	551,15	486,5	600,3	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Правая сторона 3, Покой, 6 мес	Дефект	39,85	3,31	39,55	34,0	48,1	0,340
	Норма	39,05	2,42	39,80	34,0	42,5	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Правая сторона 3, Сжатие, 6 мес	Дефект	469,46	41,05	482,29	330,85	506,74	0,010
	Норма	497,49	32,65	492,50	447,10	558,60	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Левая сторона 4, Покой, 6 мес	Дефект	38,12	3,23	38,20	31,4	46,2	0,994
	Норма	38,05	2,68	38,15	32,4	43,5	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Левая сторона 4, Сжатие, 6 мес	Дефект	471,50	51,73	485,70	305,64	518,86	0,002
	Норма	501,58	28,06	502,40	447,10	547,20	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Правая сторона 1, Покой, 6 мес	Дефект	39,20	3,27	39,25	30,5	48,3	0,882
	Норма	39,05	2,74	39,30	32,7	44,1	

Продолжение таблицы Б.1

Показатель / Группа		Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	p
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Правая сторона 1, Сжатие, 6 мес	Дефект	302,41	29,10	296,81	258,96	368,54	<0,001
	Норма	538,81	33,47	533,55	487,40	597,20	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Левая сторона 2, Покой, 6 мес	Дефект	28,87	3,46	29,05	19,7	37,9	0,399
	Норма	28,08	3,67	28,45	19,5	34,0	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Левая сторона 2, Сжатие, 6 мес	Дефект	289,99	30,61	285,43	245,64	378,56	<0,001
	Норма	548,09	40,62	551,15	486,50	600,30	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Правая сторона 3, Покой, 1 год	Дефект	42,19	6,15	40,60	35,7	63,1	0,038
	Норма	39,05	2,42	39,80	34,0	42,5	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Правая сторона 3, Сжатие, 1 год	Дефект	484,62	21,95	478,75	452,5	534,6	0,078
	Норма	497,49	32,65	492,50	447,1	558,6	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Левая сторона 4, Покой, 1 год	Дефект	37,91	4,51	37,30	31,0	48,4	0,439
	Норма	38,05	2,68	38,15	32,4	43,5	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Левая сторона 4, Сжатие, 1 год	Дефект	494,95	23,96	497,95	427,7	556,6	0,195
	Норма	501,58	28,06	502,40	447,1	547,2	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Правая сторона 1, Покой, 1 год	Дефект	33,48	6,29	31,90	21,20	48,90	<0,001
	Норма	39,05	2,74	39,30	32,70	44,10	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Правая сторона 1, Сжатие, 1 год	Дефект	528,40	27,01	523,45	471,6	583,6	0,169
	Норма	538,81	33,47	533,55	487,4	597,2	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Левая сторона 2, Покой, 1 год	Дефект	29,10	3,66	28,90	21,2	38,8	0,246
	Норма	28,08	3,67	28,45	19,5	34,0	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Левая сторона 2, Сжатие, 1 год	Дефект	541,76	37,26	549,70	473,4	599,1	0,216
	Норма	548,09	40,62	551,15	486,5	600,3	

Таблица Б.2 – Сравнение полученных результатов биоэлектрической активности в контрольные промежутки времени

Показатель	Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	p
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Правая сторона 3, Покой, 1 мес	87,11	16,57	83,10	58,6	153,8	<0,001
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Правая сторона 3, Покой, 3 мес	77,13	11,95	77,45	51,6	118,8	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Правая сторона 3, Покой, 6 мес	39,85	3,31	39,55	34,0	48,1	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Правая сторона 3, Покой, 1 год	42,19	6,15	40,60	35,7	63,1	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Правая сторона 3, Сжатие, 1 мес	237,28	40,04	236,05	122,2	368,2	<0,001
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Правая сторона 3, Сжатие, 3 мес	451,14	52,23	471,35	289,4	491,4	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Правая сторона 3, Сжатие, 6 мес	469,46	41,05	482,29	330,85	506,74	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Правая сторона 3, Сжатие, 1 год	484,62	21,95	478,75	452,5	534,6	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Левая сторона 4, Покой, 1 мес	79,03	15,60	75,50	48,5	135,8	<0,001
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Левая сторона 4, Покой, 3 мес	69,20	5,56	69,30	59,1	98,1	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Левая сторона 4, Покой, 6 мес	38,12	3,23	38,20	31,4	46,2	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Левая сторона 4, Покой, 1 год	37,91	4,51	37,30	31,0	48,4	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Левая сторона 4, Сжатие, 1 мес	218,98	49,24	217,55	25,4	321,5	<0,001
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Левая сторона 4, Сжатие, 3 мес	451,50	66,79	469,60	254,8	510,6	

