

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. В. И. РАЗУМОВСКОГО» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МАКАРОВА Надежда Игоревна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ИМПЛАНТОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАБАЧНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.14 - Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Н. В. Булкина

Саратов -2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Потребность в дентальной имплантации и возможности ее применения в различных клинических ситуациях.....	11
1.2. Современные представления об остеоинтеграции дентальных имплантатов.....	14
1.3. Курение табака и его влияние на организм человека и состояние полости рта	19
1.4. Курение и дентальная имплантация.....	26
1.5. Применение физиотерапии при дентальной имплантации. Обоснование применения ТГЧ-терапии в стоматологии.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Дизайн экспериментального исследования.....	41
2.2. Методика физиотерапевтического воздействия ЭМИ ТГЧ на частотах МСИП атмосферного кислорода 129,0 ГГц на экспериментальных животных.....	44
2.3. Методика оперативного вмешательства у экспериментальных животных.....	46
2.4. Лазерная доплеровская флоуметрия.....	48
2.5. Определение концентрации маркера дисфункции эндотелия асимметричного диметиларгинина (ADMA).....	49
2.6. Конусно-лучевая компьютерная томография.....	50
2.7. Гистоморфологические методы исследования.....	51
2.8. Методы статистической обработки данных	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53
3.1. Результаты исследования состояния капиллярного кровотока и уровня экспрессии маркера дисфункции эндотелия асимметричного диметиларгинина.....	53
3.1.1. Контрольная группа.....	53

3.1.2. 2 группа.....	57
3.1.3. 3 группа.....	64
3.2. Результаты конусно-лучевой компьютерной томографии зоны оперативного вмешательства.....	70
3.3. Результаты гистоморфологического исследования.....	76
3.3.1. Контрольная группа.....	76
3.3.2. 2 группа.....	81
3.3.3. 3 группа.....	95
3.3.4. Сравнительный анализ результатов гистологического исследования.....	111
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	122
ВЫВОДЫ.....	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Активное применение дентальной имплантации для реабилитации пациентов с полным и частичным отсутствием зубов базируется на фундаментальном научно-практическом опыте отечественных и зарубежных исследователей, постоянно дополняемом новыми данными. Расширение представлений об остеоинтеграции, совершенствование материалов и конструкции имплантата, внедрение новых методик лечения расширяет возможности оказания помощи большему контингенту пациентов, повышает качество жизни (Булкина Н.В., Турусова Е.В., Перунов А.Ю., 2012; Лясников В.Н., Лепилин А.В., Протасова Н.В., 2013; Олесова В.Н. и соавт., 2019; Цициашвили А.М., Гуревич К.Г., Панин А.М., 2019; Buser D., Sennerby L., De Bruyn H., 2017; Gallucci G.O., Hamilton A., Zhou W., 2018; Khoury F., Hanser T., 2019).

Курение является одним из наиболее часто упоминаемых в литературе факторов риска неудачи имплантологического лечения. Отмечается роль воздействия табачного дыма в инициации и поддержании воспаления вокруг дентального имплантата, более прогрессивная потеря кости в маргинальной области и более частое отторжение имплантата у курящих пациентов, по сравнению с некурящими (Григорьян А.С., Орлов А.А., Рыбалко А.С., 2019; Akram Z. et al., 2018; Naseri R., Yaghini J., Feizi A., 2020).

У пациентов с никотиновой зависимостью отмечается ухудшение микроциркуляции в тканях пародонтального комплекса, снижение сосудистого тонуса и активности макрофагов, усиление образования свободных радикалов кислорода, снижение барьерной функции пародонта (Ибрагим Р.Х., Козлов В.И., Гурова О.А., 2017; Takamiya A.S., Goiato M.C., Filho H.G., 2014; Mumcu E., Beklen A., 2019).

Важнейшую роль в процессе интеграции дентального имплантата в костной ткани играют состояние сосудистого русла и уровень кровоснабжения в зоне повреждения. В условиях ишемии и гипоксии

возникает тенденция к образованию фиброзной и хрящевой тканей вместо формирования костных структур (Перикова М.Г. и соавт., 2013; Lee J.S. et al., 2017).

Учитывая роль кровоснабжения зоны имплантационного ложа для процесса интеграции, представляется перспективной разработка современных неинвазивных способов коррекции микрогемодинамических нарушений, вызванных воздействием табачного дыма, и создания благоприятных условий для заживления тканей вокруг дентальных имплантатов, при этом существенно не удорожающих стоимость лечения.

Степень разработанности темы. В настоящее время известно об эффективности применения различных методов физиотерапии при дентальной имплантации, что позволяет уменьшить болевой синдром, выраженность воспалительных явлений, ускорить течение процессов регенерации (Корчажкина Н.Б., Радзиевский С.А., Олесова В.Н., 2002; Порошин А.В. и соавт., 2009; Лепилин А.В. и соавт., 2010; Рубникович С.П., Хомич И.С., Денисова Ю.Л., 2020; Zayed S.M., Hakim A.A.A., 2020). Однако найдено немного работ, направленных на изучение возможности физиотерапевтической коррекции микроциркуляции и состояния эндотелия сосудов в костной ткани, скомпрометированных табачной интоксикацией (Yen C.Y. et al., 2008), в том числе при проведении дентальной имплантации у курильщиков (Deeb M. et al., 2020).

Несмотря на данные ряда исследований, демонстрирующих корректирующее влияние даже временной отмены курения на процесс заживления тканей вокруг титанового имплантата (César-Neto J.B. et al., 2005; Peleg M., Garg A.K., Mazor Z., 2006), а также на состояние эндотелия сосудистой стенки (Yen C.Y. et al., 2008), в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по применению протокола временной отмены курения при дентальной имплантации на фоне хронической табачной интоксикации (ХТИ).

Цель исследования: в эксперименте обосновать целесообразность применения ТГЧ-терапии на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода 129,0 ГГц и протокола временной отмены курения при проведении дентальной имплантации на фоне хронической табачной интоксикации.

Задачи исследования:

1. В эксперименте определить характер нарушений микроциркуляции и функционального состояния эндотелия сосудистой стенки тканей слизистой оболочки полости рта в условиях ХТИ, а также их обратимость при ее прекращении.
2. В эксперименте на модели ХТИ у кроликов с использованием гистоморфометрических методов и конусно-лучевой компьютерной томографии изучить особенности процесса репаративной регенерации тканей в области дентального имплантата в зависимости от режима ХТИ.
3. Изучить в эксперименте патогенетические механизмы нормализующего действия ТГЧ-терапии на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения (МСИП) атмосферного кислорода 129,0 ГГц на микрогемодинамику слизистой в области оперативного вмешательства и гистоморфоструктуру периимплантатных тканей.
4. Провести сравнительную оценку системы микроциркуляции и функционального состояния эндотелия сосудистой стенки, гистоморфологических и рентгенологических результатов процессов репаративной регенерации периимплантатных тканей у экспериментальных животных при применении различных протоколов ТГЧ-облучения и временной отмены ХТИ.
5. На основании полученных данных разработать рекомендации для проведения клинических исследований и выбора тактики применения различных схем ТГЧ-терапии на частоте МСИП атмосферного кислорода 129,0 ГГц и протокола временной отмены курения при имплантологическом лечении пациентов с табачной зависимостью.

Научная новизна.

Впервые на экспериментальной модели изучены особенности микрогемодиализации, динамики концентрации маркера эндотелиальной дисфункции асимметричного диметиларгинина (ADMA) и репаративной регенерации тканей в области дентального имплантата в условиях ХТИ.

Впервые проведена комплексная сравнительная оценка влияния локального и сочетанного воздействия ТГЧ-терапии на частоте МСИП атмосферного кислорода 129,0ГГц на состояние периимплантатных тканей с использованием методов лазерной доплеровской флоуметрии, исследования уровня ADMA, гистоморфологических и рентгенологических данных, разработана методика коррекции микроциркуляторных нарушений, обусловленных табачной интоксикацией, с помощью воздействия ТГЧ-облучения на область оперативного вмешательства и проекцию мечевидного отростка грудины (патент РФ на изобретение №2715093 от 25.02.2020г. «Способ коррекции нарушений микроциркуляции крови в пародонте при хронической табачной интоксикации в эксперименте»).

Впервые при проведении дентальной имплантации на животной модели в условиях ХТИ проведена сравнительная оценка системы микроциркуляции и функционального состояния эндотелия сосудистой стенки, гистоморфологических и рентгенологических результатов репаративной регенерации периимплантатных тканей при применении различных вариантов сочетания временной отмены курения с ТГЧ-терапией на частоте МСИП атмосферного кислорода 129,0ГГц.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Для теории расширены представления об изменениях функционального состояния микроциркуляторного русла и течения процессов репаративной регенерации в тканях ротовой полости на фоне ХТИ.
2. Разработана новая оригинальная методика физиотерапевтического воздействия ЭМИ терагерцевого диапазона на частоте МСИП атмосферного

кислорода 129,0 ГГц как метода коррекции микроциркуляторных нарушений в периимплантатной зоне, обусловленных ХТИ.

3. Произведено экспериментальное обоснование применения протокола временного прекращения табачной интоксикации для коррекции регионарного кровотока в тканях операционного поля, что позволяет улучшить условия для проведения оперативного вмешательства и дальнейшего течения репаративных процессов в зоне установленного дентального имплантата.

4. Получены экспериментальные данные, которые могут быть положены в основу дальнейших клинических исследований, направленных на разработку детальных протоколов ведения имплантологического лечения у пациентов, страдающих табакозависимостью.

Методология и методы исследования. При проведении исследования руководствовались принципами доказательной медицины. Для решения поставленных задач проведено рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование. В ходе работы использовались лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. ХТИ имеет многогранное влияние на ткани полости рта: приводит к снижению перфузии тканей пародонта и замедлению сроков репаративной регенерации костной ткани вокруг дентального имплантата, на фоне снижения неоангиогенеза и снижения объемной доли сосудистого компонента.

2. Временное прекращение ХТИ позволяет достичь частичной нормализации регионарного кровотока и обеспечить улучшение условий течения репаративных процессов, однако после возобновления воздействия табачного дыма состояние гемомикроциркуляции в тканях пародонта снова ухудшается.

3. Учитывая не только локальное, но и системное патогенное воздействие компонентов табачного дыма на гемодинамику, применение сочетанного

воздействия терагерцевого облучения на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц имеет большую эффективность по сравнению с локальным и приближает уровень трофики тканей в области оперативного вмешательства к результатам контрольной группы.

Степень достоверности. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального исследования и его продолжительностью, использованием современных методов регистрации и статистической обработки данных.

Лично автором был проведен обзор литературы по тематике диссертационной работы, определены цель и задачи исследования. Оперативное вмешательство у лабораторных животных, фиксация лабораторных и рентгенологических результатов эксперимента с ведением компьютерной базы данных и их статистической обработкой выполнены автором лично, что позволило изложить результаты собственного исследования, провести их обсуждение, сформулировать выводы и практические рекомендации. Подготовка и оформление текста диссертации и автореферата произведены автором лично.

Апробация работы. Результаты исследования доложены на VII Всероссийской научной школе-семинаре MetaNanoBio 2020 «Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцевого и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами» (Саратов, 2020); I Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 45-летию отделения челюстно-лицевой хирургии Пензенской областной клинической больницы имени Н. Н. Бурденко и 5-летию кафедры челюстно-лицевой хирургии Медицинского института Пензенского государственного университета «Актуальные проблемы развития челюстно-лицевой хирургии на территории Поволжья» (Пенза, 2020).

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов

диссертационных исследований, 1 статья в издании, входящем в базу Web of Science. Получен 1 патент на изобретение, зарегистрирован 1 секрет производства (ноу-хау).

Внедрение в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в учебную и научную работу кафедры стоматологии терапевтической ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; в учебную и научную работу кафедры стоматологии общей практики, стоматологии терапевтической и стоматологии детской Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; в учебную и научную работу кафедры стоматологии и кафедры челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет».

Результаты внедрены в практику лечебной работы стоматологической клиники факультета стоматологии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 177 страницах и состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы из 251 источника, из них 119 на русском языке, 132 иностранных. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 52 рисунками.

ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Потребность в дентальной имплантации и возможности ее применения в различных клинических ситуациях

На современном этапе развития стоматологии реабилитация пациентов с использованием дентальных имплантатов прочно вошла в повседневную практику. Активное применение дентальной имплантации базируется на фундаментальном научно-практическом опыте отечественных и зарубежных исследователей, постоянно дополняемом новыми данными (Branemark P.-I. et al., 1983; Albrektsson T., 1994; Davies J.E., 1998; Олесова В.Н. и соавт., 2019; Кулаков А.А. и соавт., 2019; Schubert O. et al., 2018; Meloni S.M. et al., 2019).

Протезирование на имплантатах успешно применяется при одиночных, включенных и концевых дефектах зубного ряда, при полном отсутствии зубов. Актуальность данного метода стоматологической реабилитации пациентов связана с высокой распространенностью частичной и полной потери зубов и потребностью пациентов в эффективном восстановлении целостности зубочелюстной системы в условиях возрастающих требований к эстетике и комфорту. Внедрение новых методик лечения с использованием дентальных имплантатов расширяет возможности оказания помощи большему контингенту пациентов, повышает качество жизни (Булкина Н.В., Турусова Е.В., Перунов А.Ю., 2012; Neuberer S. et al., 2015; Бондаренко Н.А. и соавт., 2015 Tallarico M. et al., 2018; Цициашвили А.М., Гуревич К.Г., Панин А.М., 2019; Симоненко А.А. и соавт., 2019).

Распространенность частичной вторичной адентии в нашей стране, по данным Стоматологической Ассоциации России, составляет от 40 до 75% в зависимости от возрастной группы. Процент лиц с полным отсутствием зубов предсказуемо увеличивается в старших возрастных группах.

Согласно данным исследований в различных субъектах Российской Федерации, нуждаемость населения в стоматологической ортопедической

помощи варьирует от 16,8% у лиц 20-29 лет до 99,6% у обследуемых пожилого и старческого возраста. Закономерно, что в более старших возрастных группах отмечалась большая протяженность дефектов зубного ряда и большая распространенность полной адентии (Бондаренко Н.А., Лосев Ф.Ф., Бондаренко А.Н., 2010; Иорданишвили А.К., Самсонов В.В., Лобейко В.В., 2013; Сеницына А.В., Кушкова Н.Е., Громова С.Н., 2018; Гаврилов П.Г. и соавт., 2018; Ахметов С.Е. и соавт., 2020; Дзалаева Ф.К. и соавт., 2020).

Бондаренко Н.А. и соавт. (2010) в результате оценки скринингового осмотра и опроса 2758 жителей г. Краснодара установили, что нуждаемость в протезировании зубов составляет 53,2%, из которых потребность в применении дентальных имплантатов – 45,4%.

Социологический опрос жителей Ставропольского края, проведенный Михайловой Ю.В. (2013), выявил нуждаемость населения в протезировании на уровне 49,3% и высокую потребность его в дентальной имплантации. Около 70% респондентов выразили желание провести ортопедическое лечение с использованием дентальных имплантатов.

Для удовлетворения потребностей населения в качественном стоматологическом лечении в настоящее время применяются различные варианты протезирования на имплантатах. Дентальная имплантация открывает новые возможности для замещения дефектов зубного ряда при частичном и полном отсутствии зубов, поскольку обладает рядом преимуществ перед традиционными съемными и несъемными протезами. Опирающиеся на имплантаты ортопедические конструкции не требуют препарирования соседних зубов, что выгодно отличает их от мостовидных конструкций, являются более физиологичными, по сравнению со съемными протезами, так как нагрузка при жевании передается по оси имплантата непосредственно на кость челюсти. Кроме того, имплантаты могут быть использованы для улучшения фиксации съемных протезов, тем самым повышая функциональность и уровень комфорта для пациента (Хобкек Д.А.

и соавт., 2007; Куцевляк В.И., Курицын А.В., 2015; Melilli D. et al., 2017; Мельников Ю.А., Жолудев С.Е., 2020; Рубникович С.П., Горбачев Ф.А., 2020).

Шашмурина В.Р. (2008) исследовала применение протезов на имплантатах при полном отсутствии зубов на нижней челюсти и продемонстрировала их преимущества в сравнении с полными съемными протезами, выявив более медленные темпы атрофии и улучшение регионарного кровотока в тканях протезного ложа (в среднем в 1,6 раз в течение 1,5-3 месяцев против 1,2 раз через 12 месяцев при использовании полных съемных протезов).

Берсанов Р.У. (2015) отмечает высокую удовлетворенность протезированием на имплантатах у пациентов и стоматологов, 94,5% и 89,8% соответственно при несъемном протезировании и 89,1%-81,8% при использовании покрывных конструкций.

Учитывая растущий интерес пациентов к протезированию на имплантатах, предпринимаются попытки оптимизации подхода к данному виду лечения. Длительное время стандартом имплантологического лечения была двухэтапная методика, определенная Р. I. Branemark, как «классический протокол остеоинтеграции». При этом имплантат устанавливался в кость не менее чем через 3 месяца после удаления зуба и оставался закрытым слизистой оболочкой в течение 3-6 месяцев, в зависимости от челюсти, после чего проводился ортопедический этап и функциональное нагружение конструкции. Однако данный метод имеет ряд недостатков, включающих атрофию кости и слизистой оболочки при отсутствии нагрузки после удаления зуба, позднее обнаружение отсутствия остеоинтеграции, длительный срок ожидания пациентом результатов лечения (Давидян А.Л., 2006; Мушеев И.У., 2008; Canellas J.V.D.S. et al., 2019).

В последнее время появляется все больше сообщений об успехе немедленной имплантации, при которой производится установка дентального имплантата в лунку одномоментно с удалением, что позволяет

уменьшить количество хирургических вмешательств и существенно укоротить сроки лечения. По данным публикаций за последние годы, данная методика показывает сопоставимую эффективность в сравнении с классической двухэтапной методикой. Кроме того, отмечается, что пациенты легче дают согласие на проведение имплантологического лечения при сокращении его сроков (Говорун Н.В., Штеренберг А., 2016; Altintas N.Y. et al., 2016; Kim H.S. et al., 2019; Kakar A. et al., 2020).

Таким образом, дентальная имплантация является востребованным и высокотехнологичным способом решения проблемы полного и частичного отсутствия зубов. Традиционные способы замещения дефектов зубного ряда с помощью мостовидных и съемных ортопедических конструкций зачастую не позволяют добиться желаемого эстетического и функционального эффекта. Возможность достижения высоких результатов лечения с использованием протезирования на имплантатах делает этот метод популярным как среди врачей-стоматологов, так и среди пациентов.

Однако, несмотря на большое количество публикаций по данной теме, остается множество вопросов, касающихся возможности расширения показаний к дентальной имплантации, улучшения условий для интеграции имплантатов, сокращения периода реабилитации и повышения удовлетворенности пациентов результатами лечения.

1.2. Современные представления об остеоинтеграции дентальных имплантатов

По-прежнему краеугольным камнем при изучении дентальной имплантации является проблема достижения остеоинтеграции – феномена, описанного Р.-И. Branemark в 1969 году. Ее наличие является необходимым условием успеха протезирования с опорой на имплантаты в долгосрочной перспективе (Бер М., Миссика П., Джованьоли Ж.-Л., 2007; Воробьев А.А. и

соавт., 2009; Олесова В.Н., Хафизов Р.Г., Шматов К.В., 2018; Сирак С.В. и соавт., 2019; Pellegrini G. et al., 2018).

С момента открытия феномена остеоинтеграции по настоящее время накоплена обширная научная база данных, описывающая механизмы интеграции имплантата в костной ткани (Davies J.E., 1996; Park J.Y., 2001; Baschong W. et al., 2007; Vasak C., Busenlechner D., Schwarze U.Y., 2014; Buser D., Sennerby L., De Bruyn H., 2017).

Согласно литературным источникам, выделяют следующие способы организации тканей на границе имплантат / кость:

- остеоинтеграция - непосредственный контакт кости с поверхностью имплантата;
- фиброостеоинтеграция – опосредованный контакт, подразумевающий наличие соединительнотканной прослойки между собственно костью и имплантатом, состоящей из волокон коллагена и грубоволокнистой соединительной ткани;
- соединительнотканная интеграция, возникающая в случае, когда поверхность имплантата окружена волокнистой соединительной тканью.

В литературе первые два варианта описываются как нормальная реакция костной ткани на внедрение имплантата, а третий вариант свидетельствует о его отторжении.

Длительное время общепризнанной теорией остеоинтеграции остается теория ретракции кровяного сгустка «Blood clot retraction theory» (Davies J.E., 1998; Gruber R., Varga F., Fischer M. B., 2002).

Согласно теории ретракции кровяного сгустка, первой фазой процесса остеоинтеграции является остеокондукция, суть которой сводится к миграции и прилипанию мезенхимальных клеток и остеобластов к поверхности имплантата через остаток кровяного сгустка. Следующая фаза – остеоиндукция – непосредственное костеобразование, минерализация вновь сформированного костного матрикса. Завершающим этапом регенерации кости вокруг имплантата является ремоделирование, - длительный процесс

перестройки, складывающийся из чередующихся циклов резорбции и образования кости.

Введение имплантата в кость является хирургической травмой для ткани, вследствие которой развиваются воспаление, начальные проявления резорбции и запускается каскад сосудисто-тканевых реакций с последующей регенерацией. Важную роль в этом процессе играют состояние сосудистого русла и уровень кровоснабжения в зоне повреждения. В условиях ишемии возникает тенденция к образованию фиброзной и хрящевой тканей вместо формирования костных структур (Параскевич В.Л., 2002; Поройский С.В. и соавт., 2015).

Из крови, излившейся из сосудов костного ложа, формируется сгусток. Помимо тромбоцитов сгусток включает фибрин, сосудистые факторы роста, трансформирующий фактор роста, инсулиноподобный фактор роста и др. Данные компоненты стимулируют образование новых сосудов и заживление костной ткани (Сирак С.В., Перикова М.Г., 2010; Oprea W.E. et al., 2010; Anitua E. et al., 2015).

На начальном этапе остеоинтеграции, в процессе распознавания и адгезии клеток на поверхности имплантата активное участие принимают внеклеточный белок фибронектин и трансмембранные гетеродимеры – интегрины (Stephansson S.N., Byers B.A., García A.J., 2002; Omar O. et al., 2010).

Междисциплинарные исследования в иммунологии и имплантологии за два последних десятилетия существенно обогатили и углубили представления о механизмах репаративной регенерации костной ткани, в том числе при имплантации (Панахов Н.А., Махмудов Т.Г., Гусейнли Р.А., 2017).

Лабис В.В., Базикян Э.А. в ряде исследований демонстрируют необходимость рассмотрения сплавов металлов не с позиции «биоинертности», а с точки зрения их иммунологической совместимости с тканями организма.

Иммунокомпетентным клеткам отводится важная роль в регуляции процесса остеоинтеграции на разных стадиях. Синтезируемые клетками миелоидного ряда интерлейкины, хемокины, фактор некроза опухоли участвуют в регуляции взаимодействий клеток и межклеточного вещества с поверхностью имплантата (Stanford C.M., 2010; Thalji G.N., Nares S., Cooper L.F., 2014; Burkhardt M.A. et al., 2016).

Плотное прикрепление кровяного сгустка к поверхности имплантата и образование фибриновых «мостиков» между ней и жизнеспособной костью, создает условия для пролиферации остеогенных клеток вдоль нитей фибрина по направлению к имплантату и образования кости *de novo* на поверхности самого имплантата – контактного остеогенеза, основного механизма остеоинтеграции (Параскевич В.Л., 2011).

Особенности течения этого этапа во многом определяют дальнейшую интеграцию имплантата.

Прикрепление остеобластов к поверхности имплантата наблюдается уже в первые дни после его установки. Остеобласты синтезируют ряд белков-маркеров остеогенеза, таких как остеопонтин, остеокальцин, сиалопротеин, способствующих адгезии остеогенных клеток на поверхности имплантата, а также закреплению минеральных соединений во вновь образованном органическом матриксе кости. Затем начинается построение коллагеновой матрицы непосредственно на поверхности имплантата, отложение остеоподобного вещества, в дальнейшем трансформирующегося в костную ткань (Davies J.E., 2003; Ramazanoglu M. et al., 2013; Feller L. et al., 2015; Huo S.C., Yue B., 2020).

Минерализация кости связана с накоплением ионов кальция и фосфора во вновь образованном костном матриксе, и помимо кальций-связывающих белков в ней принимают участие фосфолипиды и хондроитинсульфат основного вещества (Герасимова Л.П. и соавт., 2018).

Интеграция имплантата только путем контактного остеогенеза представляется своеобразной идеальной моделью. Вероятнее всего, на

разных участках костно-имплантатного интерфейса параллельно протекают процессы контактного и дистантного остеогенеза. При этом для последнего характерно образование костной ткани на поверхности кости, окружающей имплантат (Кулаков А.А., Григорьян А.С., Архипов А.В., 2010).

Молодая костная ткань в дальнейшем подвергается длительной структурной перестройке. Данная стадия, ремоделирование кости, объединяет два разнонаправленных процесса – резорбцию костного вещества и образование новой кости. Резорбция незрелой кости происходит преимущественно в результате воздействия матриксных металлопротеиназ, секретлируемых остеокластами. При этом наблюдается повышение активности кислой фосфатазы. Построение новой кости в направлении имплантатной поверхности происходит благодаря высокой функциональной активности клеток остеобластического ряда и сопровождается экспрессией щелочной фосфатазы (Masuda T., Salvi G.E., Offenbacher S., 1997; Shubayev V. et al., 2004; Pikos M.A., Miron R.J., 2019).

Процесс ремоделирования тесно связан с условиями нагрузки имплантата и в конечном итоге приводит к замещению незрелой костной ткани функционально более полноценной структурой. Результатом структурной перестройки является соединение новообразованной кости с окружающим губчатым веществом (Котенко М.В., Раздорский В.В., 2016; Irandoust S., Müftü S., 2020; Tumedei M., Piattelli A., Degidi M., 2020).

Репаративная регенерация костной ткани вокруг имплантата является сложным многоэтапным процессом, в координации которого участвуют не только локальные клеточные элементы и сигнальные молекулы, регуляторная функция также осуществляется с участием нервной и эндокринной систем (Порошин А.В. и соавт., 2013).

Объективной оценке параметров остеоинтеграции имплантатов посвящено немало исследований. Группой ученых с участием доктора Т.Аlbrektsson (1993) в ходе морфологического исследования обнаружено в среднем около 80% контактов костной ткани с поверхностью имплантата на

протяжении всего интерфейса. По мнению авторов, для надежной остеоинтеграции имплантата необходимо, чтобы не менее 60% периимплантационной плотности составляло костное вещество (Воложин Г.А. и соавт., 2009; Wazen R.M. et al., 2010).

Исследования Т. Albrektsson и P.I. Branemark позволили сформулировать основные факторы, влияющие на процесс интеграции: материал, из которого изготовлен имплантат, его конструкция, качество поверхности, условия нагрузки, хирургическая техника при установке, состояние костной ткани вокруг имплантата.

В различных отечественных и зарубежных изданиях можно встретить и другие факторы, в том числе влияние общесоматического статуса, наличия или отсутствия вредных привычек, гигиенического состояния полости рта. В последние десятилетия работа по совершенствованию методик дентальной имплантации сводится к оптимизации процесса по данным направлениям.

В свете вышесказанного, представляется перспективным дальнейшее изучение механизмов воздействия системных и локальных факторов на процесс интеграции дентального имплантата с целью разработки способов их коррекции.

1.3. Курение табака и его влияние на организм человека и состояние полости рта

Табакокурение представляет собой важную проблему, не только с точки зрения здравоохранения, но и экономики Российской Федерации и всего мира. Несмотря на меры, предпринимаемые в большинстве стран для борьбы с курением, распространенность этой пагубной привычки все еще чрезвычайно велика. По опубликованным Всемирной организацией здравоохранения в 2019 году данным, в мире насчитывается около 1,1 миллиарда курильщиков. Ежегодно от заболеваний, ассоциированных с курением, умирает более 8 миллионов человек, из них около 1,2 миллиона -

гибнут вследствие пассивного курения (Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии, 2019).

Согласно статистическим данным, в России курит около 14% женщин и более 30% мужчин, при этом большая часть курильщиков находится в наиболее демографически активном и трудоспособном возрасте - от 19 до 44 лет. Смертность от проблем, связанных с курением, варьируясь по годам, может достигать 500 тысяч человек ежегодно (Максимов Д.М., 2018; Калабихина И.Е., Кузнецова П.О., 2019; Новоселова Е.Н., 2019; Баланова Ю.А., Капустина А.В., Шальнова С.А., 2020).

В ноябре 2010 года были опубликованы результаты проведенного при поддержке ВОЗ опроса взрослого населения, согласно которым, Российская Федерация заняла первое место по количеству курильщиков. Данная публикация послужила толчком к более активному включению нашей страны в мировую антитабачную кампанию (Куджева Ф.А., Куджева Е.К., 2018). Благодаря чему, в последние годы в России отмечается некоторое снижение числа курильщиков с 39% до 30% взрослого населения в период с 2009 по 2019 год.

Однако достигнутые результаты не дают повода для преждевременного оптимизма и требуют дальнейших усилий. Опасения вызывает распространенность курения среди подростков, которая, согласно статистическим данным, достигает 25% (Лазарева А.Д., 2018; Большакова П.Н., Черкасов С.Н., 2019).

Основной ущерб, наносимый курением, обусловлен негативным воздействием табачного дыма на различные органы и системы организма человека. Сегодня известно более семи тысяч химических соединений, присутствующих в табачном дыме, из которых около 250 признано вредоносными, и около 70 обладают канцерогенными свойствами. Доказанной способностью индуцировать развитие злокачественных опухолей обладают полициклические ароматические углеводороды, N-нитрозамины альдегиды, металлы, и другие вещества, высвобождающиеся при сгорании

табака (Белицкий Г.А., Кривошеева Л.В., Хитрово И.А., 2010; Набиева Л.В., Мешкова Н.А., 2019; Попруженко Т.В., Терехова Т.Н, 2020).

При сгорании сигареты образуются основной и дополнительный потоки табачного дыма. Основной поток, вдыхаемый курильщиком через мундштучный конец сигареты, составляют до 35% образовавшихся при горении веществ, сигаретный фильтр задерживает не более 15%. Большая же часть продуктов горения, содержащихся в дыме тлеющей сигареты и в выдыхаемом курильщиком воздухе, попадает в окружающую среду, образуя побочный, или боковой, поток. При этом опасности подвергается здоровье как самого курильщика, так и окружающих его лиц (Титова О.Н., Куликов В.Д., Суховская О.А., 2016; Avino P. et al., 2018).

Известно, что концентрация нитрозоаминов, обладающих доказанным канцерогенным действием, в побочном потоке в 50-100 раз превышает таковую в основном потоке, содержание аммиака – выше в 45 раз, никотина и смол – в 5 раз выше. Также следует отметить меньший размер частиц химических веществ в боковом потоке (до 0,1 мкм), по сравнению с основным (до 1,0 мкм), что обуславливает их более высокую проникающую способность.

Помимо проникновения через дыхательные пути табачный дым из атмосферы попадает в организм «вынужденных» курильщиков через кожный покров, слизистые оболочки, оседает на волосах (Радкевич Н.В., Левшин В.Ф., Слепченко Н.И., 2012; Гусева М.А., 2020).

Длительное систематическое воздействие сигаретного дыма на некурящих в бытовых условиях или на рабочем месте сопряжено с рисками для их здоровья, сопоставимыми с таковыми при активном курении. Выявлена взаимосвязь пассивного курения с сердечно-сосудистыми, бронхолегочными заболеваниями, онкопатологией, остеопорозом и другими проблемами со здоровьем (Александрова Е.Н., Николаев В.М., Иванов П.М., 2016; Kim K.H. et al., 2013; Karim Z.A. et al., 2015; Luepker R.V., 2016; Banks E., Joshy G., Korda R.J., 2019; Khoramdad M. et al., 2019).

Крепость табачных изделий определяется содержанием в них никотина и смол, масса которых в дыме одной сигареты, в соответствии с Техническим регламентом Таможенного союза, должна быть не более 1,0 мг и 10мг, соответственно (Исмаилова Р.Н., Закирова О.В., 2018).

Никотин – естественный инсектицид табачных растений, является основным компонентом, обуславливающим аддикцию у курильщиков. Во время курения легко попадает в кровоток и достигает жизненно важных органов, больше всего кумулируя в головном мозге, легких, печени, почках, слюне, проникает в грудное молоко. Являясь агонистом ацетилхолиновых рецепторов, никотин оказывает на них двоякое действие – стимулирующее в низких концентрациях и блокирующее при нарастании дозы. Потенцирование действия катехоламинов вызывает сужение коронарных артерий, при этом увеличивается частота и сила сокращений миокарда, повышается артериальное давление (Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., Ларина А.А., 2010; Lanza G.A., Spera F.R., Villano A., 2015; Qasim H. et al., 2019).

Окись углерода, поступая из сигаретного дыма в кровь, связывается с гемоглобином и снижает его способность к транспортировке кислорода, провоцируя общую гипоксию организма. Формальдегид помимо канцерогенного эффекта, оказывает местнораздражающее действие на слизистую оболочку верхних дыхательных путей и ротовой полости (Попова Н.В., Пережогина Т.А., 2017; Куликов С.А., Коршунова Л.В., Урясьева Ю.Б., 2018).

Одной из основных точек приложения патогенного воздействия табачного дыма на организм человека является сосудистое русло и его микроциркуляторное звено. Ключевую роль в поддержании сосудистого гомеостаза играют эндотелиоциты, обеспечивающие баланс между вазоконстрикторами (эндотелин-1) и вазодилататорами (оксид азота, простаглицлин), протромботическими и антитромботическими, а также фибринолитическими и антифибринолитическими факторами (Ambrose J.A.,

Barua R.S., 2004; Di Giacomo S.I. et al., 2018; Golbidi S., Edvinsson L., Laher I., 2020).

Barua R.S. et al. (2001) показали снижение доступности оксида азота (NO) в сосудах курильщиков за счет изменения экспрессии и активности продуцирующего его фермента - эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Следует отметить, что NO оказывает не только сосудорасширяющее действие, но также является важным соединением, участвующим в регуляции процессов воспаления, активации тромбоцитов и тромбообразования.

Явления дисфункции эндотелия на фоне нарушения активности eNOS и снижения биодоступности оксида азота вследствие табачной интоксикации показаны в экспериментальных исследованиях. Также отмечались явления оксидативного стресса и повышения жесткости коронарных артерий у лабораторных животных (Guo X. et al., 2006; Talukder M. A. et al., 2011; Dikalov S. et al., 2019; El-Mahdy M. A., Abdelghany T. M., Nemann C., 2020).

Одним из эндогенных ингибиторов синтаз оксида азота является метаболит L-аргинина асимметричный диметиларгинин (ADMA). Имеются сообщения о повышении концентрации ADMA в плазме крови крыс на фоне перорального введения никотина (Jiang D.J. et al., 2006), в сыворотке крови мышей, находящихся в условиях моделирования табачной интоксикации (Staab E.V. et al., 2015), а также в культуре эндотелиальных клеток и плазме крови курильщиков (Zhang W.Z. et al., 2006; Vlachopoulos C. et al., 2015).

Однако Sobczak A. et al. (2009, 2014) не обнаружили статистически значимых различий между уровнями асимметричного диметиларгинина в плазме курильщиков и некурящих.

В исследовании Yang B. et al. (2012), включавшем 16-летних тибетских мальчиков-подростков, подверженных пассивному курению, помимо нарушения гладкости интимы сонных артерий, увеличения толщины интимы-медиа сосудистой стенки, выявили нарушение функции эндотелия сосудов и повышение концентрации мощнейшего эндогенного

вазоконстриктора эндотелина-1 в плазме крови. Авторы подчеркивают ценность полученных результатов с учетом того, что в исследование были включены здоровые лица одного пола, возраста и национальности, имеющие сходные географические, социально-экономических условиях проживания и рацион питания.

Помимо уменьшения продукции эндотелиальных вазодилататоров, оксида азота и простациклина, на фоне табакокурения снижается синтез антитромботических (ингибитор тканевого фактора TFPI-1) и фибринолитических факторов (активатор тканевого плазминогена t-PA), повышается агрегация тромбоцитов, что обуславливает тенденцию к тромбозу (Guarino F. et al., 2011; Barua R. S., Ambrose J. A., 2013; Самородская И.В., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л., 2019; Jackson A., Grobman B., Krishnan-Sarin S., 2020).

Примечательно, что эффект повышения адгезии и агрегации тромбоцитов показан в экспериментах *ex vivo* как при активном, так и при пассивном курении (Yin W., Rubenstein D.A., 2013; Hom S. et al., 2016).

В ряде исследований, проведенных как в России, так и за рубежом, показан провоспалительный эффект курения, выражающийся в повышенном содержании различных фракций лейкоцитов в крови: нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, базофилов. Также авторами отмечалась увеличенная продукция таких неспецифических маркеров воспаления, как С-реактивный белок, фактор некроза опухолей α (TNF- α), интерлейкины IL-2, IL-6 (Баздырев Е.Д. и соавт., 2017; Rifai M.A. et al., 2017; Luetragoon T. et al., 2018).

Являясь местом первичного контакта с табачным дымом, полость рта в полной мере подвержена его комплексному повреждающему воздействию. На сегодняшний день описаны характерные изменения стоматологического статуса у курильщиков: образование специфических пигментированных зубных отложений, галитоз, патологические изменения слизистой оболочки ротовой полости, гиперкератоз, а также повышение риска возникновения

предраковых заболеваний и рака полости рта (Силин А.В. и соавт., 2018; Алявия О.Т., Нишанова А.А., Гулямова С.П., 2018; Еловицова Т.М., Карасева В.В., Жолудев С.Е., 2020; Kumar M. et al., 2016).

Показано, что табачный дым оказывает негативное воздействие на состояние микроциркуляторного русла в парадонте, вызывая спазм сосудов, повышение гематокрита и склонности к тромбозу. Нарушения трофики тканей сопровождаются деструкцией коллагеновых волокон, снижением минеральной плотности альвеолярной кости (Грудянов А.И., Кемулария И.В., 2010; Ибрагим Р.Х., Козлов В.И., Гурова О.А., 2017; Scardina G.A. et al., 2019).

У курильщиков отмечается изменение качественного состава микрофлоры полости рта, что приводит к уменьшению количества микробов-комменсалов, являющихся антагонистами патогенной микрофлоры и, соответственно, к активации условно-патогенных и патогенных микроорганизмов (гемолитический стрептококк, золотистый стафилококк, грибы *Candida* и др.) (Кушубеков Д.К., 2016; Hanioka T. et al., 2019; Huang C., Shi G., 2019).

В условиях гипоксии снижаются защитные силы пародонтальных тканей, что, в совокупности с активацией патогенной микрофлоры, выявленной у курильщиков, создает благоприятную почву для развития заболеваний пародонта.

Аль Табиб М. М. (2014) при изучении особенностей состояния тканей и органов полости рта у молодых курящих лиц выявил у них более высокую распространенность и интенсивность основных стоматологических заболеваний, более выраженные проявления воспалительных заболеваний пародонта, чем у некурящих.

Солдатова Ю. О. (2016) на основе индексной оценки и онкоскрининга показала ухудшение состояния органов полости рта у курильщиков, прогрессирующее с увеличением стажа курения.

Снижение уровня гигиены, повышение интенсивности и распространенности кариозных поражений, заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта у табакозависимых отмечается и в других российских и зарубежных работах (Сухоруков М.А., Брыжахина Ж.Д., 2015; Сафаров Д.А., 2017; Кубанов И.М., Курбанов А.А., Хапчаев К.Б., 2018; Костригина Е.Д. и соавт., 2020; Similä T., Virtanen J.I., 2015; Alexandridi F., Tsantila S., Pepelassi E., 2018; Yang I., Sandeep S., Rodriguez J., 2020).

Таким образом, курильщики имеют повышенный риск системной и стоматологической патологии. Указанные особенности состояния тканей и органов полости рта необходимо учитывать при обследовании, составлении плана лечения, определения показаний и противопоказаний к тем или иным видам вмешательств, разработке рекомендаций, касающихся личной гигиены и профилактических мероприятий.

1.4 Курение и дентальная имплантация

Одно из первых исследований, выявивших связь между курением и частотой осложнений дентальной имплантации, было проведено Vain С.А. и Моу Р.К. в 1993 году. В ходе исследования за шестилетний период в группе из 540 пациентов, которым были установлены дентальные имплантаты, общая частота неудач составила 5,92%, что согласовалось с другими исследованиями. После разделения пациентов на курящих и некурящих было обнаружено, что значительно больший процент неудач зарегистрирован у курильщиков (11,28%), по сравнению с группой некурящих (4,76%) ($P < 0,001$). Результаты этого исследования впервые показали, что курение может снижать вероятность успешного исхода имплантологического лечения.

Vain С.А. и Моу Р.К. (1994) также обнаружили взаимосвязь между интенсивностью потребления табака и увеличением частоты отторжения имплантатов. Авторы выявили, что распространенность кости IV типа (по

классификации U. Lekholm, G. Zarb) была в два раза выше среди интенсивно курящих людей по сравнению с некурящими или даже с мало курящими.

В 1996 году Vain С.А. предложил протокол отказа от курения. В ходе исследования были обнаружены статистически значимые различия в частоте осложнений между теми, кто продолжал курить, и теми, кто следовал протоколу, что, по-видимому, связано с негативным влиянием компонентов табачного дыма на остеоинтеграцию и состояние тканей в области ложа дентального имплантата.

Анализ годовой и 5-летней выживаемости имплантатов системы «Bicon» (Bicon Inc, США) показал, что у курильщиков риск неудачи в 4,3 раза выше, чем у некурящих. При чем худшие показатели выживаемости имплантатов как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе у курильщиков отмечались при одноэтапном протоколе имплантации (Vehemente V.A. et al., 2002).

Другие исследования, включавшие наблюдения более чем за 1000 установленных дентальных имплантатов, показали сходные результаты, но с меньшими различиями между группами курящих и некурящих: Deluca S. et al. (2006) – 23,1% неудач у курильщиков против 13,3% у некурящих пациентов, Agora A. et al. (2017) – 6,9% против 1,8%, Gupta A. et al. (2018) – 5,6% против 2,4%, соответственно. При этом как неудача расценивались боль, воспаление или подвижность в области имплантата.

Анализ случаев несостоятельности и осложнений при имплантации у курильщиков показывает зависимость от локализации ложа имплантата на верхней или нижней челюсти, стажа курения и его интенсивности.

Большее количество неудач имплантологического лечения, как правило, ассоциировано с имплантатами, установленными на верхней челюсти (Deluca S., Habsha E., Zarb G.A., 2006; Gupta A. et al., 2018; Windael S. et al., 2020), хотя есть сообщения о худших результатах лечения на нижней челюсти (Twito D., Sade P., 2014).

Важными критериями при оценке влияния курения на результаты дентальной имплантации являются стаж курения и количество выкуриваемых сигарет в день. Большинство исследований демонстрируют повышение уровня неудач у «тяжелых» курильщиков (Sun C., Zhao J., Jianghao C., Hong T., 2016; French D., Grandin H. M., Ofec R., 2019; Naseri R., Yaghini J., Feizi A. 2020). Однако при сравнении показателей успешности имплантации у курильщиков с различными стажем и интенсивностью курения между собой результаты варьируют.

В работах Shenava S. et al. (2016), Arora A. et al. (2017) отмечается большее количество неудачных исходов имплантологического лечения у пациентов, курящих более 10 лет и потребляющих более 20 сигарет в день по сравнению с теми, кто курит менее интенсивно, но найденные различия статистически не значимы.

Sakarer S. et al. (2014), проанализировав показатели выживаемости 940 установленных имплантатов, не выявили значимого влияния курения на результаты имплантации.

Большой интерес представляет ретроспективное исследование Twito D., Sade P. (2014), проанализировавших результаты установки более чем 7500 дентальных имплантатов. Авторы выявили не только значительные различия между курящими и некурящими, но и различия внутри группы курящих пациентов, разделив их на множество подгрупп в зависимости от стажа, интенсивности курения и других дополнительных критериев. В частности, установлено, что при длительности курения более 10 лет риск неудачи возрастал в 1,7 раза по сравнению с пациентами с меньшим стажем курения, а потребление более 30 сигарет в день повышало риск неудачи в 1,6 раза по сравнению с теми, кто курил менее интенсивно. Также был учтен фактор пассивного курения в замкнутых помещениях, что повышало вероятность негативного исхода имплантации в 2,3 раза.

Важным показателем состоятельности дентального имплантата является стабильное состояние окружающей его костной ткани. Известно,

что после нагружения дентального имплантата из-за ремоделирования окружающих тканей, а также вследствие воздействия целого комплекса эндо- и экзогенных факторов, происходит постепенная убыль костной ткани (Lombardi T. et al., 2019; Palacios-Garzón N., Velasco-Ortega E., López-López J., 2019; Tercanli Alkis H., Turker N., 2019).

Исследования, направленные на изучение данной проблемы за последние 15 лет, показывают значимые различия убыли периимплантатной костной ткани у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия фактора табакокурения, с более прогрессивной потерей маргинальной кости у курящих пациентов (Chrcanovic B.R., Albrektsson T., Wennerberg A., 2015; Keenan J.R., Veitz-Keenan A. 2016; AlQahtani M. A. et al., 2018).

В мета-анализе Clementini M. et al. (2014) на основании данных 13 исследований установлено, что среднегодовой показатель убыли костной ткани вокруг имплантатов у курильщиков на 0,164 мм выше, чем у некурящих.

Mumcu E. et al. (2019) отмечают значительно большую глубину зондирования и потерю периимплантатной костной ткани у курильщиков через один и три года после протезирования, при этом не было выявлено статистически значимых различий данных параметров у пациентов в зависимости от пола и локализации имплантата в различных участках верхней или нижней челюсти.

Среди механизмов патогенетического действия табакокурения на организацию тканей вокруг дентального имплантата указывают негативное влияние никотина на клетки костной ткани. Из-за сложностей забора биологического материала у пациентов, большинство исследований по данной тематике проводится в экспериментальных исследованиях, - *in vitro* или *in vivo*.

В исследованиях *in vitro* показано, что воздействие экстракта табачного дыма понижает распространение, пролиферацию и дифференцировку преостеобластических клеток на поверхности титана. Кроме того, вследствие

адсорбции углеродсодержащих компонентов табачного дыма изменялась микроморфология поверхности титана, что, в итоге, оказывало влияние на взаимодействия между ней и остеобластами (Liang D. et al., 2018; Yang J. et al., 2019).

Zhao X. et al. (2018) на небольшой выборке показали снижение пролиферации и дифференцировки стволовых клеток костного мозга альвеолярной кости, полученных от курящих пациентов во время операции дентальной имплантации.

Также необходимо отметить влияние компонентов сигаретного дыма на состояние микроциркуляции крови в тканях пародонта и имплантационного ложа, поскольку состояние локального кровоснабжения имеет определяющее значение для обеспечения высоких энергетических и пластических потребностей в зоне регенерации, а также поступления клеток крови и синтезируемых ими факторов роста, необходимых для начальных этапов процесса остеоинтеграции дентального имплантата (Hanioka T. et al., 2000; Balaji S.M., 2008).

Как отмечалось выше, отечественные и зарубежные исследования демонстрируют, что воздействие никотина вызывает вазоконстрикцию, что влечет за собой снижение перфузии тканей кровью и, как следствие, ишемию (Самородская И.В., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л., 2019; Casado P.L. et al., 2019).

В развитии таких осложнений дентальной имплантации, как периимплантит, мукозит значительную роль играет инфекционное воспаление. Ухудшение гигиенического состояния полости рта, регистрируемое у курильщиков, создает для него весьма благоприятную среду (Чжан Лэй, Гринин В.М., Царев В.Н., 2012; Григорьян А.С., Орлов А.А., Рыбалко А.С., 2019).

Al-Zuoud W. et al. (2019) с помощью метода высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) бактериальной ДНК выявили изменения состава микробиома слюны у курящих испытуемых, по

сравнению с некурящими. В частности, отмечена большая распространенность родов *Streptococcus*, *Veilonella*, *Prevotella* в образцах, полученных от табакозависимых лиц.

Биологические изменения среди ключевых патогенных микроорганизмов, таких как *Porphyromonas gingivalis*, вместе со сниженным иммунным ответом могут способствовать изменениям поддесневой микрофлоры у курильщиков. Также имеются сообщения о развитии дисбиоза пародонтальной микрофлоры на фоне курения, как при отсутствии клинических признаков воспаления, так и после терапевтического лечения заболеваний пародонта (Hanioka T. et al., 2019; Jiang Y. et al., 2020).

Большое значение для развития инфекционно-воспалительных осложнений имеет адгезия бактерий. Несмотря на имеющиеся данные о негативном влиянии табакокурения на состав и свойства микробной бляшки, до настоящего момента нет единого мнения о его значимости. Однако, по-прежнему, гладкость поверхности супраконструкции, своевременная и качественная ее очистка являются ключевыми факторами долговременной службы дентальных имплантатов (Горобец С.М. и соавт., 2017; Pokrowiecki R. et al., 2017).