Продолжение таблицы Б.2

Показатель	Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	р
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Левая сторона 4, Сжатие, 6 мес	471,50	51,73	485,70	305,64	518,86	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ, Левая сторона 4, Сжатие, 1 год	494,95	23,96	497,95	427,7	556,6	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Правая сторона 1, Покой, 1 мес	73,02	11,36	75,25	43,5	95,8	<0,001
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Правая сторона 1, Покой, 3 мес	45,79	10,73	42,45	36,7	79,1	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Правая сторона 1, Покой, 6 мес	39,20	3,27	39,25	30,5	48,3	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Правая сторона 1, Покой, 1 год	33,48	6,29	31,90	21,20	48,90	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Правая сторона 1, Сжатие, 1 мес	235,50	37,23	238,05	164,7	298,6	<0,001
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Правая сторона 1, Сжатие, 3 мес	266,88	25,23	267,65	228,7	305,1	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Правая сторона 1, Сжатие, 6 мес	302,41	29,10	296,81	258,96	368,54	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Правая сторона 1, Сжатие, 1 год	528,40	27,01	523,45	471,6	583,6	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Левая сторона 2, Покой, 1 мес	65,61	12,80	62,50	32,8	89,6	<0,001
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Левая сторона 2, Покой, 3 мес	44,58	12,36	40,20	32,7	81,9	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Левая сторона 2, Покой, 6 мес	28,87	3,46	29,05	19,7	37,9	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Левая сторона 2, Покой, 1 год	29,10	3,66	28,90	21,2	38,8	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Левая сторона 2, Сжатие, 1 мес	228,59	28,49	227,22	169,64	298,30	<0,001
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Левая сторона 2, Сжатие, 3 мес	259,47	23,15	260,45	207,3	303,6	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Левая сторона 2, Сжатие, 6 мес	289,99	30,61	285,43	245,64	378,56	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ, Левая сторона 2, Сжатие, 1 год	541,76	37,26	549,70	473,4	599,1	

Таблица Б.3 – Сравнение полученных результатов биоэлектрической активности в контрольные промежутки времени в зависимости от группы

Показатель / Группа		Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	р
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Левая сторона. Покой. 1 мес	A	98,2	41,79	105,6	53,2	135,8	<0,001
	B	97,57	12,96	103,5	82,7	106,5	
	C	73,6	9,76	71,15	48,5	90,3	
	D	78,81	11,66	78,3	53,6	98,3	
	E	38,05	2,68	38,15	32,4	43,5	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Левая сторона. Сжатие. 1 мес	A	185,23	60,88	166,8	135,7	253,2	<0,001
	B	195,73	88,27	159,8	131,1	296,3	
	C	207,9	47,9	208,75	25,4	270,3	
	D	238,61	37,91	227,55	191	321,5	
	E	501,58	28,06	502,4	447,1	547,2	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Правая сторона. Покой. 1 мес	A	122,07	27,49	106,8	105,6	153,8	<0,001
	B	103,13	8,41	101,6	95,6	112,2	
	C	76,02	8,31	78,15	58,6	88,6	
	D	90,56	10,89	85,85	79,2	113,8	
	E	39,05	2,42	39,8	34	42,5	