Наиболее предпочтительным способом снижения и устранения обусловленных курением рисков для здоровья и, в том числе, для дентальной имплантации, безусловно, является полный отказ от вредной привычки. Однако зачастую курильщики не имеют достаточной мотивации для столь решительного шага. В качестве компромисса может быть предложена временная отмена курения (Lambert P. M., Morris H. F., Ochi S., 2000; Levin L., Kessler-Baruch O., 2013).

Согласно исследованиям César-Neto J.V. et al. (2005, 2006) на животной модели, временное прекращение табачной интоксикации в периоперационном периоде позволяет достичь сопоставимых результатов с контрольной группой, по результатам гистологического исследования зоны вокруг имплантата.

Vain С. (1996) указывает на значительное снижение доли неудач при дентальной имплантации у пациентов, придерживающихся протокола, который предполагал отказ от курения на 1 неделю до операции и 8 недель после нее.

Peleg M. et al. (2006) сообщает об успешных результатах дентальной имплантации на верхней челюсти, проведенной одномоментно с открытым синуслифтингом у курильщиков при применении оптимизированного протокола отмены. Данный протокол включал постепенное снижение потребления сигарет на 2-5 штук в день за неделю до операции, с последующей полной отменой курения на 1 день до и неделю после вмешательства. Предполагается, что более «мягкие» меры повышают вероятность того, что они будут соблюдены пациентами.

Таким образом, за последние десятилетия накоплено большое количество исследований о влиянии курения на исход имплантологического лечения. Безусловно, при анализе результатов имплантации у курящих пациентов необходимо принимать во внимание возможное наличие других общих и локальных факторов риска, таких как хроническая системная патология, химио- или лучевая терапия в анамнезе, уровень гигиены полости рта и ряд других. Поскольку клинические исследования не позволяют рассматривать изолированно влияние фактора табакокурения на организацию периимплантатных тканей и имеют существенные этические ограничения, исследования *in vitro* и *in vivo* не теряют актуальности. Использование современных лабораторных и инструментальных методов открывают огромные возможности для раскрытия патогенетических механизмов воздействия курения на заживление тканей в области дентального имплантата и разработке способов оптимизации репаративных процессов.

1.5. Применение физиотерапии при дентальной имплантации. Обоснование применения ТГЧ-терапии в стоматологии

Микроциркуляторное русло в физиологии рассматривается как минимальная структурно-функциональная единица сосудистой системы, объединяющая не только артериолы, вены, капилляры и артериоловенозные анастомозы, но и интерстициальные пространства, и лимфатические микрососуды. Система микроциркуляции обеспечивает транспорт необходимых для пластического и энергетического обмена веществ непосредственно в клетки организма, а также удаление продуктов их метаболизма, тем самым создавая условия для нормального функционирования тканей и органов. Слаженное взаимодействие всех звеньев данной системы возможно благодаря регуляторным воздействиям со стороны нервных, гуморальных механизмов и участием факторов, высвобождаемых эндотелиоцитами (Козлов В.И., 2006; Дынник О.Б., Марунчин Н.А., Мостовой С.Е., 2018; Taylor M.S., 2017).

Мощным фактором, существенно ухудшающим состояние эндотелия сосудистой стенки, является табакокурение. При табачной интоксикации происходит двойное увеличение циркулирующих клеток эндотелия в периферической крови, что служит признаком десквамации эндотелия. Подобный эффект вызван не только способностью никотина ингибировать NO-синтазу, участвующую в продукции эндотелиального оксида азота, но и прямым токсическим действием сигаретного дыма на эндотелиальные клетки (Киричук В.Ф., Глыбочко П.В., 2008; Lu Q., Gottlieb E., Rounds S., 2018).

Изменения функционального состояния микроциркуляторного русла, в частности, микрогемодинамики, в ответ на изменяющиеся метаболические потребности органов и тканей лежат в основе компенсаторных и адаптационных реакций. Известно, что нарушения микроциркуляции, развивающиеся в результате расстройства регуляторных механизмов,

являются причиной ряда патологических состояний, в иных случаях могут возникать вторично, но, так или иначе, присутствуют при большинстве заболеваний в кардиологии, хирургии, стоматологии и др. (Сычева Ю.А. и соавт., 2014; Молоткова О.В., Халепо О.В., 2015; Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Полунина Е.А., Полунина О.С., 2020; Rifai M., Aoun G., Majzoub Z., 2020).

Ухудшение регионарного кровотока с развитием гипоксии и трофических нарушений, изменение проницаемости сосудистой стенки играют важнейшую роль в патогенезе воспалительных и дистрофических заболеваний пародонта. Также установлено, что при недостаточном доступе кислорода в ткани активизируется процесс свободнорадикального окисления, что в условиях прогрессирующей воспалительной реакции только усугубляет течение патологического процесса (Кречина Е.К., Козлов В.И., 2007; Булкина Н.В., Зеленова А.В., 2014).

Большой интерес представляют изменения микроциркуляции, происходящие в тканях после инсталляции дентального имплантата. Многочисленные исследования данной проблемы показали, что состояние сосудистого русла и уровень кровотока играют ключевую роль в достижении остеоинтеграции. Так, в условиях ишемизации окружающих тканей отмечается тенденция к формированию фиброзной и хрящевой тканей вместо образования костных структур, что негативно влияет на прогноз ортопедического лечения (Branemark P.I., 1983; Ciccì M. et al., 2019; Karatas O. et al., 2020).

Учитывая вышесказанное, возможность коррекции микроциркуляторных нарушений и нормализации трофики в тканях представляется весьма привлекательной перспективой в лечении целого ряда заболеваний и патологических состояний в стоматологической практике, а также в реабилитации пациентов после реконструктивных вмешательств на тканях челюстно-лицевой области.

Для неинвазивной коррекции нарушений микроциркуляции фармацевтическая промышленность предлагает препараты, повышающие устойчивость тканей к гипоксии или ингибирующие образование свободных радикалов, - антигипоксанты или антиоксиданты. Данные группы препаратов могут использоваться системно или местно в комплексной терапии заболеваний пародонта, при травмах лица и челюстей (Маскурова Ю.В. и соавт., 2019; Мусаков Р.А. и соавт., 2019).

Однако в случае применения фармакологических средств необходимо учитывать риск развития побочных реакций и повышение экономической стоимости лечения.

Указанные недостатки фармакотерапии обуславливают потребность в поиске новых немедикаментозных методов коррекции нарушений микроциркуляции. На сегодняшний день известно об успешном применении различных физиотерапевтических методик при дентальной имплантации.

Лепилин А.В. и соавт. (2010) предлагают использование магнитотерапии для купирования послеоперационного отека, применение инфракрасного лазера для улучшения микроциркуляции, стимуляции регенерации и митотической активности клеток в зоне оперативного вмешательства. Для ускорения остеоинтеграции предлагается курсовое применение магнито- или электрофореза 2% раствора кальция хлорида.

Известно об успешном применении метода низкочастотного ультразвука с целью уменьшения воспалительных явлений после установки внутрикостного имплантата и улучшения процессов репарации костной ткани при дентальной имплантации (Рубникович С.П., Хомич И.С., 2018).

К современным методам относятся низкоинтенсивное электромагнитное излучение (ЭМИ) миллиметрового диапазона с длиной волн (λ) 1-10 мм и крайне высокой частоты 30-300 ГГц (КВЧ-терапия), а также лазерная терапия, в которой принято указывать только диапазон длин волн (от 100 до 30 000 нм). Следует подчеркнуть, что при соблюдении правильных параметров методик применения данных факторов не возникает побочных

явлений, мутагенного или канцерогенного действия. В то же время происходит стимуляция процессов репарации, активизация микрогемодинамики и улучшение снабжения тканей нутриентами, реализуются иммуномодулирующий и анальгезирующий эффекты (Москвин С.В., Хадарцев А.А., 2016; Москвин С.В., Хадарцев А.А., 2019).

Благоприятное влияние низкоинтенсивной лазерной терапии при различных длинах волн на организацию периимплантатных тканей и стабилизацию имплантата показано на животной модели и в клинических исследованиях (Massotti F.P. et al., 2015; Mayer L. et al., 2016; Karaca I.R., Ergun G., Ozturk D.N., 2018; Matys J. et al., 2019).

К преимуществам КВЧ- и низкоинтенсивной лазерной терапии относится их хорошая сочетаемость с другими методами физиотерапевтического воздействия и между собой.

Корчажкина Н.Б. и соавт. (2002) показали эффективность сочетанного применения озono-, КВЧ-пунктуры и лазерной терапии в раннем послеоперационном периоде после дентальной имплантации с профилактической целью.

В работе Парфеновой С.В. и соавт. (2018) продемонстрирована возможность коррекции агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов при хронических воспалительных заболеваниях пародонта, с применением в комплексной терапии комбинации КВЧ- и лазерного облучения аппаратом «Матрикс».

Известна методика применения низкоинтенсивной микроволновой терапии при дентальной имплантации, предложенная Бобровницким О.И. (2017), позволяющая сократить сроки купирования отека и боли после оперативного вмешательства, снизить гиперемическую реакцию тканей до 7 суток и ускорить восстановление кровотока в слизистой оболочке.

В последнее время большое количество работ посвящено терапевтическому применению электромагнитного излучения терагерцевого диапазона частот (ЭМИ ТГц) 100 ГГц – 10 ТГц, занимающего

промежуточное положение между крайне высокими частотами и оптическим инфракрасным диапазоном. Данный диапазон волн примечателен тем, что именно в нем находятся молекулярные спектры излучения и поглощения (МСИП) таких неоспоримо важных клеточных метаболитов, как молекулярный кислород, оксид азота, углекислый газ и ряд других. Потенциальная возможность управления реакционной способностью перечисленных молекул-метаболитов с целью опосредованной регуляции метаболических процессов в клетках и тканях объясняет большой интерес исследователей к этому методу (Фомина А.В. и соавт., 2011; Киричук В.Ф., 2015).

Целый ряд работ посвящен изучению влияния терагерцевого излучения на частотах МСИП оксида азота 150, 176 – 150, 664 ГГц на гемодинамику и свойства крови. Хорошо известна роль оксида азота (NO) как одного из важнейших регуляторов тонуса сосудистой стенки. Являясь мощным вазодилататором и антиагрегантом, оксид азота имеет важное значение для регуляции кровообращения и адекватного кровонаполнения органов и тканей (Антипова О.Н., 2006; Киричук В.Ф. и соавт., 2007; Киричук В.Ф., Великанова Т.С., Иванов А.Н., 2010; Киричук В.Ф. и соавт., 2011; Паршина С.С. и соавт., 2017).

Эффективность ТГЧ-терапии в указанном диапазоне частот показана в серии экспериментов на животных, в которых нарушения гемодинамики были спровоцированы острым или хроническим иммобилизационным стрессом. Воздействие электромагнитным излучением терагерцевого диапазона на частотах МСИП оксида азота на зону мечевидного отростка грудины крыс приводило к восстановлению нарушенных в результате стресса показателей системного кровообращения (Киричук В.Ф., Великанова Т.С., Иванов А.Н., 2010; Киричук В.Ф., 2013).

Показано нормализующее действие ЭМИ ТГЧ на частотах 150, 176 – 150, 664 ГГц на активность антиоксидантной системы крови (Киричук В.Ф.,

Цымбал А.А., 2008), на состояние газового и электролитного состава крови в эксперименте (Цымбал А.А. и соавт., 2012).

Клинические исследования ТГЧ-облучения данного диапазона частот показали их высокую эффективность в кардиологии, травматологии, стоматологии. Разработаны методики воздействия ЭМИ ТГЧ на частотах оксида азота, повышающие эффективность лечения больных стенокардией (Паршина С.С. и соавт., 2011; Головачева Т.В. и соавт., 2012; Паршина С.С. и соавт., 2019).

Способность терагерцевого излучения на частотах 150, 176 – 150, 664 ГГц нормализовывать реологические свойства и микроциркуляцию крови позволила использовать его в профилактике тромбоза вен у пациентов с переломами нижних конечностей (Киреев С.И. и соавт., 2010), а также в качестве фактора, стимулирующего процесс регенерации и сокращающего срок консолидации при переломах костей (Богомолова Н.В. и соавт., 2010).

Электромагнитное излучение ТГЧ на частоте МСИП оксида азота нашло применение и в стоматологии. А.В. Зеленовой, Н.В. Булкиной и соавт. (2015) проведено сравнение результатов использования стандартной схемы лечения пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом и применения той же схемы в сочетании с курсом ТГЧ-терапии на частотах NO. Традиционное лечение включало профессиональную гигиену полости рта, хирургическое лечение, шинирование подвижных зубов, избирательное шлифование, рациональную антимикробную фармакотерапию. Сравнительный анализ данных инструментального и клинического обследования пациентов обеих групп показал лучшую динамику купирования воспалительных изменений, а также более полное восстановление кровоснабжения в тканях пародонта при включении ТГЧ-терапии в схему лечения.

Не меньший интерес для экспериментальной и клинической медицины представляет излучение терагерцевого диапазона на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода $129 \pm 0,75$ ГГц. В биологических системах кислород выступает в роли основного окислителя,

необходимого звена метаболических энергоемких процессов. Он принимает участие в реакциях пластического и энергетического обмена, синтезе биологически активных веществ, необходимых для обеспечения жизненных функций организма (Креницкий А.П., 2016).

Установлено, что активные формы кислорода в цепи реакций с участием Ca^{2+} ионов стимулируют гуанилатциклазу, накопление циклического гуанозинмонофосфата в эндотелиоцитах и повышают активность NO-синтазы (eNOS), образующей оксид азота из L-аргинина. По мнению исследователей, описанная последовательность событий представляет собой один из механизмов вазодилатирующего и антистрессорного эффектов терагерцевого излучения на частотах МСИП атмосферного кислорода (Киричук В.Ф. и соавт., 2008).

Коллективом авторов проведен ряд экспериментальных исследований, демонстрирующих возможность корректирующего влияния электромагнитных волн терагерцевого диапазона частотой $129,0 \pm 0,75$ ГГц на коагуляционные и фибринолитические свойства крови, концентрацию нитритов, показатели системной гемодинамики (Киричук В.Ф. и соавт., 2009; Киричук В.Ф., Цымбал А.А., 2011; Киричук В.Ф. и соавт., 2012).

Показана возможность коррекции изменений скоростных характеристик кровотока при остром иммобилизационном стрессе у животных с помощью данного вида облучения (Великанов В.В., Великанова Т.С., 2013).

Изучено антиангианальное действие терагерцевой терапии на частоте молекулярного спектра атмосферного кислорода и показана его эффективность в терапии нестабильной стенокардии (Паршина С.С., Стрельникова О.А., 2013).

Согласно данным Н.В. Булкиной, Л.А. Зюлькиной, П.В. Иванова, А.П. Ведяевой (2017), планирование реконструктивных стоматологических вмешательств должно осуществляться с учетом функционального состояния системы микроциркуляции тканей полости рта. Дистрофические и воспалительные изменения в полости рта сопровождаются нарушением

микроциркуляции и функционального состояния эндотелия сосудистой стенки, что влияет на ход регенеративно-репаративных процессов. Нормализация процессов микроциркуляции под действием ТГЧ-терапии на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц в зоне вмешательства происходит в результате восстановления баланса экспрессируемых эндотелием сосудистой стенки факторов (вазоконстрикторных (эндотелин (1-38, big), асимметричный диметиларгинин (ADMA) и вазодилаторных (эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), уровень нитритов).

Кроме того, ТГЧ-облучение на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц способно ускорять формирование микрососудов в области регенерата, увеличивать темпы репаративных процессов, снижать выраженность воспалительных явлений в послеоперационном периоде и сроки заживления раны, пролонгировать периоды ремиссии заболеваний.

В исследовании Л.А. Зюлькиной (2018) экспериментально и клинически доказана целесообразность применения и разработана методика курсового облучения электромагнитными волнами терагерцевого диапазона на частоте 129,0 ГГц при лечении воспалительных и дистрофических поражений пародонта, проведении реконструктивных вмешательств.

Таким образом, литературные данные показывают, что современный метод физиотерапии - электромагнитное излучение терагерцевого диапазона, обладает мощным потенциалом в регуляции различных физиологических процессов, в том числе, системной и регионарной гемодинамики, реологических свойств крови.

Учитывая основополагающую роль состояния кровоснабжения органов и тканей в развитии большинства патологических процессов, поиск новых способов его неинвазивной коррекции с помощью ТГЧ-терапии представляется вполне оправданным и требует дальнейших исследований.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование проведено в соответствии с приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977, «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований» (ETS № 123 от 18.03.1986), Федеральным законом № 52 «О животном мире» от 24.04.1995, требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях.

Эксперимент был одобрен Комитетом по Этике ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (протокол № 2 от 01.10.2019 г.).

2.1. Дизайн экспериментального исследования

Исследование проводилось в лаборатории ООО "Центр доклинических исследований" г. Пенза. Эксперимент выполнен на 63 половозрелых кроликах-самцах новозеландской породы массой 3000-3500 г. Животные содержались в условиях вивария в индивидуальных клетках при температуре $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ и 12-ти часовом освещении со свободным доступом к пище и воде.

Перед началом эксперимента кролики содержались в условиях вивария не менее 1 недели с целью адаптации.

Дизайн исследования: рандомизированное контролируемое экспериментальное.

Животные были случайным образом распределены по следующим группам:

1-ая группа (9 животных) – контроль – животные, не подвергавшиеся табачной интоксикации, которым была проведена дентальная имплантация;

2-ая группа – 27 животных, которые подвергались табачной интоксикации на протяжении 6 недель до операции дентальной имплантации и всего постоперационного периода, была разделена на 3 подгруппы по 9 особей:

2А подгруппа – без физиотерапевтического воздействия,

2Б подгруппа – производилось локальное физиотерапевтическое воздействие ЭМИ ТГЧ на частотах МСИП атмосферного кислорода 129 ГГц,

2В подгруппа – производилось локальное и системное физиотерапевтическое воздействие ЭМИ ТГЧ на частотах МСИП атмосферного кислорода 129 ГГц;

3-я группа – 27 животных, которые подвергались табачной интоксикации в течение 6 недель, затем производилась отмена курения за 1 неделю до дентальной имплантации и на 2 недели в постоперационном периоде, после чего моделирование табачной интоксикации возобновлялось до момента вывода животных из эксперимента, была разделена на 3 подгруппы по 9 особей:

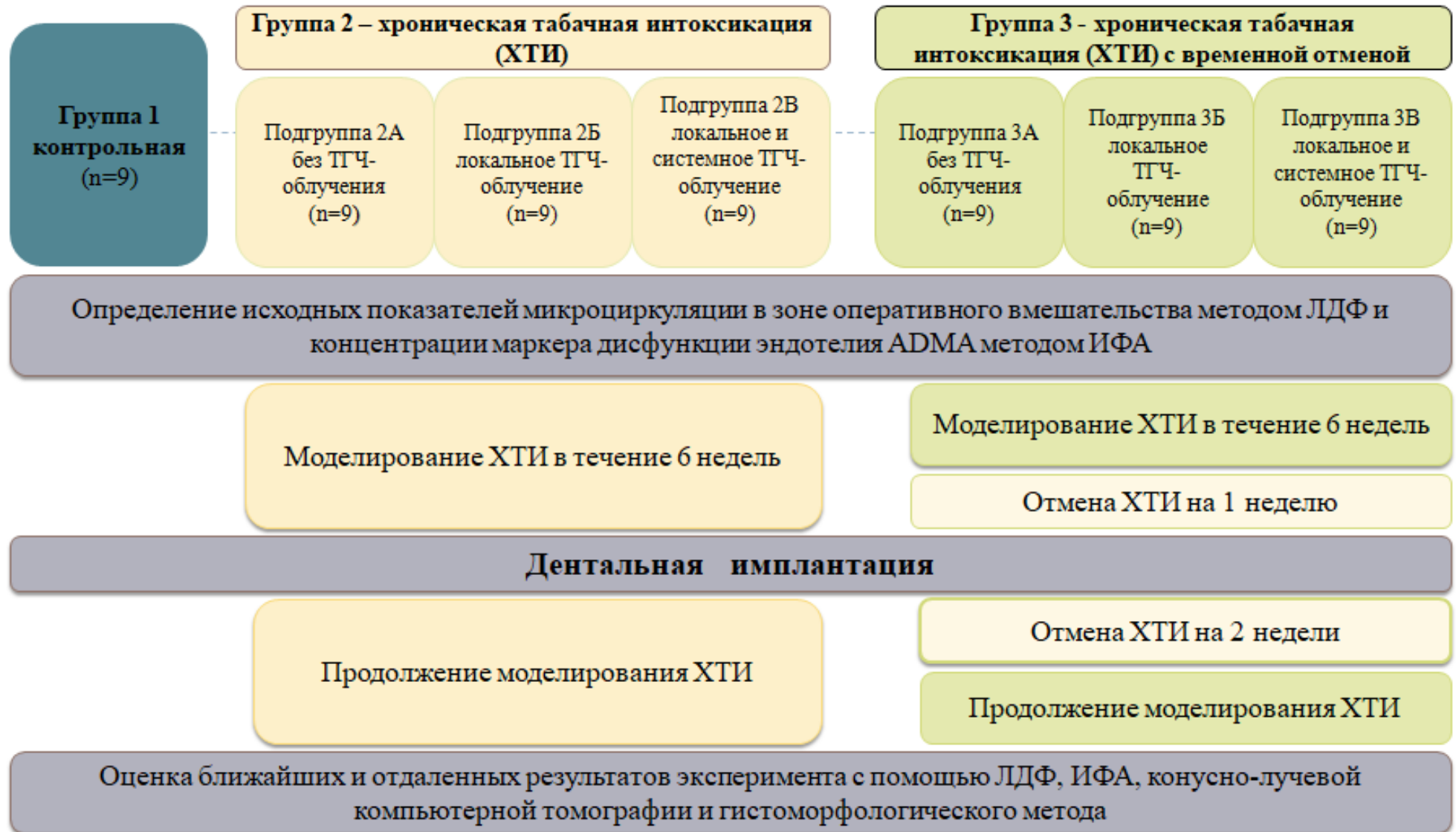
3А – без физиотерапевтического воздействия,

3Б – производилось локальное физиотерапевтическое воздействие ЭМИ ТГЧ на частотах МСИП атмосферного кислорода 129 ГГц,

3В – производилось локальное и системное физиотерапевтическое воздействие ЭМИ ТГЧ на частотах МСИП атмосферного кислорода 129 ГГц.

Выведение животных из эксперимента осуществлялось на 14-е, 30-е и 90-е сутки после операции посредством передозировки эфирного наркоза, после чего проводился забор челюстных костей.

Рис. 1. Дизайн экспериментального исследования.



В качестве модели, имитирующей состояние хронической табачной интоксикации, была использована известная модель Yen C.Y. et al. (2008). Была изготовлена затравочная камера из оргстекла объемом 0,3 м³ с удерживателем сигареты и приточно-вытяжной вентиляцией для равномерного распределения табачного дыма от 2 сигарет, содержащих 1,3 мг никотина и 16 мг смолы каждая (рис. 2).

Экспериментальные животные, согласно распределению по группам, находились в условиях воздействия табачного дыма в затравочной камере по 7 мин через каждые полчаса в течение 6 ч в день, ежедневно, на протяжении 6 недель.

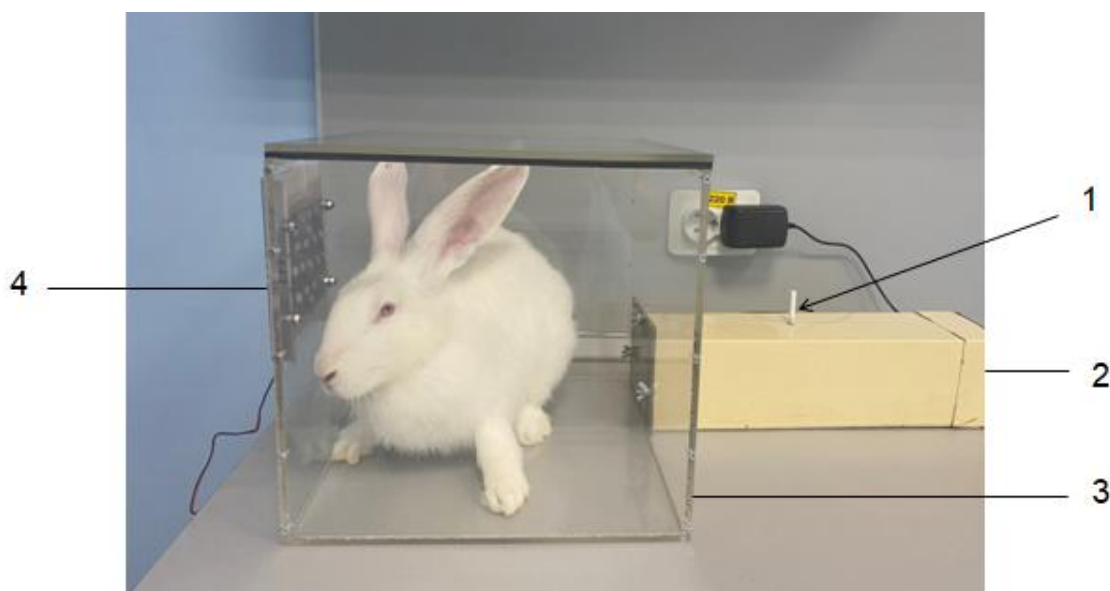


Рис. 2. Камера для воспроизведения хронической табачной интоксикации:
1) сигарета в удерживателе; 2) приточный вентилятор; 3) камера из оргстекла с крышкой; 4) вытяжной вентилятор.