Продолжение таблицы Б.3

Показатель / Группа		Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	p
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Правая сторона. Сжатие 1 мес	A	237,2	56,21	228,9	185,6	297,1	<0,001
	B	225,87	89,99	271,5	122,2	283,9	
	C	219,47	18,98	216,8	186	254,2	
	D	256,83	38,67	244,05	205,8	368,2	
	E	497,49	32,65	492,5	447,1	558,6	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Правая сторона. Покой. 1 мес	A	68,77	22,54	76	43,5	86,8	<0,001
	B	87,07	9,53	88,5	76,9	95,8	
	C	68,62	9,82	70,3	43,8	80,5	
	D	75,96	9,08	79,7	60,3	88,5	
	E	39,05	2,74	39,3	32,7	44,1	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Правая сторона. Сжатие. 1 мес	A	211,53	48,64	201,8	168,5	264,3	<0,001
	B	196,5	9,8	191,3	190,4	207,8	
	C	238,43	30,19	242,65	189	283,2	
	D	242,03	41,56	249,45	164,7	298,6	
	E	538,81	33,47	533,55	487,4	597,2	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Левая сторона. Покой 1 мес	A	61,87	24,05	58,3	39,8	87,5	<0,001
	B	76,53	4,54	78,9	71,3	79,4	
	C	64,96	11,78	60,85	48,5	89,6	
	D	65,19	12,81	62,5	32,8	85,8	
	E	28,08	3,67	28,45	19,5	34	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Левая сторона. Сжатие 1 мес	A	192,4	21,45	183,9	176,5	216,8	<0,001
	B	207,55	62,34	173,5	169,64	279,5	
	C	232,39	26,52	228,47	194,6	298,3	
	D	233,37	21,09	230,1	205,5	275,3	
	E	548,09	40,62	551,15	486,5	600,3	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Правая сторона. Покой. 3 мес	A	96,6	21,1	94,2	76,8	118,8	<0,001
	B	88,97	8,08	88,2	81,3	97,4	
	C	69,3	8,39	70,65	51,6	81,3	
	D	80,28	7,53	78,35	71,8	95,3	
	E	39,05	2,42	39,8	34	42,5	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Правая сторона. Сжатие. 3 мес	A	303,03	13,41	303,5	289,4	316,2	<0,001
	B	348,43	40	346,2	309,6	389,5	
	C	461,06	13,47	459,2	435,6	485,3	
	D	478,85	7,21	479,65	459,1	491,4	
	E	497,49	32,65	492,5	447,1	558,6	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Левая сторона. Покой. 3 мес	A	77,83	17,61	69,1	66,3	98,1	<0,001
	B	71,53	2,46	71,3	69,2	74,1	
	C	68,72	3,29	69,5	61,6	73,1	
	D	68,04	3,87	69,15	59,1	72,6	
	E	38,05	2,68	38,15	32,4	43,5	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Левая сторона. Сжатие.3 мес	A	285,97	27,44	296,6	254,8	306,5	<0,001
	B	295,83	31,76	286,9	269,5	331,1	
	C	467,15	22,07	464,6	437,5	508,8	
	D	484,04	19,21	479,05	451,8	510,6	
	E	501,58	28,06	502,4	447,1	547,2	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Правая сторона. Покой. 3 мес	A	76,47	3,2	77,4	72,9	79,1	<0,001
	B	67,33	1,55	67,3	65,8	68,9	
	C	43,64	2,03	44,05	39,7	47,2	
	D	40,12	2,52	39,45	36,7	46,1	
	E	39,05	2,74	39,3	32,7	44,1	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Правая сторона. Сжатие. 3 мес	A	247,53	27,6	231,8	231,4	279,4	<0,001
	B	255,87	25,58	259,4	228,7	279,5	
	C	262,43	23,57	254,95	232,5	303,2	
	D	275,9	24,86	280,3	234,5	305,1	
	E	538,81	33,47	533,55	487,4	597,2	

Продолжение таблицы Б.3

Показатель / Группа		Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	p
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Левая сторона. Покой. 3 мес	A	79,03	3,67	80,3	74,9	81,9	<0,001
	B	68,07	5,83	67,4	62,6	74,2	
	C	41,7	2,4	41,3	38,3	47,3	
	D	38,77	5,67	37,3	32,7	59,3	
	E	28,08	3,67	28,45	19,5	34	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Левая сторона. Сжатие. 3 мес	A	231,6	25,93	228,6	207,3	258,9	<0,001
	B	252,1	45,59	235,8	216,9	303,6	
	C	258,3	20,17	261,3	224,1	302,7	
	D	265,92	19,9	263,65	235,6	301,8	
	E	548,09	40,62	551,15	486,5	600,3	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Правая сторона. Покой. 6 мес	A	43,3	8,06	47,8	34	48,1	0,236
	B	41,53	3,39	42,1	37,9	44,6	
	C	40,21	2,97	40,2	34,3	46,2	
	D	38,73	2,31	38,6	34,8	42,5	
	E	39,05	2,42	39,8	34	42,5	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Правая сторона. Сжатие. 6 мес	A	337,44	8,64	334,25	330,85	347,23	<0,001
	B	419,21	14,92	414,64	407,12	435,88	
	C	474,24	11,72	472,65	451,53	496,74	
	D	492,03	10,58	494,44	460,53	506,74	
	E	497,49	32,65	492,5	447,1	558,6	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Левая сторона. Покой. 6 мес	A	43,4	2,55	42,8	41,2	46,2	0,028
	B	37,47	3,07	38,2	34,1	40,1	
	C	38,68	2,53	39,25	34,5	42,7	
	D	36,86	3,18	37,05	31,4	43,5	
	E	38,05	2,68	38,15	32,4	43,5	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Левая сторона. Сжатие. 6 мес		343,99	34,84	352,64	305,64	373,68	<0,001
	B	351,35	19,37	341,64	338,75	373,65	
	C	484,98	19,88	484,48	452,74	518,86	
	D	495,16	12,14	492,79	473,64	512,64	
	E	501,58	28,06	502,4	447,1	547,2	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Правая сторона. Покой. 6 мес		45,43	2,48	44,1	43,9	48,3	0,018
	B	38,77	5,26	41,5	32,7	42,1	
	C	39,53	2,58	39,9	34,2	42,3	
	D	38	2,72	37,7	30,5	42,7	
	E	39,05	2,74	39,3	32,7	44,1	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Правая сторона. Сжатие. 6 мес	A	302,5	31,17	296,53	274,75	336,23	<0,001
	B	321,28	37,67	302,54	296,65	364,64	
	C	292,92	27,38	286,21	259,8	342,43	
	D	309,05	28,41	301,98	258,96	368,54	
	E	538,81	33,47	533,55	487,4	597,2	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Левая сторона. Покой. 6 мес	A	31,93	2,15	32,7	29,5	33,6	0,381
	B	29,23	3,05	29,2	26,2	32,3	
	C	29,05	2,83	29,3	25,1	33,5	
	D	28,18	4,11	28,1	19,7	37,9	
	E	28,08	3,67	28,45	19,5	34	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Левая сторона. Сжатие. 6 мес	A	315,94	56,1	307,86	264,32	375,64	<0,001
	B	298,88	69,23	264,54	253,53	378,56	
	C	287,87	28,11	284,69	245,64	352,54	
	D	286,89	21,44	285,81	256,24	338,56	
	E	548,09	40,62	551,15	486,5	600,3	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Правая сторона. Покой. 1 год	A	54,13	11,92	58,7	40,6	63,1	<0,001
	B	45,53	7,75	48,2	36,8	51,6	
	C	43,47	4,3	44,1	35,9	54,4	
	D	38,61	3,21	37,95	35,7	49,5	
	E	39,05	2,42	39,8	34	42,5	