2.2. Методика физиотерапевтического воздействия ЭМИ ТГЧ на частотах МСИП атмосферного кислорода 129,0 ГГц на экспериментальных животных

С целью неинвазивной коррекции нарушений локальной и системной гемодинамики, обусловленных табачной интоксикацией, было использовано физиотерапевтическое воздействие электромагнитного излучения

терагерцевого диапазона на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода 129,0 ГГц.

Облучение опытных животных проводилось с помощью аппарата КВЧ терапии «Орбита» ЯКУЛ.941526.001 и излучателя, генерирующего волны частотой 129,0 ГГц. Аппарат произведен ОАО «Центральный научно-исследовательский институт измерительной аппаратуры» г. Саратова, имеет заводской номер 0608001К.

Для использования у опытных животных до и после операции дентальной имплантации была разработана методика локального воздействия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода 129,0 ГГц на область операционного поля. ТГЧ-облучение проводилось при выходной мощности 250 мкВт по 15 мин ежедневно, в течение 5 дней до оперативного вмешательства и 5 дней в постоперационном периоде, располагая излучатель на расстоянии 1,5 см от слизистой.

Разработана новая схема воздействия путем сочетанного, локального и системного, облучения животного (патент РФ №2715093 от 25.02.2020 «Способ коррекции нарушений микроциркуляции крови в пародонте при хронической табачной интоксикации в эксперименте»), которая включала облучение электромагнитными волнами терагерцевого диапазона на частоте МСИП атмосферного кислорода 129,0 ГГц области операционного поля и мечевидного отростка грудины, в течение 15 минут для каждой локализации. В ходе экспериментального исследования облучение проводилось ежедневно, в течение 5 дней до дентальной имплантации и 5 дней после оперативного вмешательства, излучатель аппарата располагали на расстоянии 1,5 см от поверхности слизистой операционного поля или кожи над мечевидным отростком грудины животного (рис. 3).



Рис. 3. Проведение ТГЧ-облучения на частоте МСИП атмосферного кислорода 129,0 ГГц: а) области оперативного вмешательства; б) проекции мечевидного отростка грудины.

2.3. Методика оперативного вмешательства у экспериментальных животных

Хирургический этап проводился через 6 недель после начала эксперимента.

Под общей анестезией (золетил 100 – 0,1 мл/кг массы животного внутримышечно; ксилазин 2% - 0,4мл/кг внутримышечно; пропофол 0,5мл/кг массы животного в час) и местной инфильтрационной анестезией (р-ром артикаина 4%) производилось удаление резца нижней челюсти. При необходимости осуществлялось дополнительное препарирование лунки фрезами набора «Dio» с ирригацией охлажденным стерильным физиологическим раствором, в лунку инсталлировали дентальный имплантат «Dio» (производство «DIO Corporation», Южная Корея), устанавливали винт-заглушку, после чего рану ушивали атравматичным шовным материалом каппроаг 4/0. По ходу операции осуществлялся гемостаз (рис. 4).

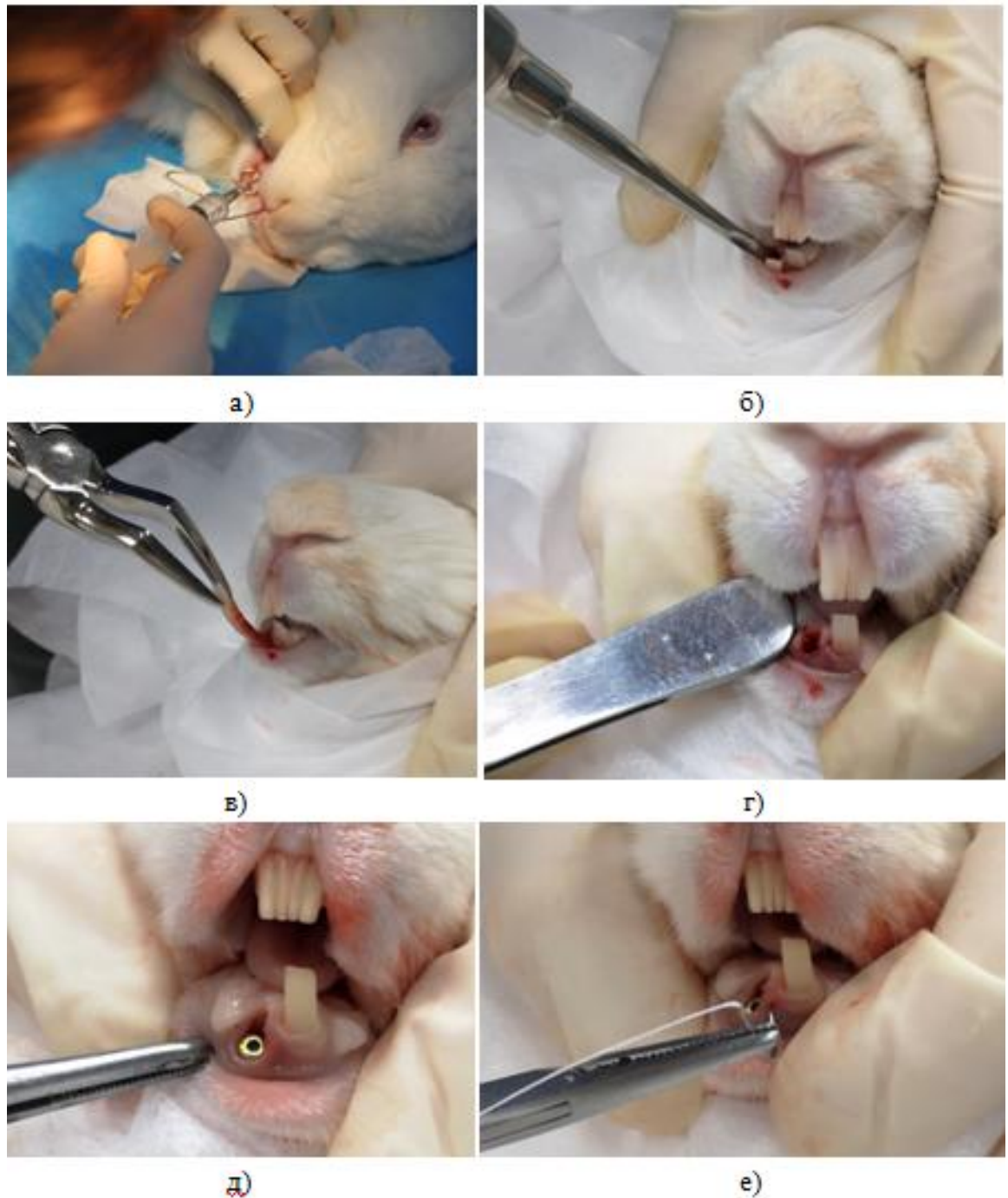


Рис. 4. Этапы операции: а) проведение местной анестезии; б) – в) атравматичное удаление резца нижней челюсти; г) вид лунки зуба, подготовленной для установки дентального имплантата; д) в лунку установлен дентальный имплантат; е) наложение швов.

С целью профилактики воспалительных осложнений в постоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия: тилозин 50 по 0,1мл/кг массы тела 1 раз в день внутримышечно, 5 дней.

В течение первых дней после операции у кроликов отмечалось снижение аппетита. Однако через 5-7 дней их состояние нормализовалось, поведение не отличалось от поведения здорового животного.

2.4. Лазерная доплеровская флоуметрия

Мониторинг состояния микроциркуляции крови в капиллярной сети слизистой оболочки в зоне операционного поля проводился с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Данный метод основан на применении излучения гелий-неонового лазера малой мощности, обладающего хорошей проникающей способностью в поверхностные слои тканей. Изменения частоты сигнала, отраженного от движущихся в микрососудах эритроцитов, улавливаются воспринимающим световодом и регистрируется в виде ЛДФ-граммы.

Для объективного исследования функционального состояния микроциркуляции десны в эксперименте использовали лазерный анализатор капиллярного кровотока «ЛАКК-02» (исполнение 4) (Россия, ООО НПП «Лазма», г. Москва). Регистрировали показатель микроциркуляции (M), отражающий уровень перфузии в объеме около 1-1,5мм³ ткани за единицу времени; среднее квадратическое отклонение (σ) – колеблемость потока эритроцитов; коэффициент вариации (Kv), характеризующий вазомоторную активность сосудов микроциркуляторного русла (рис. 5).



Рис. 5. Регистрация показателей лазерной доплеровской флоуметрии у экспериментального животного.

2.5. Определение концентрации маркера дисфункции эндотелия асимметричного дметиларгинина (ADMA)

Для оценки функционального состояния эндотелия сосудов и понимания механизмов реализации патогенного воздействия компонентов табачного дыма и корректирующего влияния отмены курения и физиотерапевтического воздействия ЭМИ ТГЧ на частотах МСИП атмосферного кислорода 129 ГГц производилось определение концентрации асимметричного диметиларгинина (ADMA).

Имея подобную аргинину структуру, ADMA конкурирует за связывание со всеми изоформами NO-синтаз, тем самым блокируя образование важнейшего эндогенного вазодилататора оксида азота из L-аргинина. ADMA продуцируется различными типами клеток, в том числе эндотелиальными,

нарушения его продукции и метаболизма ассоциируют с эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом и патологией сосудов.

В качестве материала исследования использовалась сыворотка пародонтальной крови животных. Измерение концентрации асимметричного диметиларгинина в образцах проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора реактивов Asymmetrical Dimethylarginine (ADMA) ELISA Kit компании «Abbecha» (Великобритания), согласно инструкции производителя.

2.6. Конусно-лучевая компьютерная томография

Рентгенологический контроль динамики изменения костной ткани в периимплантатной области проводился с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) на цифровом ортопантомографе «Orthophos XG3D/Ceph» (SIRONA, Германия) с использованием программного обеспечения «GALAXIS Galileos Viewer» (рис.6).

Оценивали плотность костной ткани в области установленного имплантата на всех сроках выведения животных из эксперимента, при этом измерения производились в условных единицах в области цервикальной и апикальной трети дентального имплантата.

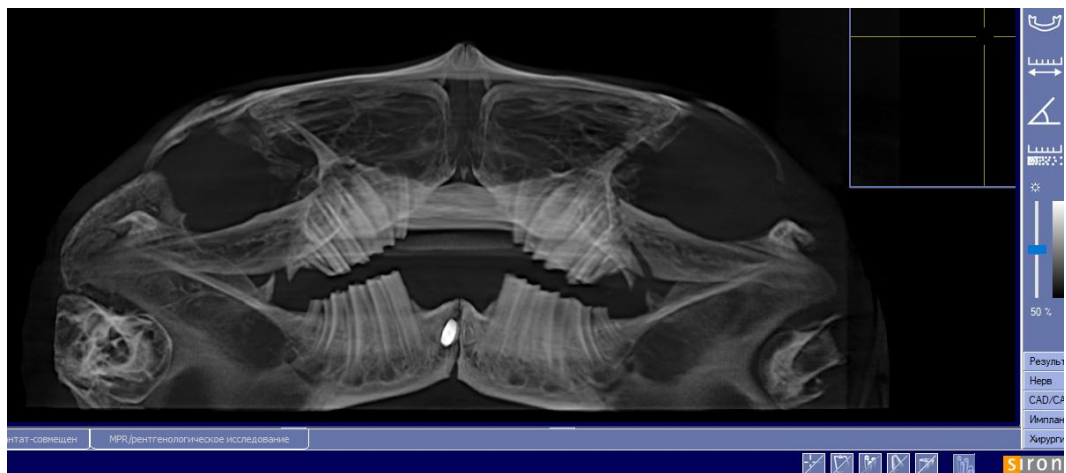


Рис.6. Мониторинг эксперимента с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии.

2.7. Гистоморфологические методы исследования

Фрагменты нижней челюсти, содержащие имплантат, фиксировали в 10% формалине в течение 10 суток, а далее декальцинировали в 6,5% азотной кислоте. После декальцинирования образцы отмывали в дистиллированной воде, с последующей проводкой по спиртам возрастающей концентрации. В дальнейшем заливали в парафин. С полученных блоков делали парафиновые срезы толщиной 7 мкм, с последующей окраской гематоксилином и эозином, по методу Ван-Гизона. С целью визуализации динамики структурных изменений в процессе новообразования костной ткани применялась окраска по Массону-Голднеру.

Для микроморфометрии производили микросъёмку 10 репрезентативных полей зрения с каждого стекла, при увеличении x200 и x400 на микроскопе МИКМЕД v.6.6 при помощи фотокамеры SONY разрешением 15 мегапикселей. Изучение микроскопического строения производили с помощью персонального компьютера с использованием специализированных программ: «ImageView v.3.7», «GistMorph v. 2.3», «Image Tool v.3.0».

При гистоморфологическом исследовании производилось измерение следующих параметров:

- 1) Оценка выраженности воспалительной реакции;
- 2) Оценка сосудистого компонента:
 - минимальный диаметр сосудов (мкм);
 - максимальный диаметр сосудов (мкм);
 - средний диаметр сосудов (мкм);
 - относительная площадь кровеносных сосудов (%).
- 3) Структура костной ткани:
 - относительная площадь новообразованной кости (остеоида) (%);
 - относительная площадь трабекулярной (зрелой) костной ткани (%);
 - относительная площадь хрящевой ткани (%);

- относительная площадь грубоволокнистой соединительной ткани (%).

Все результаты микроскопического исследования были занесены в специально разработанные протоколы исследования для последующего анализа.

2.8. Методы статистической обработки данных

Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием статистических пакетов Excel for Windows 2007 и Statistica v.10. Для проверки нормальности распределения в данной работе был использован критерий Шапиро-Уилкса.

Для каждого параметра рассчитывали минимальное (Min) и максимальное (Max) значения, среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), коэффициент вариации (Cv).

Полученные морфометрические данные были исследованы с помощью парного непараметрического корреляционного анализа (по Спирмену).

Достоверность различий между выборками определяли с помощью параметрического критерия Фишера, а в случаях, где распределение данных было отличным от нормального, использовали непараметрический критерий Уилкоксона для связанных выборок, а также критерии Колмогорова-Смирнова и U-критерий Манна-Уитни для несвязанных. Различия считали достоверными при 95%-м пороге вероятности ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты исследования состояния капиллярного кровотока и уровня экспрессии маркера дисфункции эндотелия асимметричного диметиларгинина.

С целью комплексного изучения патогенетических механизмов воздействия компонентов табачного дыма на состояние локального кровотока было решено рассматривать динамику показателей микроциркуляции крови в совокупности с изменениями концентрации маркера дисфункции эндотелия асимметричного диметиларгинина (ADMA), оказывающего вазоконстрикторное действие на сосудистую стенку.

3.1.1. Контрольная группа

В контрольной группе производилась установка титановых имплантатов без воздействия на экспериментальное животное табачного дыма и проведения ТГЧ-терапии.

Динамика показателей лазерной доплеровской флоуметрии животных контрольной группы представлены в таблице 1 и на рисунке 7.

Таблица 1. Показатели микроциркуляции в тканях десны области операционного поля у животных контрольной группы.

Сроки наблюдения	М, перф.ед.	Сv, %	σ, перф.ед.	Сv, %	Кv, %	Сv, %
До эксперимента	17,33±0,35	6,04	1,88±0,05	8,28	10,84±0,23	6,49
5-е сутки после операции	*27,58±0,52	5,7	*3,54±0,21	17,71	*12,79±0,5	11,63
14-е сутки	*22,12±0,44	5,99	*2,75±0,13	14,09	*12,39±0,43	10,45
30-е сутки	*19,15±0,57	7,32	*2,28±0,08	8,54	11,92±0,38	7,71
90-е сутки	17,81±0,24	3,57	1,92±0,05	5,35	10,78±0,21	5,26

Примечание. * - статистически значимые различия с соответствующим показателем до эксперимента (исходным) (критерий Уилкоксона, $p < 0,05$).

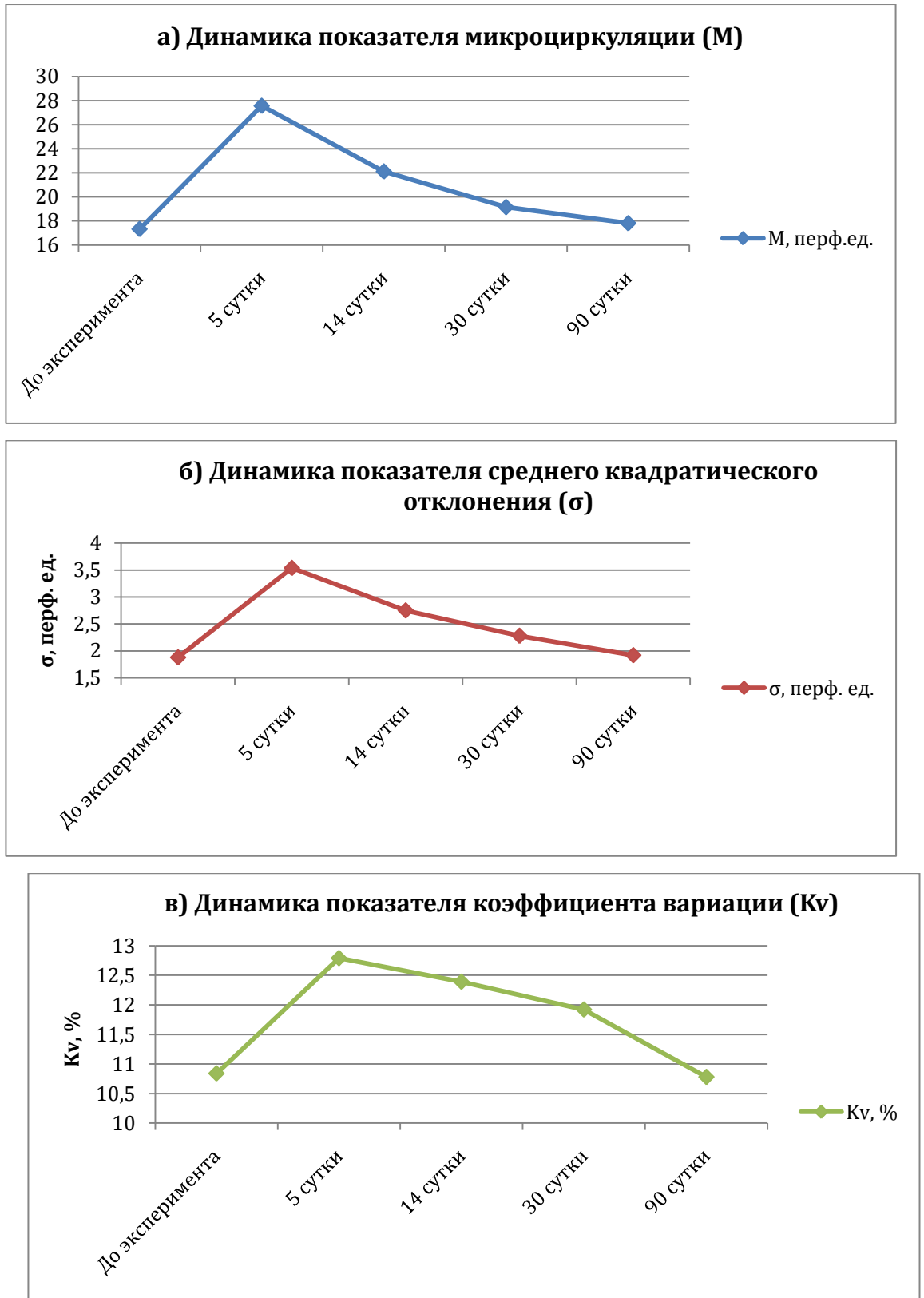


Рис. 7. Динамика показателей микроциркуляции в тканях десны у животных контрольной группы

В контрольной группе животных на 5-е сутки после операции отмечалось значительное повышение показателей микроциркуляции, по сравнению с их исходными значениями: уровня перфузии (М) - на 59,15%, среднего квадратического отклонения амплитуды колебаний кровотока (σ) – на 88,3%, коэффициента вариации - на 18%. Данные изменения отражали явления гиперемии и повышения вазомоторной активности сосудов слизистой оболочки, что являлось физиологической реакцией на операционную травму.

Статистически значимых изменений концентрации асимметричного диметиларгинина (ADMA) в сыворотке пародонтальной крови при этом не отмечалось (таблица 2).

Таблица 2. Содержание асимметричного диметиларгинина в сыворотке пародонтальной крови у животных контрольной группы.

Уровень ADMA в сыворотке пародонтальной крови (мкмоль/л)							
Контроль – дентальная имплантация без ХТИ, без ТГЧ (n=9)							
До эксперимента	Cv, %	5-е сутки после операции	Cv, %	30-е сутки после операции	Cv, %	90-е сутки после операции	Cv, %
0,41±0,03	18,38	0,44±0,04	19,88	0,42±0,04	19,21	0,44±0,03	17,67

На 14 сутки после операции все исследуемые показатели микроциркуляции демонстрировали тенденцию к снижению, оставаясь, тем не менее, существенно выше исходных ($p < 0,05$). Сохранение застойных явлений в микрососудистом русле на данном сроке сочеталось с явлениями дистрофии в зоне контакта «имплантат – кость» и активными процессами перестройки в костной ткани, выявленными при гистоморфологическом исследовании.

Через 1 месяц мы наблюдали дальнейшую нормализацию показателей микроциркуляции, однако средние значения уровня перфузии (М) и интенсивности кровотока (σ), составившие $19,15 \pm 0,57$ перфф. ед. и

2,28±0,08 перф. ед. соответственно, по-прежнему статистически достоверно отличались от значений до эксперимента.

На 90-е сутки статистически значимых отличий от исходных показателей микроциркуляции выявлено не было, что мы оценили как восстановление микрогемодинамики в тканях десны в области установленных дентальных имплантатов. Концентрация асимметричного диметиларгинина была сопоставима со значениями до эксперимента.

Динамика ADMA представлена на рисунке 8.

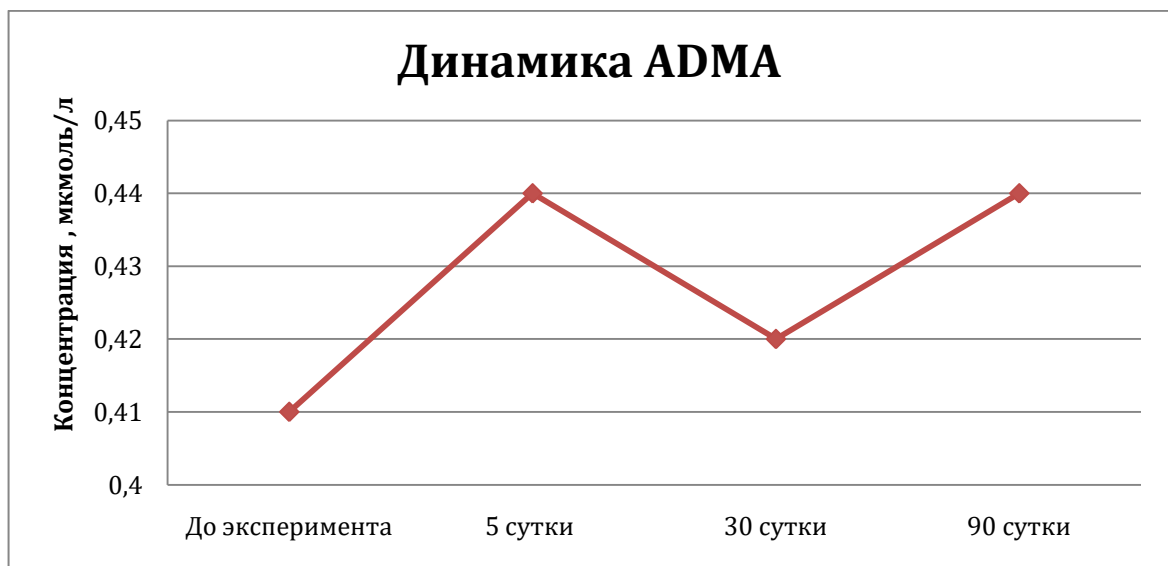


Рисунок 8. Динамика изменения концентрации асимметричного диметиларгинина у животных контрольной группы

Таким образом, в группе контроля, где животные не подвергались воздействию табачного дыма, процесс репаративной регенерации тканей десны в области оперативного вмешательства сопровождался адекватной реакцией микроциркуляторного русла и протекал в пределах физиологической нормы.

3.1.2. 2 группа (хроническая табачная интоксикация до и после дентальной имплантации)

Для оценки влияния хронической табачной интоксикации на течение процессов репаративной регенерации и интеграции дентальных имплантатов у животных 2 экспериментальной группы (n=27) моделировали пассивное курение на протяжении 6 недель до дентальной имплантации и в течение всего постоперационного периода, до выведения из эксперимента.

У кроликов 2 группы после моделирования курения в течение 6 недель наблюдалось снижение показателей микроциркуляции во всех подгруппах. При этом уровень кровотока в микрососудах (M) уменьшился на 28,9%, его интенсивность (σ) – на 43,2%, коэффициент вариации (Kv) – на 20,4%. Наблюдаемые изменения свидетельствуют о снижении кровонаполнения тканей и угнетении вазомоторной активности микроциркуляторного русла, что, по-видимому, обусловлено вазоспастическим действием компонентов табачного дыма. В подтверждение данного вывода, в сыворотке пародонтальной крови было зарегистрировано статистически значимое повышение концентрации ADMA, подавляющего образование эндотелиальными клетками вазодилататора оксида азота.

С целью компенсации влияния хронической табачной интоксикации и подготовки животных к операции дентальной имплантации применяли курсовое воздействие терагерцевого излучения на частоте МСИП атмосферного кислорода 129,0 ГГц, используя только локальное воздействие во 2Б подгруппе и сочетанное, локальное и системное, облучение во 2В подгруппе.

Динамика показателей лазерной доплеровской флоуметрии тканей десны и содержания асимметричного диметиларгинина (ADMA) у животных 2 группы отражена в таблицах 3 и 4, соответственно.

Таблица 3. Показатели микроциркуляции в тканях десны области операционного поля у животных 2 группы.

Сроки наблюдения	М, перф.ед.	Сv, %	σ, перф.ед.	Сv, %	Кv, %	Сv, %
2А подгруппа – ХТИ в течение 6 недель до дентальной имплантации и далее до выведения из эксперимента (n=9)						
До эксперимента	17,27±0,3	5,21	1,9±0,04	6,83	11,01±0,23	6,36
После ХТИ	*12,29±0,54	13,1	*1,08±0,07	20,6	*8,71±0,23	8,07
5-е сут. после операции	*#23,91±0,69	8,65	*#2,33±0,09	11,94	*#9,8±0,32	9,88
14-е сутки	*#19,52±0,45	6,87	#1,76±0,07	11,84	*#9,05±0,36	12,09
30-е сутки	#15,59±0,79	12,39	*#1,32±0,08	14,1	*#8,48±0,33	9,43
90-е сутки	*#11,63±0,52	10,85	*#0,92±0,06	15,38	*#7,88±0,35	10,73
2Б подгруппа – ХТИ в течение 6 недель до дентальной имплантации и далее до выведения из эксперимента, локальное ТГЧ-облучение (n=9)						
До эксперимента	17,35±0,37	6,39	1,88±0,05	7,92	10,86±0,22	5,97
После ХТИ	*12,31±0,43	10,45	*1,07±0,08	21,49	*8,72±0,62	21,28
После ТГЧ№5	*13,56±0,42	9,21	*1,24±0,07	17,85	*9,08±0,27	8,96
5-е сут. после операции	*#24,82±0,53	6,35	*#2,57±0,09	10,86	#10,33±0,33	9,51
14-е сутки	*#20,22±0,56	8,27	#1,89±0,1	13,63	*#9,37±0,35	11,22
30-е сутки	#16,16±0,67	10,11	*#1,4±0,09	15,74	*#8,64±0,33	9,45
90-е сутки	*#12,49±0,7	13,69	*#1,11±0,08	18,22	*8,96±0,62	17,02
2В подгруппа – ХТИ в течение 6 недель до дентальной имплантации и далее до выведения из эксперимента, сочетанное ТГЧ-облучение (n=9)						
До эксперимента	17,25±0,4	6,9	1,92±0,05	8,53	11,15±0,28	7,55
После ХТИ	*12,24±0,41	10,03	*1,08±0,06	17,37	*8,84±0,41	13,93
После ТГЧ№5	*15,14±0,29##	5,81	*1,39±0,06	11,99	*9,19±0,33	10,67
5-е сут. после операции	*26,19±0,53**	6,08	*#2,91±0,09**##	8,78	#11,12±0,38**	10,35
14-е сутки	*20,88±0,39**	5,66	*#2,18±0,07**##	9,53	#10,46±0,31**	8,75
30-е сутки	#16,82±0,6	8,74	*#1,57±0,06**##	10,12	*#9,31±0,1	2,7
90-е сутки	*#13,22±0,45	8,41	*#1,21±0,08	16,26	*#9,13±0,32**	8,66

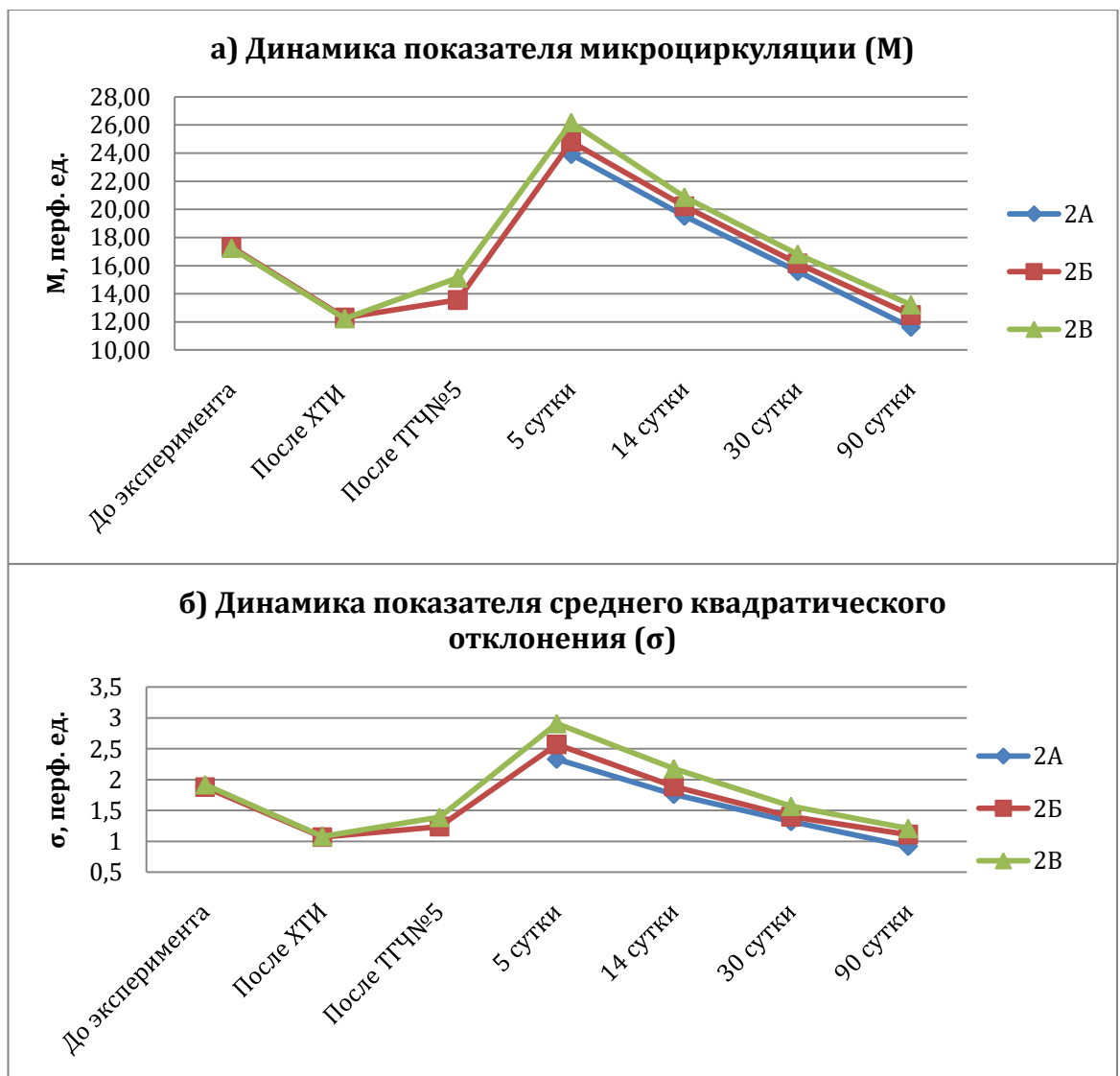
Примечание. *- статистически значимые различия с соответствующим показателем до эксперимента (критерий Уилкоксона, $p < 0,05$); # - статистически значимые различия с соответствующим показателем контрольной группы (U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$); ** - статистически значимые различия с соответствующим показателем в подгруппе 2А (U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$); ## - статистически значимые различия с соответствующим показателем в подгруппе 2Б (U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$).

Таблица 4. Содержание асимметричного диметиларгинина в сыворотке пародонтальной крови у животных 2 группы.

Уровень ADMA в сыворотке пародонтальной крови (мкмоль/л)											
До эксперимента		После ХТИ		После ТГЧ№5		5-е сутки после операции		30-е сутки после операции		90-е сутки после операции	
<i>M±m</i>	<i>Cv, %</i>	<i>M±m</i>	<i>Cv, %</i>	<i>M±m</i>	<i>Cv, %</i>	<i>M±m</i>	<i>Cv, %</i>	<i>M±m</i>	<i>Cv, %</i>	<i>M±m</i>	<i>Cv, %</i>
Подгруппа 2А - ХТИ в течение 6 недель до имплантации и далее до выведения из эксперимента (n=9)											
0,41±0,03	19,13	*0,55±0,06	32,92	-	-	*0,58±0,04#	18,77	*0,62±0,06#	24,61	*0,66±0,07#	27,33
Подгруппа 2Б – ХТИ за 6 недель до имплантации и далее до выведения, локальное ТГЧ-облучение (n=9)											
0,39±0,03	24,21	*0,54±0,06	31,47	*0,51±0,05	31,36	*0,54±0,04	19,38	*0,57±0,05#	20,17	*0,63±0,05#	20,24
Подгруппа 2В - ХТИ за 6 недель до имплантации и далее до выведения, сочетанное ТГЧ-облучение (n=9)											
0,4±0,03	24,29	*0,55±0,05	28,93	0,48±0,04	24,76	0,47±0,03**	16,64	*0,54±0,04	19,86	*0,61±0,04#	17,18

Примечание. * - статистически значимые различия с соответствующим показателем до эксперимента (исходным) (критерий Уилкоксона, $p < 0,05$); # - статистически значимые различия с соответствующим показателем в контрольной группе (U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$); ** - статистически значимые различия с соответствующим показателем в подгруппе 2А (U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$).

Локальное применение ТГЧ-терапии в количестве 5 процедур позволило наблюдать статистически значимое повышение показателя М до $13,56 \pm 0,42$ перф.ед., среднего квадратического отклонения - до $1,24 \pm 0,07$ перф.ед. Использование локального и системного (сочетанного) терагерцевого облучения животных приводило к более выраженному увеличению уровня и интенсивности кровотока – до $15,14 \pm 0,29$ перф.ед. и $1,39 \pm 0,06$ перф.ед., соответственно. Вазомоторная активность микрососудов (Kv) в подгруппах 2Б и 2В демонстрировала тенденцию к нормализации, однако достоверно не отличалась от показателей после курения ($p > 0,05$), что вероятно обусловлено продолжающимся разбалансирующим воздействием табачного дыма на механизмы модуляции тканевого кровотока (рис. 9).



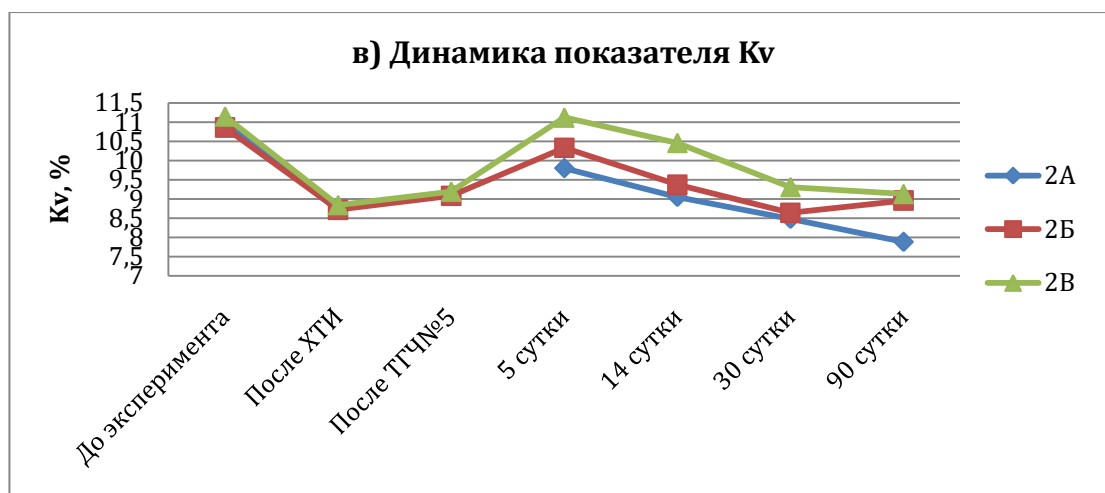


Рис. 9. Динамика показателей микроциркуляции в тканях десны у животных 2-ой группы

Следует отметить, что среднее значение показателя микроциркуляции М после применения 5 процедур сочетанного ТГЧ-воздействия достоверно отличалось от результата, достигнутого после использования только локального облучения. Параметры σ и Kv во 2В подгруппе проявляли большую тенденцию к росту, чем в подгруппе 2Б, но достоверных различий обнаружено не было ($p > 0,05$).

Применение локального режима ТГЧ-облучения приводило к незначительному снижению концентрации асимметричного диметиларгинина. Использование же сочетанного терагерцевого воздействия на частоте атмосферного кислорода 129,0ГГц позволили снизить уровень ADMA до сопоставимого с исходным значения (рис. 10).

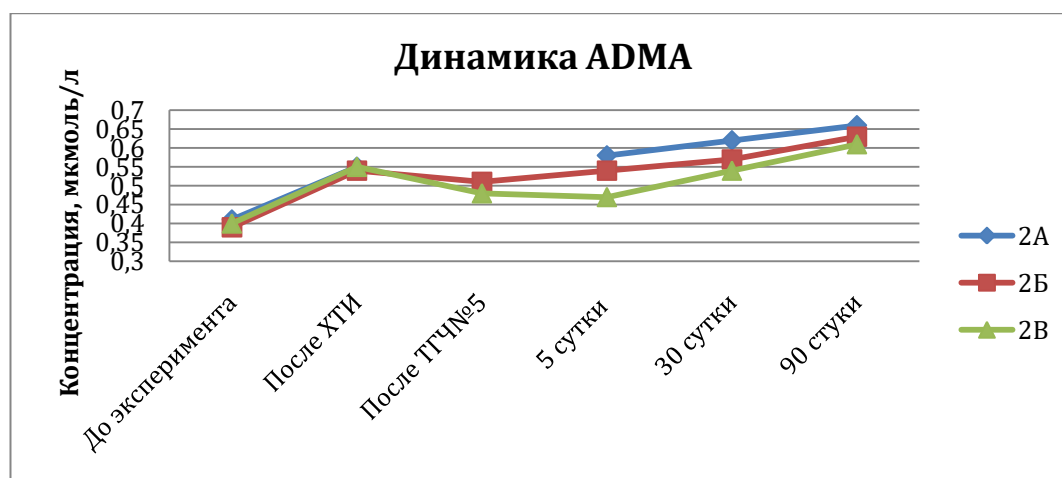


Рисунок 10. Динамика концентрации ADMA у животных 2 группы

Таким образом, курсовое применение 5 сеансов как локального, так и сочетанного терагерцевого облучения на частоте 129,0 ГГц позволяет частично корректировать нарушения гемомикроциркуляции в тканях десны, обусловленные хронической табачной интоксикацией. Причем использование сочетанного протокола применения электромагнитного излучения указанной частоты позволяет достичь более выраженной коррекции за счет влияния не только на ткани полости рта, но и нормализующего влияния облучения на системную гемодинамику.

На 5-е сутки после операции дентальной имплантации мы наблюдали выраженное повышение показателей микроциркуляции во всех подгруппах. Полученные значения достоверно ($p < 0,05$) отличались от таковых в контрольной группе, за исключением подгруппы 2В, в которой на фоне курсового применения сочетанного ТГц-облучения уровень кровотока в микроциркуляторном русле был сопоставим с группой контроля, составив $26,19 \pm 0,53$ перф.ед. Показатели колеблемости потока эритроцитов и вазомоторной активности микрососудов в данной подгруппе также были отличны ($p < 0,05$) от соответствующих значений во 2А подгруппе, где физиотерапевтическое воздействие не применялось.

Положительный отклик на сочетанное курсовое воздействие терагерцевых волн был отмечен на основании снижения уровня ADMA в сыворотке пародонтальной крови у кроликов в подгруппе 2В до $0,47 \pm 0,03$ мкмоль/л, что сопоставимо с показателем контрольной группы и достоверно отличается от среднего значения в подгруппе 2А ($p < 0,05$).

Через 2 недели после операции отмечался тренд к нормализации параметров микроциркуляции. При этом наиболее существенное снижение было зарегистрировано во 2А подгруппе: показатель М составил $19,52 \pm 0,45$ перф. ед., среднее квадратическое отклонение - $1,76 \pm 0,07$ перф. ед., коэффициент вариации $K_v - 9,05 \pm 0,35\%$, что достоверно отличалось от значений в группе контроля и 2В подгруппе ($p < 0,05$), однако было сопоставимо с результатами в подгруппе 2Б

($p > 0,05$).

Во 2В подгруппе сохранялась наилучшая динамика. Так, уровень перфузии достигал $20,88 \pm 0,39$ перф. ед. и статистически значимо не отличался от показателя контрольной группы в которой животные не подвергались воздействию табачного дыма ($p > 0,05$). Интенсивность кровотока (σ) составляла $2,18 \pm 0,07$ перф. ед., что достоверно отличалось от соответствующих значений в подгруппах 2А и 2Б ($p < 0,05$).

На 30-е сутки после операции у животных 2 группы наблюдалось значительное снижение показателей микроциркуляции. Причем, если значения показателя перфузии во всех подгруппах были сопоставимы с исходными, то среднее квадратическое отклонение и коэффициент вариации опускались ниже уровней, зарегистрированных до эксперимента.

Следует отметить, что результаты в подгруппах 2А и 2Б на данном сроке не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$). Показатели микроциркуляции в 2В подгруппе имели несколько лучшую динамику, чем в других подгруппах, однако их преимущество оставалось лишь на уровне тенденций. Только интенсивность кровотока в микрососудах (σ) достоверно отличалась от средних значений этого параметра в подгруппах 2А и 2Б ($p < 0,05$), что свидетельствует о большей сохранности механизмов модуляции кровотока в тканях десны кроликов 2В подгруппы на фоне угнетения гемодинамики слизистой оболочки и нарастающего вазоспазма, обусловленных продолжением воздействия табачного дыма.

Через 3 месяца мы отмечали дальнейшее снижение значений параметров микроциркуляции (M , σ , Kv) во всех подгруппах, при этом полученные результаты статически значимо отличались как от исходных, так и от измерений в группе контроля на аналогичном сроке ($p < 0,05$).

Параллельно со снижением показателей микроциркуляции отмечалось увеличение содержания асимметричного диметиларгинина на сроках 1 и 3 месяца после операции. Конкурентное ингибирование синтеза оксида азота в присутствии повышенной концентрации ADMA, приводящее к

снижению эндотелийзависимой релаксации сосудов, на наш взгляд, является одним из патогенетических механизмов воздействия хронической табачной интоксикации на микроциркуляторное русло.

Таким образом, под воздействием хронической табачной интоксикации зарегистрированы микроциркуляторные нарушения в тканях десны экспериментальных животных, выразившиеся в снижении уровня и интенсивности кровоснабжения, ослаблении активных механизмов регуляции микроциркуляции и нарушении эндогенной регуляции тонуса сосудистой стенки. Применение терагерцевого облучения на частоте 129,0 ГГц в пред- и постоперационном периодах общим курсом 10 процедур позволяет достичь частичной нормализации указанных нарушений. Однако наиболее адекватным режимом воздействия является сочетанный протокол, поскольку он позволяет корректировать как местные, так и системные расстройства гемодинамики, обусловленные влиянием компонентов табачного дыма.

3.1.3. 3 группа (хроническая табачная интоксикация с отменой на 1 неделю до и 2 недели после дентальной имплантации)

С целью исследования эффективности временной отмены курения и ее сочетания с ТГЧ-терапией на частоте МСИП атмосферного кислорода 129,0 ГГц у животных 3 группы после моделирования хронической табачной интоксикации в течение 6 недель производили ее отмену за 1 неделю до дентальной имплантации и в течение 2 недель после операции.

При проведении лазерной доплеровской флоуметрии в зоне десны у кроликов в подгруппе 3А после 6 недель хронической табачной интоксикации и 1 недели отмены курения мы наблюдали значимое снижение ($p < 0,05$) всех показателей микроциркуляции по сравнению с исходными уровнями: М – на 19,9%, σ - на 29,6%, Kv - на 12,4% (таблица 5).

Также было отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение уровня

асимметричного диметиларгинина (ADMA) в сыворотке пародонтальной крови до $0,49 \pm 0,06$ мкмоль/л (таблица 6).

Таблица 5. Показатели микроциркуляции в тканях десны области операционного поля у животных 3 группы.

Сроки наблюдения	М, перф.ед.	Сv, %	σ, перф.ед.	Сv, %	Kv, %	Сv, %
Подгруппа 3А – ХТИ с временной отменой (n=9)						
До эксперимента	17,19±0,51	8,82	1,89±0,04	6,29	11,03±0,16	4,4
После ХТИ и отмены	*13,77±0,5	10,89	*1,33±0,07	16,28	*9,66±0,27	8,34
5-е сут. после операции	*26,46±0,32	3,58	*2,92±0,09	8,76	#11,23±0,26	6,98
14-е сутки	*21,07±0,7	10,04	*2,42±0,09	11,43	#11,3±0,11	2,98
30-е сутки	#16,91±0,73	10,62	*#1,69±0,07	10,82	*#9,97±0,25	6,1
90-е сутки	*#13,57±0,53	9,63	*#1,3±0,07	13,75	*#9,54±0,38	9,83
Подгруппа 3Б – ХТИ с временной отменой, локальное ТГЧ-облучение (n=9)						
До эксперимента	17,26±0,38	6,67	1,91±0,05	7,51	11,05±0,21	5,65
После ТГЧ№5	*15,21±0,37	7,37	*1,42±0,04	8,85	*9,64±0,25	7,72
5-е сут. после операции	*27,08±0,45	4,95	*3,24±0,14**	12,77	*11,95±0,37	8,92
14-е сутки	*21,31±0,65	9,15	*2,48±0,12	14,68	11,62±0,35	9,11
30-е сутки	17,55±0,52	7,27	#1,76±0,09	12,86	*#9,99±0,35	8,58
90-е сутки	*#14,12±0,4	6,9	*#1,35±0,05	8,51	9,58±0,4	10,26
Подгруппа 3В – ХТИ с временной отменой, сочетанное ТГЧ-облучение (n=9)						
До эксперимента	17,16±0,44	7,64	1,86±0,06	10,03	10,82±0,19	5,32
После ТГЧ№5	16,34±0,42	7,63	*1,63±0,06##	11,09	*9,96±0,15	4,39
5-е сут. после операции	*28,11±0,43**	4,54	*3,39±0,11**	10,09	*12,03±0,3**	7,56
14-е сутки	*21,82±0,52	7,11	*2,53±0,1	12,63	11,57±0,35	9,14
30-е сутки	18,31±0,57	7,66	#1,98±0,06**	7,11	10,85±0,19**##	4,38
90-е сутки	*#14,94±0,47**	7,64	*#1,51±0,04**	7,27	10,12±0,23	5,69

Примечание. *- статистически значимые различия с соответствующим показателем до эксперимента (критерий Уилкоксона, $p < 0,05$); # - статистически значимые различия с соответствующим показателем контрольной группы (U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$); ** - статистически значимые различия с соответствующим показателем в подгруппе 3А (U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$); ## - статистически значимые различия с соответствующим показателем в подгруппе 3Б (U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$).