Продолжение таблицы Б.3

Показатель / Группа		Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	p
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Правая сторона. Сжатие. 1 год	A	460	5,8	463,2	453,3	463,5	0,002
	B	466,53	4,91	463,9	463,5	472,2	
	C	477,51	18,96	474,45	452,5	534,6	
	D	498,13	19,57	501,9	459,4	532,2	
	E	497,49	32,65	492,5	447,1	558,6	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Левая сторона. Покой. 1 год	A	47,8	0,56	47,7	47,3	48,4	<0,001
	B	42,37	2,94	43,2	39,1	44,8	
	C	38,37	3,66	38,65	31,7	45,7	
	D	35,3	2,79	35,8	31	40,9	
	E	38,05	2,68	38,15	32,4	43,5	
Максимальная амплитуда ВМ в мкВ. Левая сторона. Сжатие. 1 год	A	486,17	24,84	474,4	469,4	514,7	0,362
	B	500,93	35,85	505,3	463,1	534,4	
	C	499,85	20,98	501,35	432,1	532,2	
	D	490,47	25,6	492,35	427,7	556,6	
	E	501,58	28,06	502,4	447,1	547,2	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Правая сторона. Покой. 1 год	A	44,83	3,59	43,5	42,1	48,9	<0,001
	B	42,5	4,7	40,3	39,3	47,9	
	C	33,96	4,95	33,05	24,8	42,1	
	D	29,95	4,37	30,3	21,2	40,1	
	E	39,05	2,74	39,3	32,7	44,1	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Правая сторона. Сжатие. 1 год		534,83	21,21	541,1	511,2	552,2	0,726
	B	522,27	40,89	524,3	480,4	562,1	
	C	527,81	28,88	523,05	471,6	583,6	
	D	528,94	25,64	522,35	492,2	576,1	
	E	538,81	33,47	533,55	487,4	597,2	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Левая сторона. Покой. 1 год	A	31,03	1,3	31,1	29,7	32,3	0,002
	B	33,47	5,16	33,1	28,5	38,8	
	C	30,52	2,55	29,9	26,7	35,7	
	D	26,75	3,27	27,25	21,2	33,5	
	E	28,08	3,67	28,45	19,5	34	
Максимальная амплитуда ЖМ в мкВ. Левая сторона. Сжатие. 1 год	A	539,77	30,45	537,7	510,4	571,2	0,326
	B	567,23	21,47	578,1	542,5	581,1	
	C	548,69	34,42	558,6	482,5	584,1	
	D	531,31	41,1	539,2	473,4	599,1	
	E	548,09	40,62	551,15	486,5	600,3	

ПРИЛОЖЕНИЕ В.

Результаты сравнительного анализа показателей микрогемодинамики

Таблица В.1 – Сравнение результатов показателей микрогемодинамики контрольной группы (норма) и исследуемых групп пациентов (дефект)

Показатель, время после протезирования / Группа		Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	p
М, 2 недели	Норма	11,868	1,750	11,800	8,04	15,79	<0,001
	Дефект	20,120	1,796	20,135	16,48	24,13	
σ, 2 недели	Норма	1,604	0,484	1,565	0,94	2,93	<0,001
	Дефект	2,751	0,791	2,795	0,97	5,19	
Кv, 2 недели	Норма	4,859	3,590	3,590	2,12	15,65	<0,001
	Дефект	14,834	1,762	14,885	10,71	19,05	
М, 1 месяц	Норма	18,465	1,905	18,210	14,79	23,30	<0,001
	Дефект	20,120	1,796	20,135	16,48	24,13	
σ, 1 месяц	Норма	1,614	0,460	1,515	1,02	2,84	<0,001
	Дефект	2,751	0,791	2,795	0,97	5,19	
Кv, 1 месяц	Норма	12,968	2,300	12,355	10,69	19,71	<0,001
	Дефект	14,834	1,762	14,885	10,71	19,05	
М, 3 месяца	Норма	24,490	2,756	24,010	20,59	32,16	<0,001
	Дефект	20,120	1,796	20,135	16,48	24,13	
σ, 3 месяца	Норма	1,702	0,468	1,640	1,02	2,85	<0,001
	Дефект	2,751	0,791	2,795	0,97	5,19	
Кv, 3 месяца	Норма	11,455	1,571	11,325	8,09	14,50	<0,001
	Дефект	14,834	1,762	14,885	10,71	19,05	
М, 6 месяцев	Норма	22,200	1,557	21,895	19,02	25,87	<0,001
	Дефект	20,120	1,796	20,135	16,48	24,13	
σ, 6 месяцев	Норма	2,075	0,474	2,010	1,13	2,99	<0,001
	Норма	2,751	0,791	2,795	0,97	5,19	
Кv, 6 месяцев	Дефект	14,449	1,518	14,470	10,71	18,01	0,297
	Норма	14,834	1,762	14,885	10,71	19,05	
М, 1 год	Дефект	20,861	1,867	20,710	17,54	27,18	0,069
	Норма	20,120	1,796	20,135	16,48	24,13	
σ, 1 год	Дефект	2,455	0,678	2,455	1,27	4,80	0,031
	Норма	2,751	0,791	2,795	0,97	5,19	
Кv, 1 год	Дефект	15,952	1,136	15,910	13,94	18,74	<0,001
	Норма	14,834	1,762	14,885	10,71	19,05	