Таблица 6. Содержание асимметричного диметиларгинина в сыворотке пародонтальной крови у животных 3 группы.

Уровень ADMA в сыворотке пародонтальной крови (мкмоль/л)											
До эксперимента		После ХТИ и 1 нед. отмены		После ХТИ, 1 недели отмены и ТГЧ№5		5-е сутки после операции		30-е сутки после операции		90-е сутки после операции	
<i>M±m</i>	<i>Cv, %</i>	<i>M±m</i>	<i>Cv, %</i>	<i>M±m</i>	<i>Cv, %</i>	<i>M±m</i>	<i>Cv, %</i>	<i>M±m</i>	<i>Cv, %</i>	<i>M±m</i>	<i>Cv, %</i>
Подгруппа 3А – ХТИ с временной отменой на 1 неделю до и 2 недели после дентальной имплантации (n=9)											
0,39±0,03	25,09	*0,49±0,06	34,68	-	-	*0,53±0,04	20,84	*0,55±0,03#	14,27	*0,62±0,04#	15,94
Подгруппа 3Б – ХТИ с временной отменой, локальное ТГЧ-облучение (n=9)											
0,41±0,03	22,97	-	-	0,47±0,06	39,96	0,43±0,03	23,56	*0,53±0,06	25,15	*0,57±0,04#	15,7
Подгруппа 3В – ХТИ с временной отменой, сочетанное ТГЧ-облучение (n=9)											
0,4±0,03	25,63	-	-	0,43±0,05	31,69	0,41±0,03**	23,29	0,47±0,05	25,98	*0,54±0,04	18,44

Примечание. * - статистически значимые различия с соответствующим показателем до эксперимента (исходным) (критерий Уилкоксона, $p < 0,05$). # - статистически значимые различия с соответствующим показателем в контрольной группе (U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$); ** - статистически значимые различия с соответствующим показателем в подгруппе 3А (U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$).

Сочетание отмены курения с ТГЧ-облучением позволило несколько улучшить микроциркуляцию крови в тканях пародонта, при этом наибольшую эффективность показал протокол лечения, используемый в подгруппе 3В. Среднее арифметическое значение уровня перфузии у животных данной подгруппы составило $16,34 \pm 0,42$ перф. ед. и было сопоставимо с показателем до лечения, среднеквадратическое отклонение перфузии (σ) также демонстрировало тенденцию к нормализации и достоверно отличалось от значения в подгруппе 3Б ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что на фоне применения протокола отмены курения и электромагнитного излучения терагерцевого диапазона на частоте МСИП атмосферного кислорода 129,0 ГГц в предоперационном периоде содержание ADMA в сыворотке пародонтальной крови было сопоставимым с показателем до воссоздания хронической табачной интоксикации.

На 5-е сутки после операции во всех подгруппах наблюдалось значительное повышение показателей микроциркуляции, при этом в подгруппах 3Б и 3В не было обнаружено статистически значимых различий с группой контроля ($p > 0,05$), а в 3А подгруппе достоверно отличался лишь показатель вазомоторной активности сосудов K_v ($p < 0,05$).

Наиболее благоприятные данные на указанном сроке были получены в 3В подгруппе, где уровень перфузии (М) составил $28,11 \pm 0,43$ перф. ед., σ – $3,39 \pm 0,11$ перф. ед., K_v – $12,03 \pm 0,3\%$. Приведенные среднеарифметические значения показателей микроциркуляции, а также уровень фактора вазоконстрикции асимметричного диметиларгинина в данной подгруппе статистически значимо отличались от значений в 3А подгруппе, где физиотерапевтическое воздействие не применялось ($p < 0,05$).

По окончании трехнедельного периода отмены курения, на 14-е сутки после операции, по данным лазерной доплеровской флоуметрии, наблюдалась тенденция к нормализации гемомикроциркуляции в тканях десны. Параметры микроциркуляции во всех подгруппах были сопоставимы между собой и с контрольной группой.

Через 1 месяц после дентальной имплантации, на фоне возобновления хронической табачной интоксикации у животных, продолжалась динамика к снижению показателей микроциркуляции. Так, в 3А подгруппе параметр М уменьшился до $16,91 \pm 0,73$ перф.ед., σ – до $1,69 \pm 0,07$ перф.ед., Kv – до $9,97 \pm 0,25\%$, что достоверно отличалось от аналогичных показателей в группе контроля ($p < 0,05$).

В подгруппе 3В, где применялся протокол сочетанного ТГЧ-облучения, уровень перфузии и вазомоторная активность микрососудов были сопоставимы с исходными уровнями и с результатами контрольной группы ($p > 0,05$). При этом колеблемость потока эритроцитов (σ) и параметр Kv имели достоверно значимые отличия от показателей 3А подгруппы ($p < 0,05$).

Концентрация ADMA в сыворотке пародонтальной крови на данном сроке демонстрировала рост во всех подгруппах, однако только в 3А подгруппе данный показатель был отличен от контроля ($p < 0,05$).

Через 3 месяца после оперативного вмешательства мы наблюдали дальнейшее уменьшение показателей микроциркуляции ниже значений до начала эксперимента. При этом если результаты в подгруппах 3А и 3Б были сопоставимы, то в подгруппе 3В наблюдалась более благоприятная картина.

Параллельно с этим, во всех подгруппах продолжалось нарастание уровня асимметричного диметиларгинина, что, по нашему мнению, являлось следствием увеличения длительности курения. Однако отметим, что в 3В подгруппе концентрация ADMA не достоверно отличалась от значения в контрольной группе ($p > 0,05$).

Динамика изменения показателей микроциркуляции и концентрации ADMA представлены на рисунках 11 и 12.

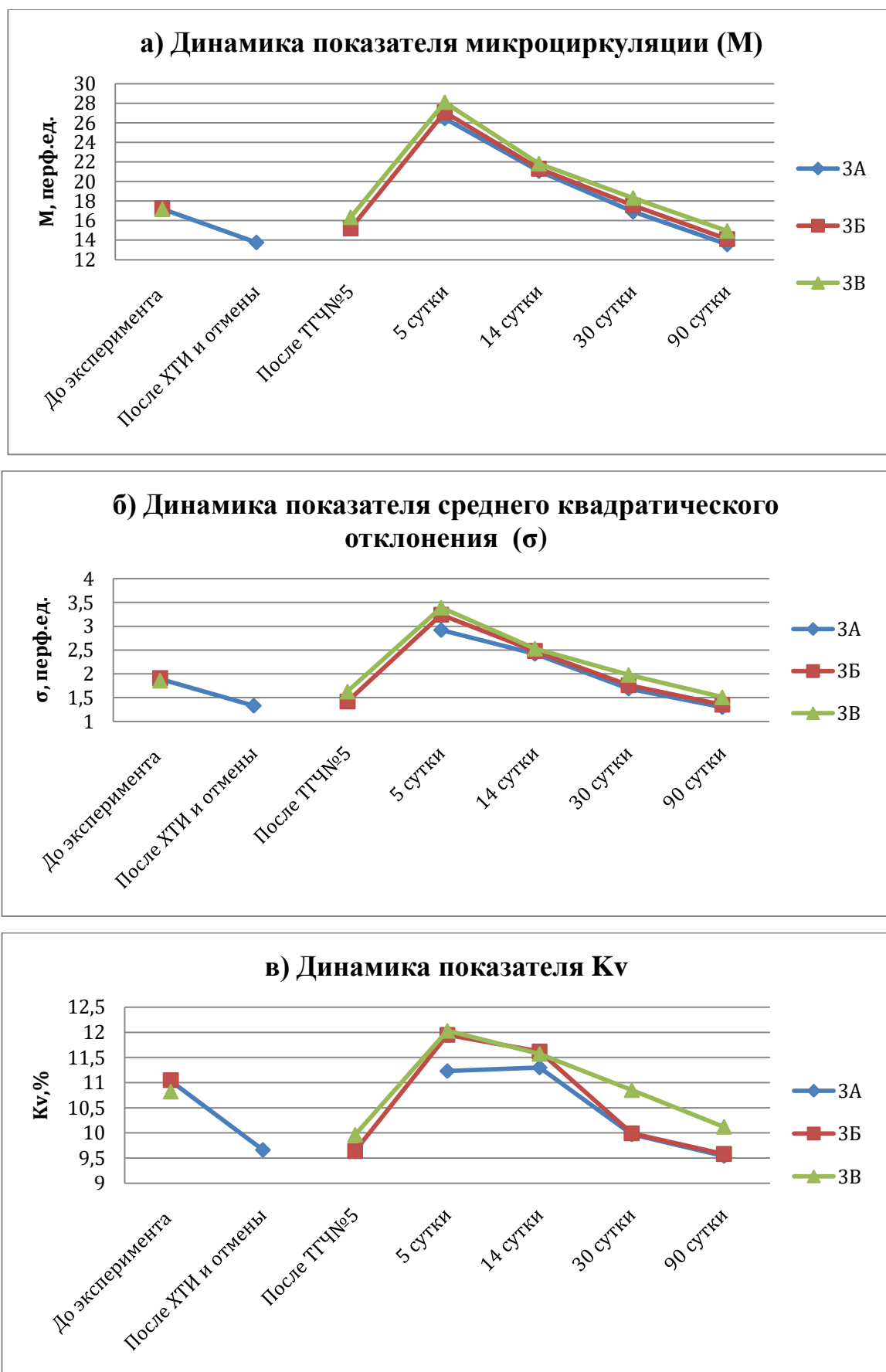


Рис. 11. Динамика показателей микроциркуляции в тканях десны у животных 3-ей группы

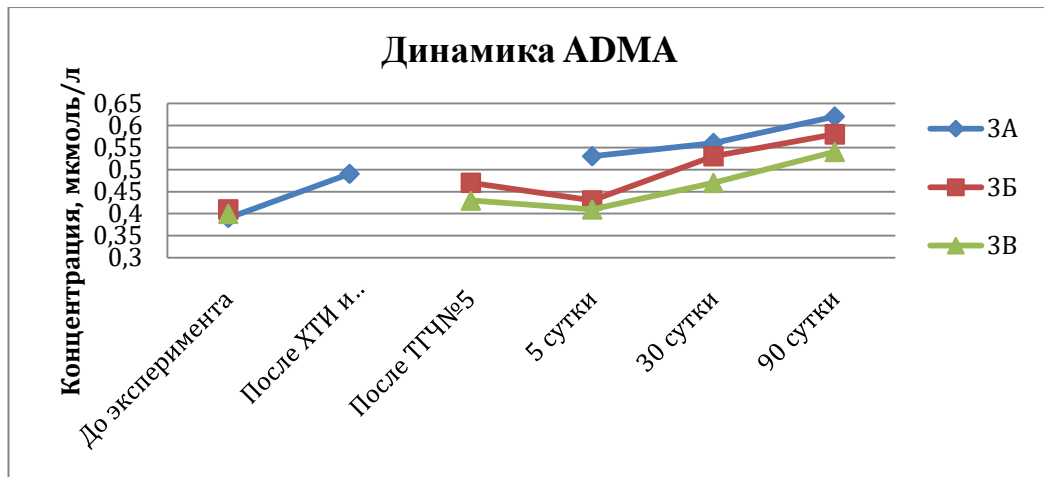


Рисунок 12. Динамика концентрации ADMA у животных 3 группы

Таким образом, применение протокола временной отмены курения позволяет частично компенсировать микроциркуляторные нарушения в пародонте, обусловленные табачной интоксикацией. Курсовое применение терагерцевого облучения на частоте 129,0 ГГц в пред- и постоперационном периодах способствует снижению вазоспазма и нормализации микрогемодинамики, что позволяет создать более благоприятные условия для проведения дентальной имплантации и дальнейшего заживления тканей.

3.2. Результаты конусно-лучевой компьютерной томографии зоны оперативного вмешательства

Динамика изменений костной ткани в области установленных дентальных имплантатов оценивалась по данным компьютерной конусно-лучевой томографии. Измерение плотности костной ткани производилось в области цервикальной (P1) и апикальной трети (P2) имплантата.

На 14-е сутки после операции на компьютерных томограммах челюстей всех животных определялись нечеткие контуры костной ткани в зоне контакта имплантат-кость, особенно в апикальной части (рис. 13).

Признаки резорбции и снижение плотности кости в зоне дентального имплантата были наиболее выражены у животных 2 группы, особенно 2А и 2Б подгрупп (рис. 14).

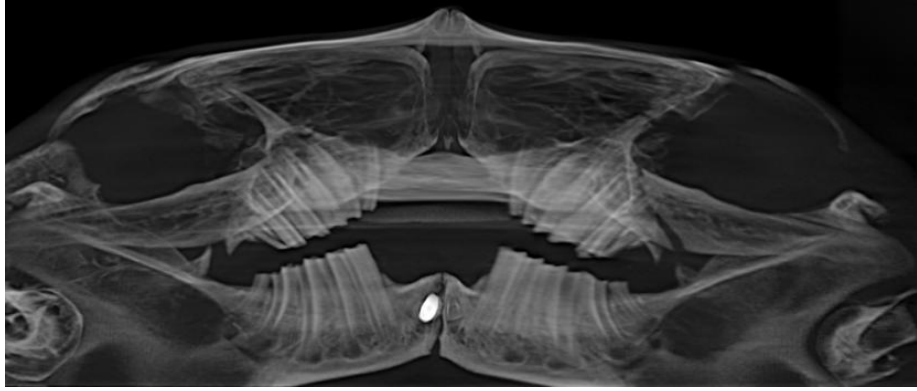


Рис. 13. Конусно-лучевая компьютерная томография челюстных костей кролика из контрольной группы через 14 суток после дентальной имплантации.

Наблюдаемые изменения свидетельствовали об активных процессах резорбции и перестройки костной ткани вдоль тела имплантата и в области стенок лунки удаленного зуба. Отметим, что результаты гистологического исследования на том же сроке указывали на дистрофические процессы в периимплантатной области, как следствие операционной травмы и давления имплантата на кость.

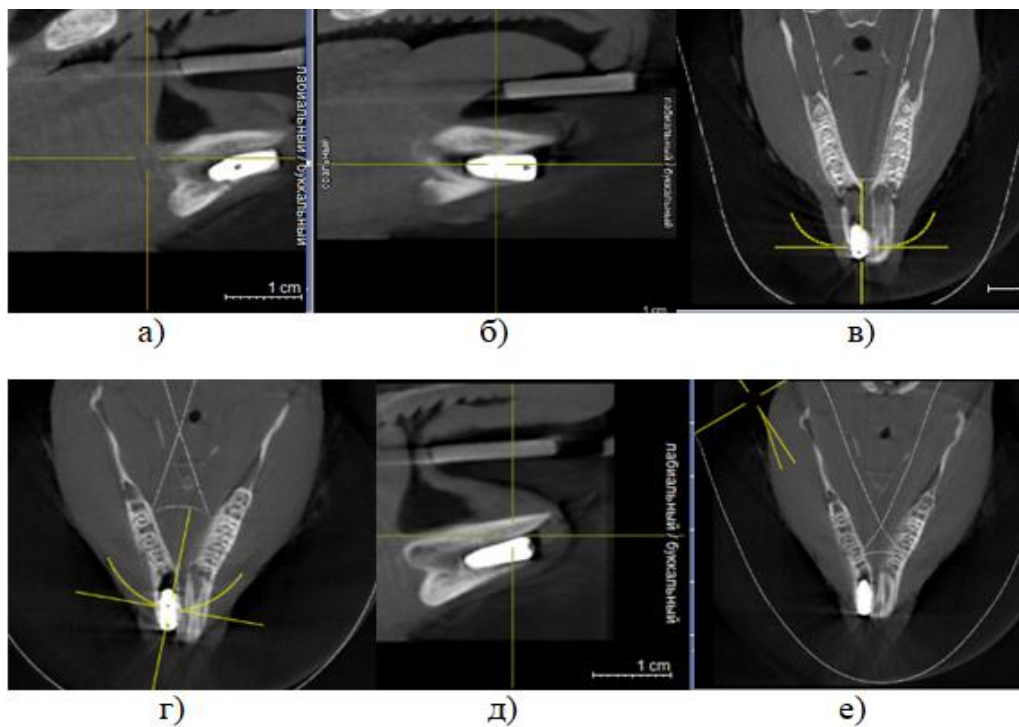


Рис. 14. Конусно-лучевая компьютерная томография челюстей животных 2-й и 3-ей групп через 14 суток после дентальной имплантации: а) 2А подгруппы, б) 2Б подгруппы, в) 2В подгруппы; г) 3А подгруппы, д) 3Б подгруппы, е) 3В подгруппы.

При анализе компьютерных томограмм, полученных через 1 месяц после дентальной имплантации, отмечался более четкий контур костной

ткани по периферии имплантата, а также повышение плотности костной ткани во всех группах животных (рис. 15, 16). В подгруппах 2А и 2Б средние значения плотности костной ткани были ниже и достоверно отличались от результатов других групп ($p < 0,05$).

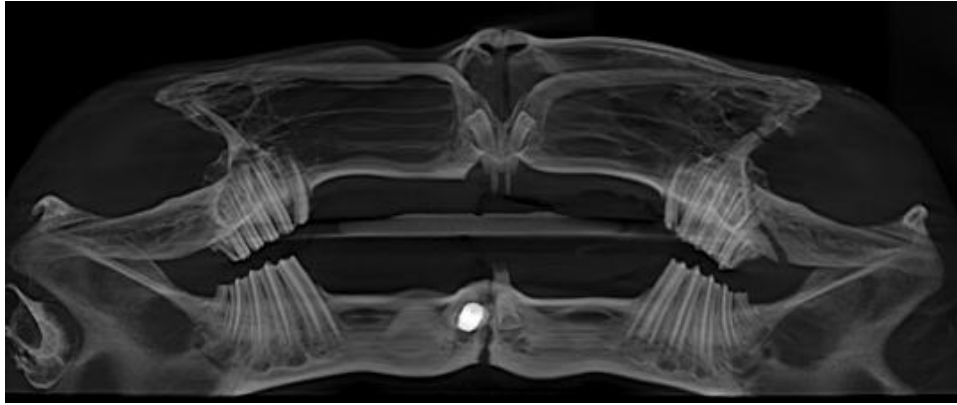


Рис. 15. Конусно-лучевая компьютерная томография челюстных костей кролика из контрольной группы через 30 суток после дентальной имплантации.

Этим изменениям гистологически соответствовало образование первичной костной мозоли, состоящей из грубоволокнистой костной ткани и остеоида, а также во всех группах, кроме контрольной, присутствовала хрящевая ткань.

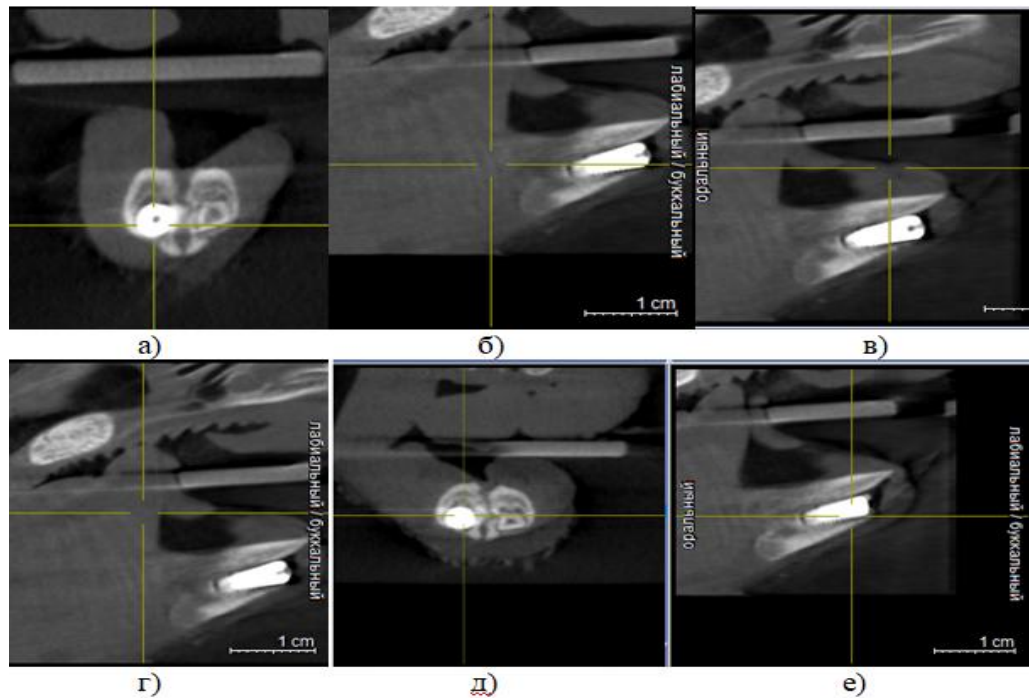


Рис. 16. Конусно-лучевая компьютерная томография челюстей животных 2-й и 3-ей групп через 30 суток после дентальной имплантации: а) 2А подгруппы, б) 2Б подгруппы, в) 2В подгруппы; г) 3А подгруппы, д) 3Б подгруппы, е) 3В подгруппы.

Через 3 месяца после операции отсутствовали признаки резорбции, наблюдался непрерывный однородный рисунок костной ткани вдоль всей линии прилегания к поверхности имплантата. На фоне данных изменений происходило дальнейшее повышение плотности костной ткани в периимплантатной зоне (рис. 17). Морфологические изменения на данном сроке отражали дальнейшее формирование и созревание костной ткани вокруг дентального имплантата.

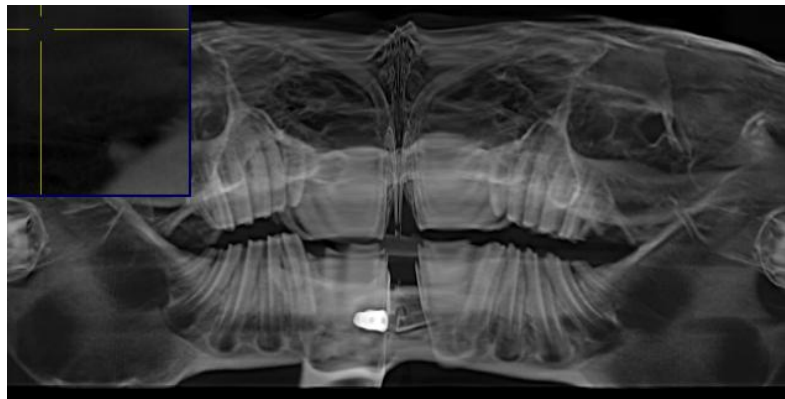


Рис. 17. Конусно-лучевая компьютерная томография челюстей кролика из контрольной группы через 90 суток после дентальной имплантации.

Необходимо отметить, что наиболее выраженная положительная динамика, помимо контрольной группы, была отмечена по 2В подгруппе и всей 3 группе (рисунок 18).

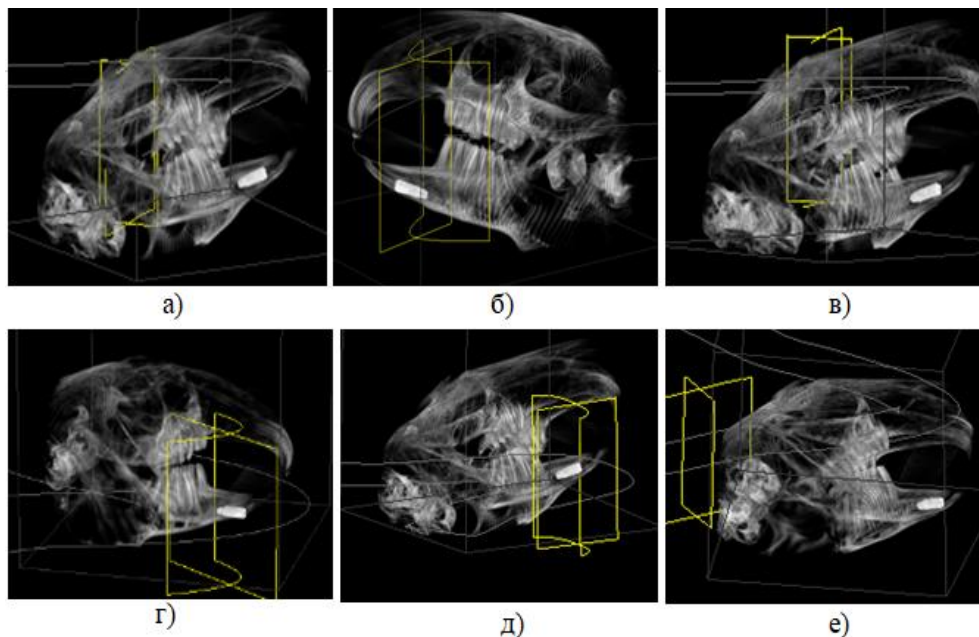


Рис. 18. Конусно-лучевая компьютерная томография челюстей животных 2-й и 3-ей групп через 90 суток после оперативного вмешательства: а) 2А подгруппы, б) 2Б подгруппы, в) 2В подгруппы; г) 3А подгруппы, д) 3Б подгруппы, е) 3В подгруппы.