Таблица В.2 – Сравнение полученных результатов показателей микрогемодинамики в контрольные промежутки времени

Показатель, время после протезирования	Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	р
М, 2 недели	11,87	1,75	11,80	8,04	15,79	<0,001
М, 1 месяц	18,47	1,91	18,21	14,79	23,30	
М, 3 месяца	24,49	2,76	24,01	20,59	32,16	
М, 6 месяцев	22,20	1,56	21,90	19,02	25,87	
М, 1 год	20,86	1,87	20,71	17,54	27,18	
σ, 2 недели	1,60	0,48	1,57	0,94	2,93	
σ, 1 месяц	1,61	0,46	1,52	1,02	2,84	
σ, 3 месяца	1,70	0,47	1,64	1,02	2,85	
σ, 6 месяцев	2,07	0,47	2,01	1,13	2,99	
σ, 1 год	2,46	0,68	2,46	1,27	4,80	
Кv, 2 недели	4,86	3,59	3,59	2,12	15,65	
Кv, 1 месяц	12,97	2,30	12,36	10,69	19,71	
Кv, 3 месяца	11,46	1,57	11,33	8,09	14,50	
Кv, 6 месяцев	14,45	1,52	14,47	10,71	18,01	
Кv, 1 год	15,95	1,14	15,91	13,94	18,74	

Таблица В.3 – Парные множественные сравнения полученных результатов показателей микрогемодинамики в контрольные промежутки времени в зависимости от группы

М, 2 нед	Статистика критерия	р	М, 1 мес	Статистика критерия	р	М, 3 мес	Статистика критерия	р	М, 6 мес	Статистика критерия	р
А–В	-8,000	,714	А–В	-18,667	,392	Е–D	27,711	,000	Е–D	15,441	,031
А–С	-17,508	,290	А–С	-24,558	,137	Е–С	43,786	,000	Е–В	23,808	,135
А–D	-24,608	,137	А–D	-49,683	,003	Е–В	58,011	,000	Е–С	37,491	,000
А–Е	-64,833	,000	А–Е	-54,170	,001	Е–А	63,678	,000	Е–А	56,975	,000
В–С	-9,508	,565	В–С	-5,892	,722	D–С	16,075	,057	D–В	8,367	,613
В–D	-16,608	,315	В–D	-31,017	,061	D–В	30,300	,067	D–С	22,050	,009
В–Е	-56,833	,000	В–Е	-35,504	,026	D–А	35,967	,030	D–А	41,533	,012
С–D	-7,100	,400	С–D	-25,125	,003	С–В	14,225	,390	В–С	-13,683	,408
С–Е	-47,325	,000	С–Е	-29,612	,000	С–А	19,892	,229	В–А	33,167	,128
D–Е	-40,225	,000	D–Е	-4,487	,530	В–А	5,667	,795	С–А	19,483	,239
О, 2 нед	Статистика критерия	р	О, 1 мес	Статистика критерия	р	О, 3 мес	Статистика критерия	р	О, 6 мес	Статистика критерия	р
С–D	-20,800	,014	А–С	-5,075	,759	В–С	-11,592	,483	А–С	-9,125	,581
С–В	44,592	,007	А–В	-6,667	,760	В–А	13,167	,546	А–В	-22,000	,313
С–А	49,592	,003	А–D	-32,425	,050	В–D	-36,867	,026	А–D	-33,125	,045
С–Е	-52,664	,000	А–Е	-54,261	,001	В–Е	-57,406	,000	А–Е	-46,196	,004
D–В	23,792	,150	С–В	1,592	,923	С–А	1,575	,924	С–В	12,875	,436
D–А	28,792	,082	С–D	-27,350	,001	С–D	-25,275	,003	С–D	-24,000	,004
D–Е	-31,864	,000	С–Е	-49,186	,000	С–Е	-45,814	,000	С–Е	-37,071	,000
В–А	5,000	,819	В–D	-25,758	,119	А–D	-23,700	,152	В–D	-11,125	,501
В–Е	-8,072	,612	В–Е	-47,594	,003	А–Е	-44,239	,005	В–Е	-24,196	,128
А–Е	-3,072	,847	D–Е	-21,836	,002	D–Е	-20,539	,004	D–Е	-13,071	,068
Кv, 2 нед	Статистика критерия	р	Кv, 1 мес	Статистика критерия	р	Кv, 3 мес	Статистика критерия	р	Кv, 1 год	Статистика критерия	р
С–D	-10,500	,214	С–D	-12,275	,146	А–С	-4,433	,789	Е–В	9,080	,568
С–А	40,083	,015	С–Е	-42,897	,000	А–В	-9,667	,657	Е–С	18,913	,008
С–В	44,417	,007	С–В	65,458	,000	А–D	-24,133	,144	Е–D	21,563	,003
С–Е	-52,424	,000	С–А	72,792	,000	А–Е	-52,616	,001	Е–А	25,080	,115
D–А	29,583	,074	D–Е	-30,622	,000	С–В	5,233	,752	В–С	-9,833	,552
D–В	33,917	,040	D–В	53,183	,001	С–D	-19,700	,020	В–D	-12,483	,450
D–Е	-41,924	,000	D–А	60,517	,000	С–Е	-48,183	,000	В–А	16,000	,463
А–В	-4,333	,842	Е–В	22,562	,156	В–D	-14,467	,382	С–D	-2,650	,754
А–Е	-12,341	,438	Е–А	29,895	,060	В–Е	-42,949	,007	С–А	6,167	,709
В–Е	-8,007	,615	В–А	7,333	,737	D–Е	-28,483	,000	D–А	3,517	,832