Таким образом, характер рентгенологических изменений в костной ткани челюстей оперированных животных указывает на более благоприятное течение процессов репаративной регенерации костной ткани и интеграции дентальных имплантатов при применении протокола временного прекращения хронической табачной интоксикации в сочетании с ТГЧ-терапией и без нее, а также при использовании сочетанного режима воздействия ЭМИ ТГЧ в случае, если отмена курения не проводилась.

Динамика плотности костной ткани в периимплантатной области у экспериментальных животных представлена на рисунке 19 и таблице 7.

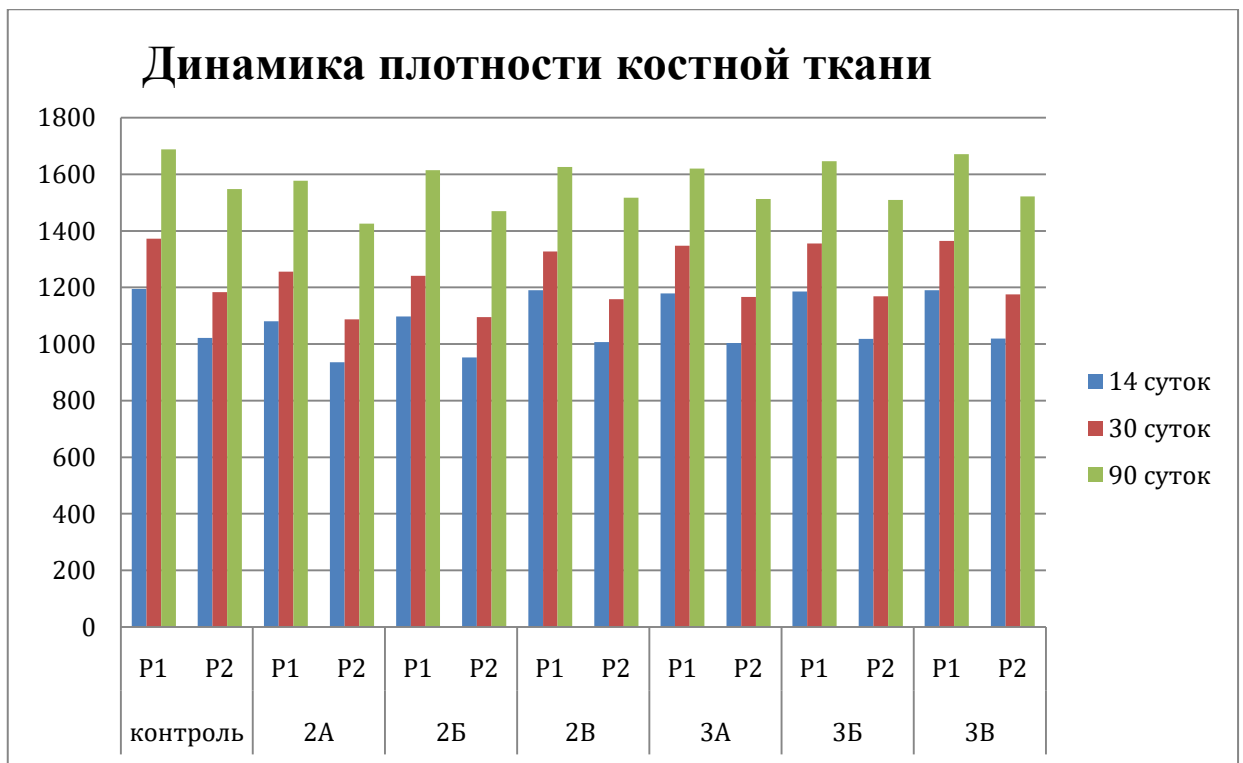


Рисунок 19. Динамика плотности костной ткани в области дентального имплантата у экспериментальных животных.

Таблица 7 - Плотность костной ткани в области дентального имплантата в условных единицах у экспериментальных животных.

Сроки выведения	14-е сутки после операции				30-е сутки после операции				90-е сутки после операции			
	P1	Cv,%	P2	Cv,%	P1	Cv,%	P2	Cv,%	P1	Cv,%	P2	Cv,%
Показатели												
Контрольная группа	1 группа (контрольная) - без табачной интоксикации											
	1195±14,4	2,95	1022±10,7	2,57	1372±28,3	5,04	1183±17,5	3,63	1689±20,0	2,9	1548±15,2	2,41
Подгруппы 2 группы	2 группа - ХТИ в течение 6 недель до дентальной имплантации и далее до выведения из эксперимента											
2А подгруппа	1081±18,4*	4,16	936±27,9*	7,3	1256±21,1*	4,11	1087±15,6*	3,53	1577±20,7*	3,21	1426±21,2*	3,65
2Б подгруппа	1099±7,9*	1,77	954±20,4*	5,25	1241±20,0*	3,95	1095±11,1*	2,49	1615±20,0*	3,04	1470±27,2*	4,52
2В подгруппа	1190±15,9	3,27	1008±5,8	1,41	1327±23,9	4,42	1158±25,3	5,35	1626±18,0	2,71	1517±16,7	2,7
Подгруппы 3 группы	3 группа – ХТИ в течение 6 недель с отменой на 1 неделю до и 2 недели после дентальной имплантации											
3А подгруппа	1179±11,5	2,39	1004±11,7	2,86	1348±20,3	3,68	1165±18,1	3,81	1620±27,2	4,12	1513±13,4	2,17
3Б подгруппа	1186±13,1	2,70	1018±19,5	4,68	1355±17,5	3,17	1169±19,9	4,17	1646±24,3	3,61	1509±28,4	4,62
3В подгруппа	1190±10,6	2,18	1020±18,3	4,40	1364±12,8	2,30	1176±14,2	2,97	1671±30,1	4,41	1522±11,5	1,84

Примечание. *- статистически значимые различия с соответствующим показателем контрольной группы (U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$).

3.3. Результаты гистоморфологического исследования

Для оценки эффективности применения разработанного протокола ТГЧ-терапии при установке титанового имплантата, а также оценки снижения отрицательного эффекта от хронической табачной интоксикации при применении ТГЧ-терапии, нами была введена контрольная группа. В контрольной группе производилась установка титановых имплантатов без проведения ТГЧ-терапии и воздействия на экспериментальное животное табачного дыма.

3.3.1. Контрольная группа (отсутствие хронической табачной интоксикации, ТГЧ-терапия не проводилась)

При гистологическом исследовании ткани вокруг титанового имплантата нами были выявлены следующие изменения.

На 14 сутки в исследуемых препаратах выявляются признаки дистрофии в области края имплантата. Отмечается слабо выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Грубоволокнистая соединительная ткань формируется в небольшом объеме, при окраске по Ван-Гизону выявляются фуксинофильные коллагеновые волокна (рис. 20). В непосредственной близости от имплантата начинает формироваться новообразованная костная ткань (остеоид), причем степень зрелости костной ткани увеличивается по мере удаления от дефекта.

На 30 сутки, в области края титанового имплантата начинает формироваться первичная костная мозоль, состоящая из грубоволокнистой соединительной ткани и остеоида (рис. 21). Она состоит преимущественно из переплетенных коллагеновых волокон и большого количества фибробластов – коллаген продуцирующих клеток. Причем фокусы хрящевой ткани и отдельные хондроциты - не выявляются.

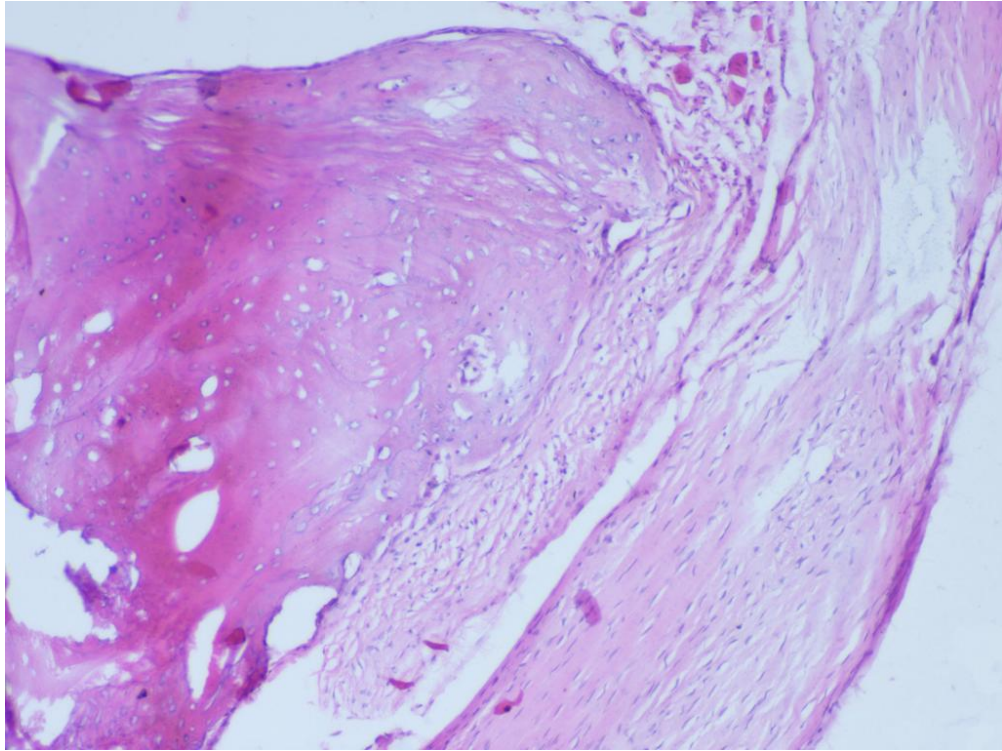


Рис. 20. Контрольная группа, 14 сутки. Формирование остеоида вокруг титанового имплантата. Окраска гематоксилином и эозином, х200.

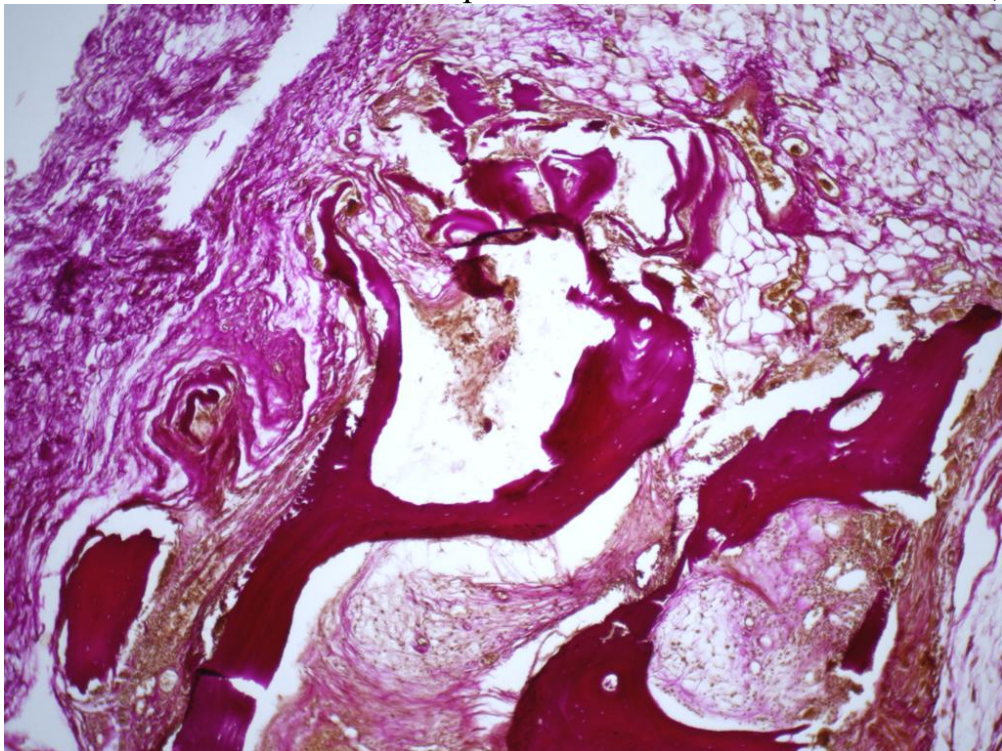


Рис.21. Контрольная группа, 30 сутки. Формирование костной мозоли вокруг титанового имплантата. Окраска по методу Ван-Гизона, х200.

На 90 сутки от начала эксперимента наблюдается дальнейшее созревание и формирование костной ткани вокруг титанового имплантата. Соединительно-тканый компонент в большей степени замещается костным комплексом, состоящим из остеоида и зрелой костной ткани, начинаются выраженные процессы ремоделирования остеоида. Хрящевых фокусов и хондроцитов в исследуемом материале – не выявлено (рис.22).

В новообразованных костных балках значительное количество остеобластов и остеокластов, что говорит об активных процессах ремоделирования костной ткани и формировании зрелой костной ткани.

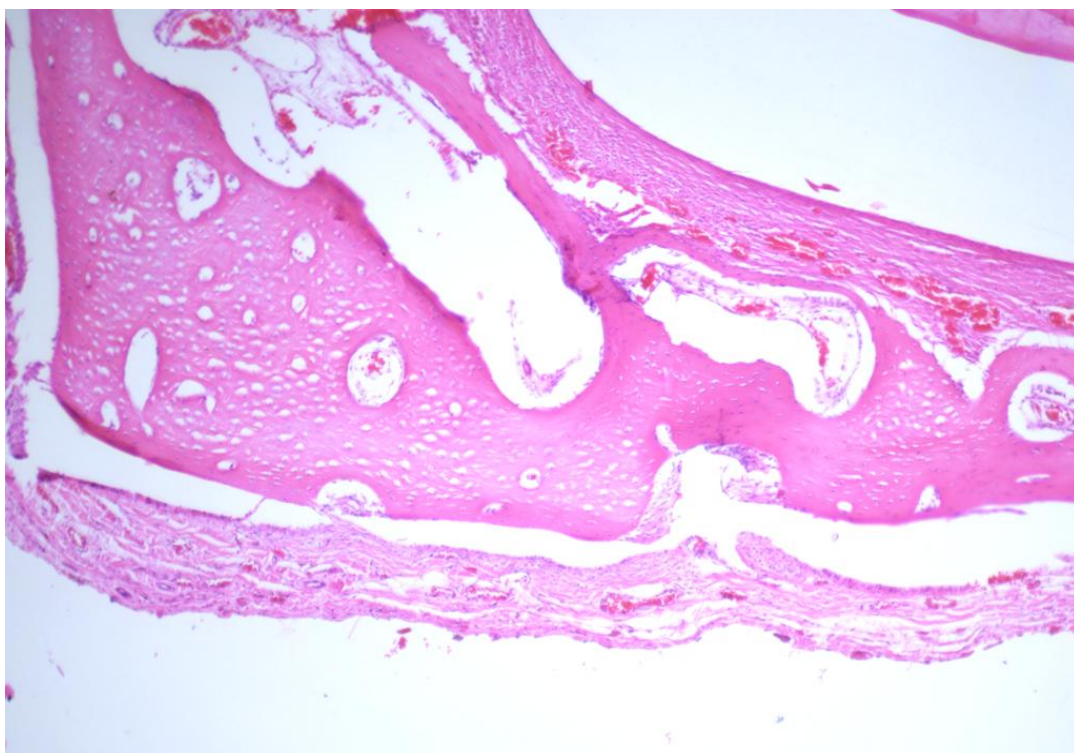


Рис. 22. Контрольная группа, 90 сутки. Формирование костной ткани вокруг титанового имплантата. Окраска гематоксилином и эозином, х200.

При проведении морфометрии нами были получены следующие результаты (таб. 8).

Исходя из полученных данных видно, что отмечалось увеличение количества остеоида с $9,94 \pm 0,56\%$ (14 сутки) до $17,05 \pm 0,86\%$ (30 сутки), тогда как зрелая костная ткань уменьшалась с $40,39 \pm 2,28\%$ (14 сутки) до

39,79±2,01%(30 суток), данный процесс объясняется резорбцией зрелой костной ткани вследствие ее травматизации и давления имплантата на кость, но, в свою очередь, на месте разрушенной костной ткани начинает формировать новообразованная костная ткань. В последующем (к 90 суткам) отмечалось увеличение доли зрелой костной ткани до 54,52±2,55%, а количество остеоида наоборот уменьшалось до 6,06±0,28%.

Таблица 8

Результаты морфометрии тканей вокруг титанового имплантата в контрольной группе.

Сроки выведения Показатели	14 суток	<i>Сv, %</i>	30 суток	<i>Сv, %</i>	90 суток	<i>Сv, %</i>
Объемная доля остеоида, %	9,94±0,56	36,48	17,05±0,86	32,28	6,06±0,28	33,10
Объемная доля зрелой костной ткани, %	40,39±2,28	36,51	39,79±2,01	31,20	54,52±2,55	30,50
Объемная доля хрящевой ткани, %	0		0		0	
Объемная доля соединительной ткани, %	29,16±2,71	60,12	22,39±2,38	68,02	22,41±2,07	65,30
Объемная доля кровеносных сосудов, %	3,40±0,62	43,49	6,84±0,67	50,26	8,51±1,38	48,97
Минимальный диаметр кровеносных сосудов, мкм	19,03±1,81	47,49	19,72±1,83	47,35	20,48±1,15	34,26
Максимальный диаметр кровеносных сосудов, мкм	21,37±1,71	39,27	23,38±2,66	58,06	22,55±1,21	32,57
Средний диаметр кровеносных сосудов, мкм	20,60±1,69	40,24	21,55±2,08	49,14	21,51±1,16	32,93

Хрящевая ткань при исследовании не выявлялась ни при одном сроке вывода из эксперимента.

Объемная доля соединительной ткани имела максимальные значения на 14 суток (29,16±2,71%), с последующим статистически достоверным ($p < 0,05$) уменьшением к 90 суткам до 22,41±2,07%(рис. 23).

Объемная доля кровеносных сосудов имела статистически достоверную ($p < 0,05$) тенденцию к увеличению с 14 суток ($3,40 \pm 0,62\%$) до 90 суток ($8,51 \pm 1,38\%$).

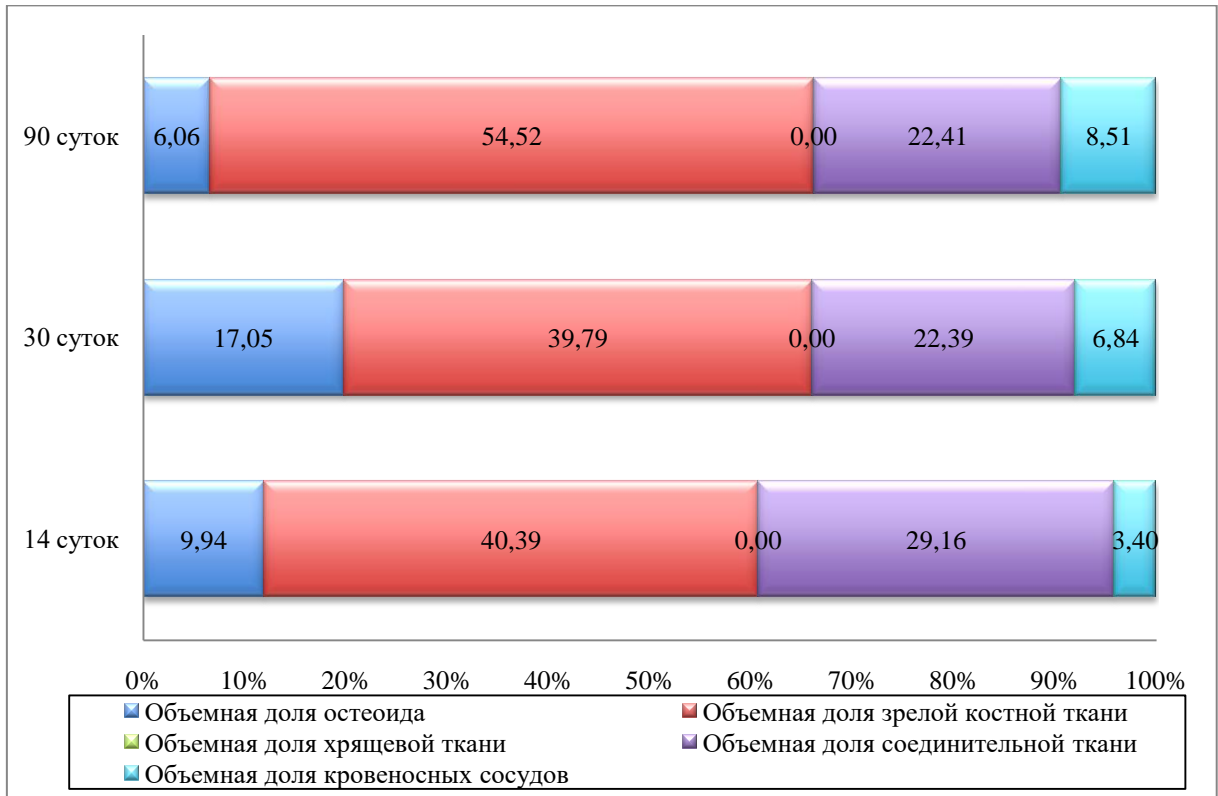


Рис. 23. Контрольная группа. Соотношение компонентов в области прилегания титанового имплантата.

Минимальный диаметр кровеносных сосудов также увеличивался с 14 суток (минимальный диаметр - $19,03 \pm 1,81 \mu\text{м}$), до 90 суток (минимальный диаметр - $20,48 \pm 1,15 \mu\text{м}$). А максимальный и средний диаметры с 14 суток ($21,37 \pm 1,71 \mu\text{м}$ и $22,55 \pm 1,21 \mu\text{м}$, соответственно) увеличивались до 30 суток ($20,60 \pm 1,69 \mu\text{м}$ и $21,55 \pm 2,08 \mu\text{м}$, соответственно), с последующим небольшим уменьшением на 90 сутки ($22,55 \pm 1,21 \mu\text{м}$ и $21,51 \pm 1,16 \mu\text{м}$, соответственно).

Таким образом, нами отмечены процессы активной регенерации и оссификации в области оперативного вмешательства. Наблюдаются активные процессы регенерации костной ткани, характерные для

физиологических репаративных процессов, протекающих после дентальной имплантации.

3.3.2. 2 группа (хроническая табачная интоксикация до и после дентальной имплантации)

3.3.2.1. 2А подгруппа (хроническая табачная интоксикация до и после дентальной имплантации без проведения ТГЧ – терапии)

При гистологическом исследовании ткани вокруг титанового имплантата нами были выявлены следующие изменения.

На 14 сутки в исследуемых препаратах выявляются признаки дистрофии в области края имплантата. Также отмечается выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация (рис. 24). Грубоволокнистая соединительная ткань формируется в небольшом объеме, при окраске по Ван-Гизону выявляются фуксинофильные коллагеновые волокна. В более глубоких отделах начинает формироваться новообразованная грубоволокнистая соединительная ткань, причем зрелость соединительной ткани увеличивается по мере удаления от дефекта.