Таблица В.4 – Сравнение полученных результатов показателя микроциркуляции в контрольные промежутки времени в зависимости от группы

Время после протезирования	Группа	Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	р
2 недели	A	9,70	0,15	9,71	9,55	9,84	<0,001
	B	10,15	1,96	10,51	8,04	11,90	
	C	11,62	1,35	11,80	8,04	13,62	
	D	12,70	1,74	12,86	10,22	15,79	
	E	20,12	1,80	20,14	16,48	24,13	
1 месяц	A	15,26	0,44	15,35	14,79	15,65	<0,001
	B	17,67	0,58	17,86	17,01	18,13	
	C	17,90	1,37	17,89	15,24	20,62	
	D	19,63	1,78	19,94	16,36	23,30	
	E	20,12	1,80	20,14	16,48	24,13	
3 месяца	A	30,87	1,82	31,65	28,79	32,16	<0,001
	B	27,67	1,66	28,01	25,86	29,13	
	C	24,65	1,72	24,53	21,48	27,90	
	D	22,90	1,92	22,43	20,59	28,09	
	E	20,12	1,80	20,14	16,48	24,13	
6 месяцев	A	24,88	0,89	24,61	24,15	25,87	<0,001
	B	21,74	1,53	21,90	20,14	23,18	
	C	22,75	1,14	22,85	20,63	25,12	
	D	21,32	1,34	21,34	19,02	25,65	
	E	20,12	1,80	20,14	16,48	24,13	
1 год	A	22,80	0,37	22,87	22,40	23,12	0,092
	B	21,13	1,01	21,15	20,12	22,13	
	C	20,85	1,82	20,75	17,54	23,51	
	D	20,54	2,03	20,41	18,02	27,18	
	E	20,12	1,80	20,14	16,48	24,13	

Таблица В.5 – Сравнение полученных результатов показателя среднего колебания перфузии в контрольные промежутки времени в зависимости от группы

Время после протезирования	Группа	Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	р
2 недели	A	2,60	0,49	2,84	2,04	2,93	<0,001
	B	2,38	0,23	2,33	2,18	2,64	
	C	1,21	0,16	1,22	0,94	1,53	
	D	1,73	0,25	1,76	1,10	2,12	
	E	2,75	0,79	2,80	0,97	5,19	
1 месяц	A	1,19	0,13	1,19	1,06	1,32	<0,001
	B	1,35	0,06	1,37	1,28	1,39	
	C	1,31	0,24	1,27	1,02	1,84	
	D	2,02	0,36	2,02	1,29	2,84	
	E	2,75	0,79	2,80	0,97	5,19	
3 месяца	A	1,49	0,32	1,62	1,12	1,72	<0,001
	B	1,15	0,13	1,08	1,08	1,30	
	C	1,44	0,28	1,33	1,02	1,95	
	D	2,08	0,39	2,06	1,28	2,85	
	E	2,75	0,79	2,80	0,97	5,19	
6 месяцев	A	1,64	0,17	1,59	1,49	1,83	<0,001
	B	2,05	0,80	2,51	1,13	2,52	
	C	1,85	0,31	1,77	1,40	2,53	
	D	2,37	0,43	2,45	1,49	2,99	
	E	2,75	0,79	2,80	0,97	5,19	
1 год	A	2,27	0,43	2,11	1,94	2,76	0,001
	B	3,45	1,64	3,92	1,62	4,80	
	C	2,11	0,40	2,06	1,31	2,86	
	D	2,68	0,53	2,82	1,27	3,52	
	E	2,75	0,79	2,80	0,97	5,19	

Таблица В.6 – Сравнение полученных результатов показателя коэффициента вариации в контрольные промежутки времени в зависимости от группы

Время после протезирования	Группа	Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	p
2 недели	A	13,22	2,11	12,15	11,86	15,65	<0,001
	B	13,90	1,52	13,87	12,40	15,44	
	C	3,48	1,46	3,20	2,12	9,42	
	D	3,63	0,37	3,71	2,89	4,23	
	E	14,83	1,76	14,89	10,71	19,05	
1 месяц	A	19,45	0,38	19,63	19,02	19,71	<0,001
	B	17,35	0,57	17,03	17,01	18,01	
	C	11,79	0,76	11,97	10,69	13,05	
	D	12,52	0,74	12,59	11,03	13,87	
	E	14,83	1,76	14,89	10,71	19,05	
3 месяца	A	10,24	1,13	10,24	9,11	11,36	<0,001
	B	10,87	2,30	11,03	8,49	13,08	
	C	10,77	1,06	10,90	8,09	12,70	
	D	12,41	1,52	12,87	8,98	14,50	
	E	14,83	1,76	14,89	10,71	19,05	
6 месяцев	A	14,80	1,78	14,04	13,53	16,84	0,205
	B	16,17	1,87	16,22	14,27	18,01	
	C	14,63	1,42	14,92	12,05	16,90	
	D	13,96	1,40	14,24	10,71	16,57	
	E	14,83	1,76	14,89	10,71	19,05	
1 год	A	16,08	1,00	16,13	15,05	17,05	0,010
	B	15,42	1,54	15,31	13,94	17,01	
	C	15,92	1,09	15,90	14,18	18,74	
	D	16,05	1,21	15,94	13,95	18,20	
	E	14,83	1,76	14,89	10,71	19,05	

ПРИЛОЖЕНИЕ Г.
Патенты на изобретение

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 2788895

**Сложный челюстной obtурирующий протез с
цельнолитым металлическим кобальтохромовым
базисом и сферической вогнутой obtурирующей частью**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Гуйтер Ольга Сергеевна (RU), Куликова Дарья Андреевна (RU), Инжуватова Ксения Павловна (RU)*

Заявка № **2022107983**

Приоритет изобретения **25 марта 2022 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **25 января 2023 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **25 марта 2042 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

документ подготовлен с использованием
системы "Интеллектуальная собственность"
"Трунов, Зубов, Орлов Сергеевич"
© 2017-2023

Ю.С. Зубов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2830935

**Способ диагностики хронического воспаления
слизистой оболочки протезного ложа у пациентов с
замещающими съемными протезами**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова" Министерства
здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Гуйтер Ольга Сергеевна (RU), Шулькин Алексей
Владимирович (RU), Инжуватова Ксения Павловна (RU)*

Заявка № 2024112585

Приоритет изобретения 08 мая 2024 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 26 ноября 2024 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 08 мая 2044 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

документ подписан электронной подписью
Сергей Юрьевич Зубов (2024.11.26) в документе
Подпись: Зубов Сергей Юрьевич
Действительность: 2024.11.26 10:00:00

Ю.С. Зубов