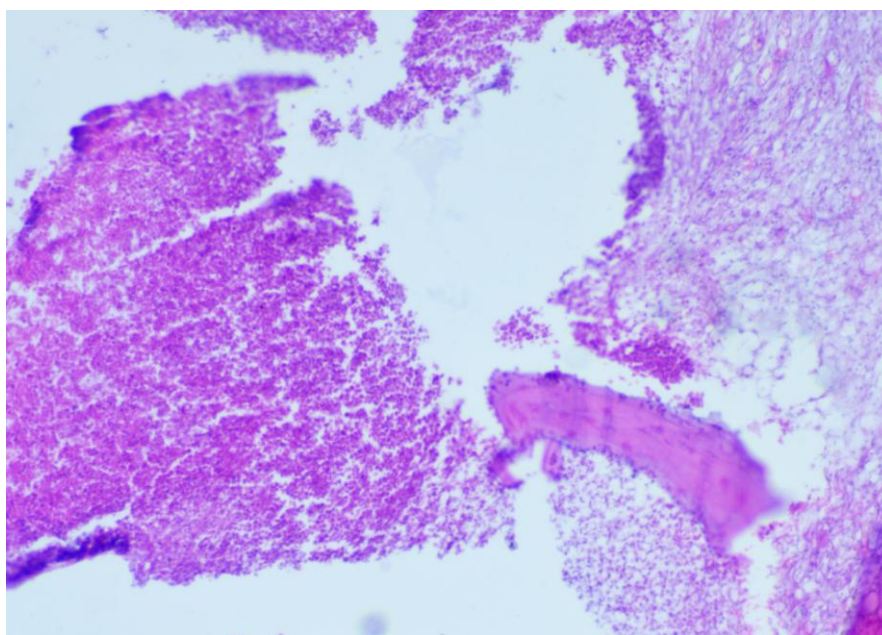


Рис. 24. 2А подгруппа, 14 сутки. Воспалительный процесс вокруг титанового имплантата. Окраска гематоксилином и эозином, x200.

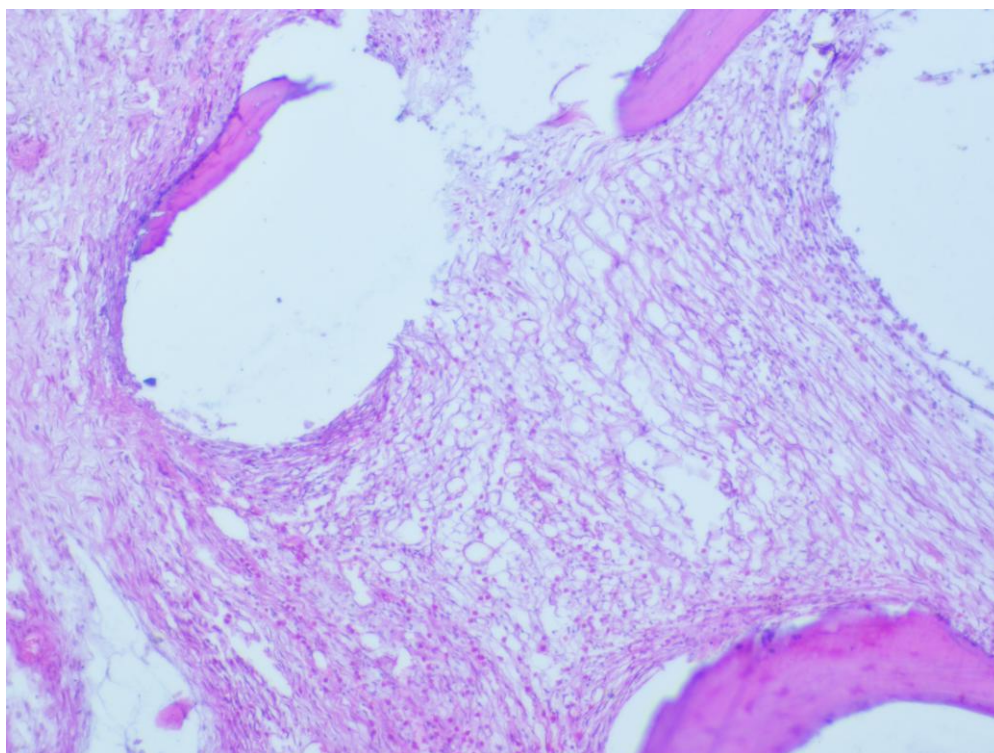


Рис.25. 2А подгруппа, 30 сутки. Формирование грубоволокнистой соединительной ткани вокруг титанового имплантата. Окраска гематоксилином и эозином, x200.

На 30 сутки, в области края титанового имплантата начинает активно формироваться грубоволокнистая соединительная ткань (рис. 25). Она состоит преимущественно из переплетенных коллагеновых волокон и большого количества фибробластов – коллаген продуцирующих клеток. Хрящевая ткань и остеоид встречаются на значительном удалении от края имплантата. В толще соединительно-тканной капсулы можно обнаружить групповые новообразованные кровеносные сосуды.

На 90 сутки от начала эксперимента наблюдается дальнейшее созревание и формирование грубоволокнистой соединительной ткани вокруг титанового имплантата. Соединительно-тканый компонент в меньшей степени представлен костно-хрящевым комплексом, начинаются слабые процессы ремоделирования остеоида. Однако в отдельных участках мозоли отмечаются небольшие области гиалинового хряща (рис.26).

В новообразованных костных балках незначительное количество остеобластов и остеокластов, что говорит о слабых процессах ремоделирования костной ткани и формировании зрелой костной ткани.

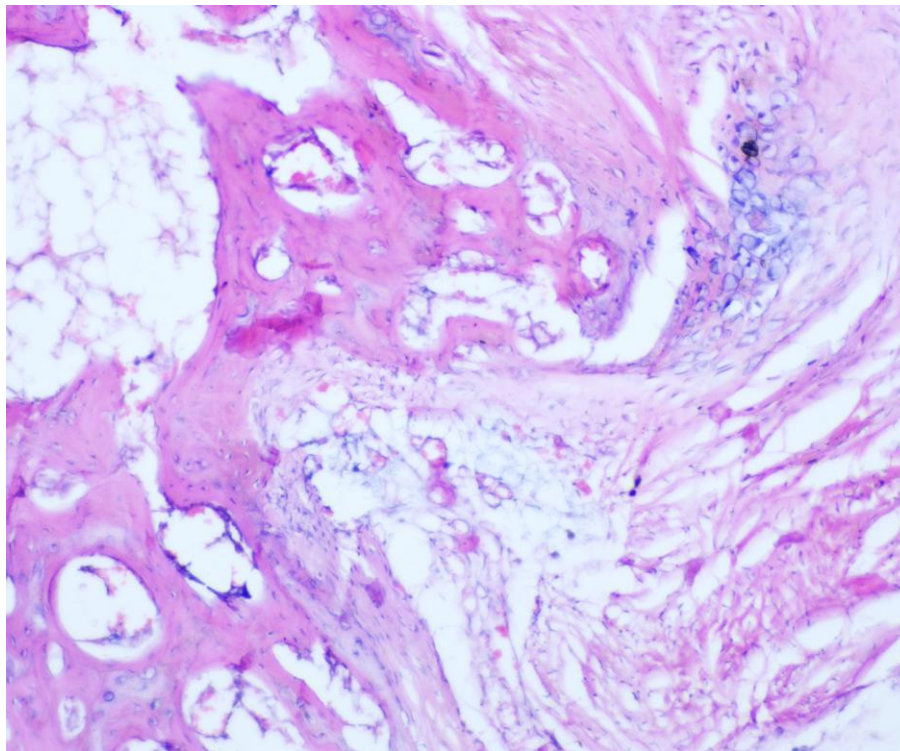


Рис. 26. 2А подгруппа, 90 сутки. Формирование хрящевой и костной ткани вокруг титанового имплантата. Окраска гематоксилином и эозином, х200.

При проведении морфометрии нами были получены следующие результаты (таб. 9).

Исходя из полученных данных видно, что отмечалось увеличение количества остеоида с $8,26 \pm 0,38\%$ (14 сутки) до $13,02 \pm 0,80\%$ (30 сутки), тогда как зрелая костная ткань уменьшалась с $33,04 \pm 1,52\%$ (14 сутки) до $30,38 \pm 1,87\%$ (30 сутки), данный процесс объясняется резорбцией зрелой костной ткани вследствие ее травматизации и давления имплантата на кость, но, в свою очередь, на месте разрушенной костной ткани начинает формироваться новообразованная костная ткань. В последующем (к 90 суткам) отмечалось увеличение доли зрелой костной ткани до 38,66

$\pm 2,50\%$, а количество остеоида наоборот уменьшалось до $4,30 \pm 0,28\%$ (рис. 27).

Хрящевая ткань при исследовании на 14 сутки в препаратах не выявлялась. На 30 сутки хрящевая ткань занимала лишь $7,60 \pm 1,87\%$ от общей площади контакта костной ткани с имплантатом. К 90 суткам она увеличилась до $15,89 \pm 1,30\%$ (рис. 27).

Таблица 9

Результаты морфометрии тканей вокруг титанового имплантата во 2А подгруппе.

Сроки выведения Показатели	14 суток	<i>Sv</i> , %	30 суток	<i>Sv</i> , %	90 суток	<i>Sv</i> , %
Объемная доля остеоида, %	$8,26 \pm 0,38$	32,37	$13,02 \pm 0,80$	45,01	$4,30 \pm 0,28$	48,82
Объемная доля зрелой костной ткани, %	$33,04 \pm 1,52$	32,27	$30,38 \pm 1,87$	45,59	$38,66 \pm 2,50$	48,02
Объемная доля хрящевой ткани, %	0	0	$7,60 \pm 1,87$	70,53	$15,89 \pm 1,30$	39,75
Объемная доля соединительной ткани, %	$34,55 \pm 2,25$	47,20	$48,79 \pm 2,35$	49,28	$26,92 \pm 1,95$	52,23
Объемная доля кровеносных сосудов, %	$1,98 \pm 0,17$	45,05	$2,83 \pm 0,97$	65,30	$3,52 \pm 0,57$	49,62
Минимальный диаметр кровеносных сосудов, мкм	$17,49 \pm 1,59$	48,42	$15,11 \pm 1,23$	50,00	$15,53 \pm 1,22$	47,10
Максимальный диаметр кровеносных сосудов, мкм	$19,35 \pm 1,55$	39,35	$18,28 \pm 1,41$	44,63	$18,74 \pm 1,23$	39,51
Средний диаметр кровеносных сосудов, мкм	$18,42 \pm 1,56$	42,11	$16,46 \pm 1,30$	48,67	$17,13 \pm 1,21$	42,29

Объемная доля соединительной ткани имела максимальные значения на 14 сутки ($48,79 \pm 2,35\%$), с последующим статистически достоверным ($p < 0,05$) уменьшением к 90 суткам до $26,92 \pm 1,95\%$ (рис. 27).

Объемная доля кровеносных сосудов имела тенденцию к увеличению с 14 суток $1,98 \pm 0,17\%$ и до 90 суток $3,52 \pm 0,57\%$.

Диаметр кровеносных сосудов имел свою динамику, а именно, происходило постепенное уменьшение диаметров кровеносных сосудов с 14 суток (минимальный диаметр - $17,49 \pm 1,59$ мкм, максимальный диаметр - $19,35 \pm 1,55$ мкм, средний диаметр - $18,42 \pm 1,56$ мкм), до 30 суток (минимальный диаметр - $15,11 \pm 1,23$ мкм, максимальный диаметр - $18,28 \pm 1,41$ мкм, средний диаметр - $16,46 \pm 1,30$ мкм) и дальнейшим небольшим подъемом к 90 суткам (минимальный диаметр - $15,53 \pm 1,22$ мкм, максимальный диаметр - $18,74 \pm 1,23$ мкм, средний диаметр - $17,13 \pm 1,21$ мкм).

Таким образом, нами отмечены процессы регенерации и оссификации в области оперативного вмешательства. Несмотря на то, что процессы оссификации отмечаются, они не столь интенсивны, как в контрольной группе.

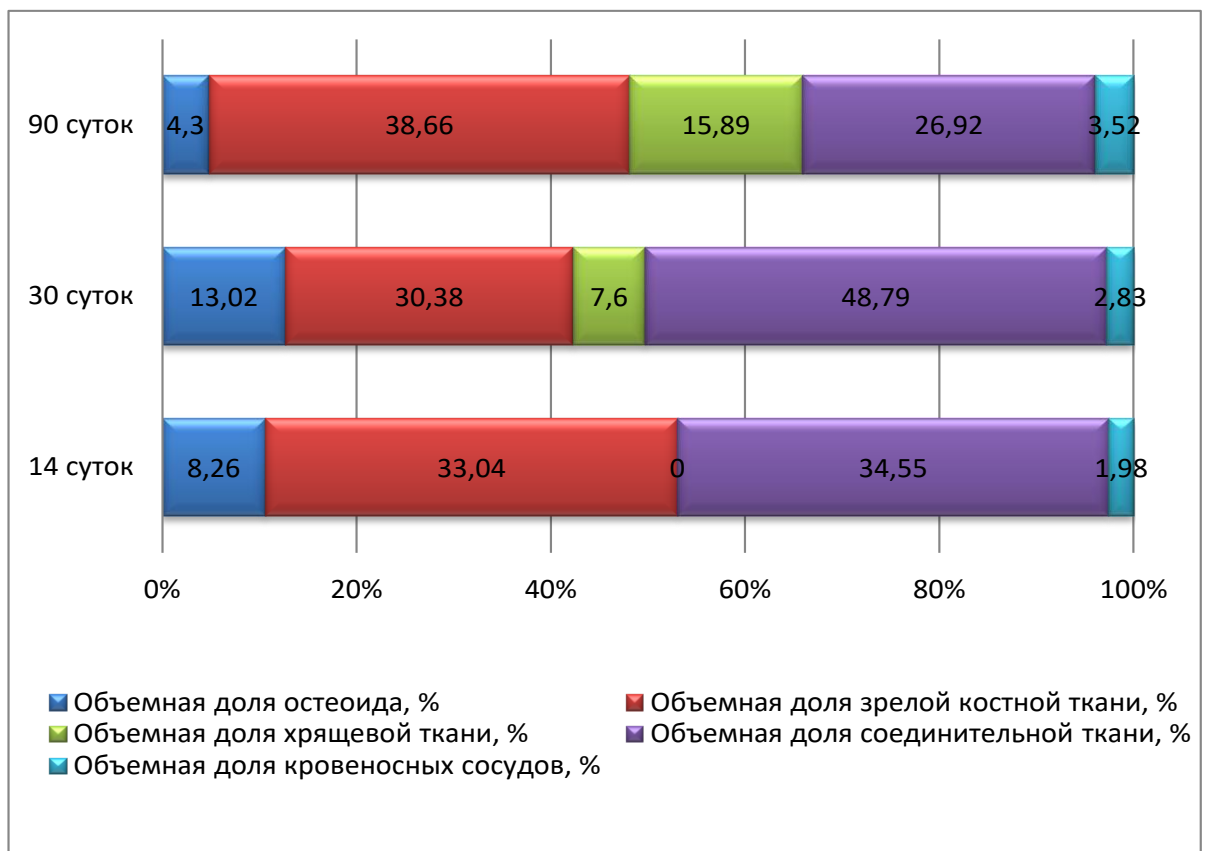


Рис. 27. 2А подгруппа. Соотношение компонентов в области прилегания титанового имплантата.

3.3.2.2. 2Б подгруппа (хроническая табачная интоксикация до и после дентальной имплантации с проведением локальной ТГЧ – терапии)

При гистологическом исследовании ткани вокруг титанового имплантата нами были выявлены следующие изменения.

На 14 сутки в исследуемых препаратах выявляются признаки дистрофии в области края имплантата. Также отмечается умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Грубоволокнистая соединительная ткань формируется в большом объеме, при окраске по Ван-Гизону выявляются фуксинофильные коллагеновые волокна (рис. 28). В более глубоких отделах начинает формироваться новообразованная костная ткань (остеоид), причем зрелость костной ткани увеличивается по мере удаления от дефекта.

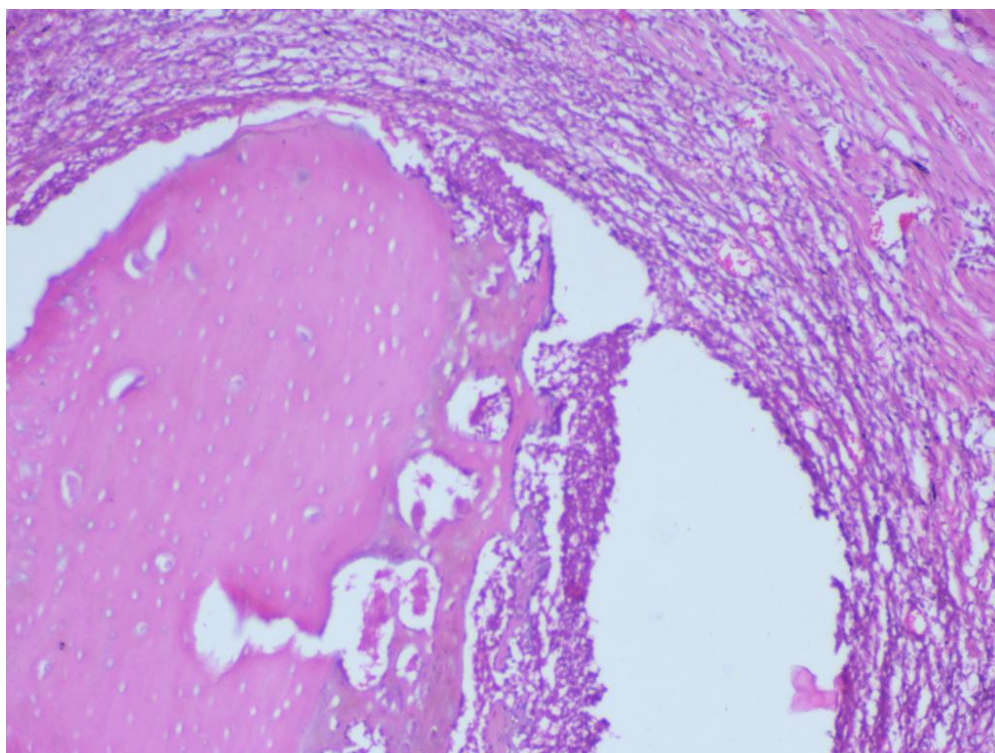


Рис. 28. 2Б подгруппа, 14 сутки. Формирование грубой волокнистой соединительной ткани и остеоида вокруг титанового имплантата. Окраска гематоксилином и эозином, x200.

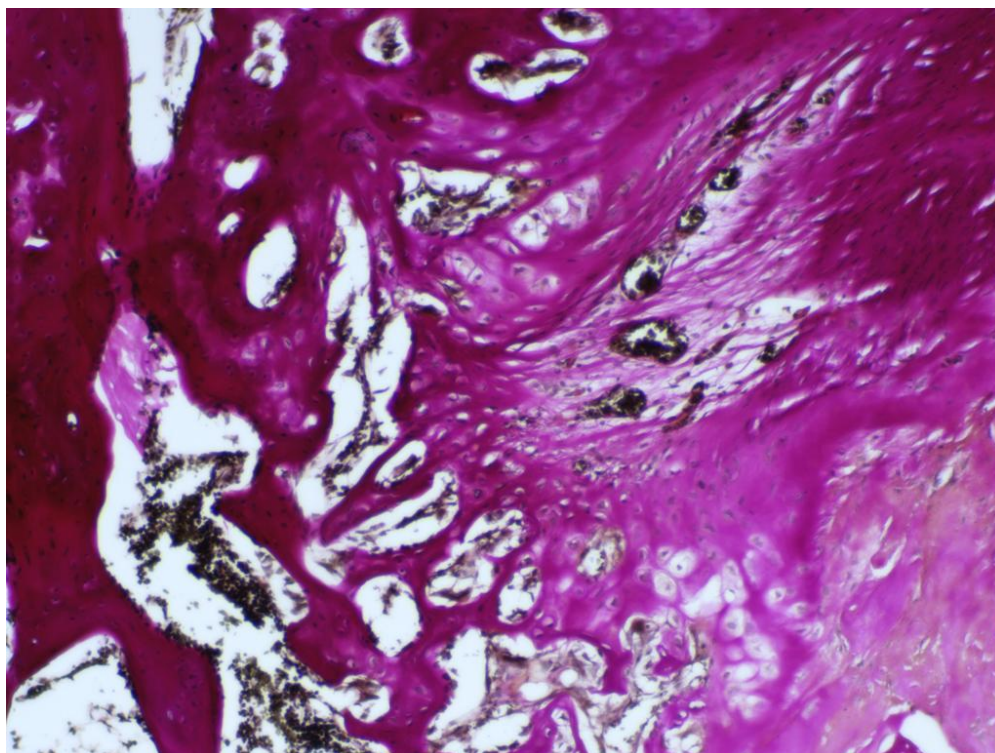


Рис.29. 2Б подгруппа, 30 сутки. Формирование хрящевого матрикса вокруг титанового имплантата. Окраска по методу Ван-Гизона, x200.

На 30 сутки в области края титанового имплантата начинает формироваться первичная костная мозоль, состоящая из грубоволокнистой соединительной ткани, хрящевой ткани и остеоида (рис. 29). Она состоит преимущественно из переплетенных коллагеновых волокон и большого количества фибробластов – коллаген продуцирующих клеток. В толще соединительно-тканной мозоли можно обнаружить множественные хрящевые клетки – хондроциты, начинающие образовывать изогенные группы, и формируется хрящевой матрикс.

На 90 сутки от начала эксперимента наблюдается дальнейшее созревание и формирование костной ткани вокруг титанового имплантата. Соединительно-тканый компонент в большей степени замещается костно-хрящевым комплексом, начинаются, средне выраженные, процессы ремоделирования остеоида. Однако в отдельных участках мозоли отмечаются небольшие области гиалинового хряща (рис.30).

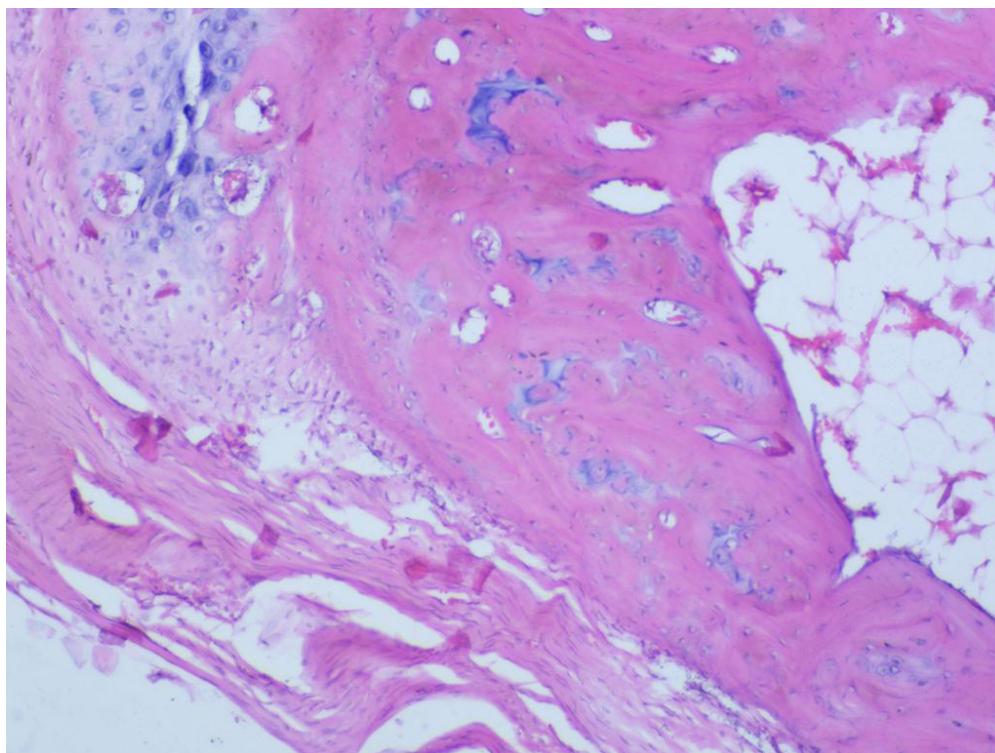


Рис. 30. 2Б подгруппа, 90 сутки. Формирование костной ткани вокруг титанового имплантата. Окраска гематоксилином и эозином, x200.

В новообразованных костных балках значительное количество остеобластов и остеокластов, что говорит о процессах ремоделирования костной ткани и формировании зрелой костной ткани.

При проведении морфометрии нами были получены следующие результаты (таб. 10).

Исходя из полученных данных видно, что отмечалось увеличение количества остеоида с $9,18 \pm 0,43\%$ (14 сутки) до $14,47 \pm 0,89\%$ (30 сутки), тогда как зрелая костная ткань уменьшалась с $36,71 \pm 1,71\%$ (14 сутки) до $33,75 \pm 2,08\%$ (30 сутки), данный процесс объясняется резорбцией зрелой костной ткани вследствие ее травматизации и давления имплантата на кость, но, в свою очередь, на месте разрушенной костной ткани начинает формироваться новообразованная костная ткань. В последующем (к 90 суткам) отмечалось увеличение доли зрелой костной ткани до $42,96 \pm 2,78\%$, а количество остеоида наоборот уменьшалось до $4,77 \pm 0,31\%$ (рис. 31).

Хрящевая ткань при исследовании на 14 сутки в препаратах не выявлялась. На 30 сутки хрящевая ткань занимала лишь $8,44 \pm 2,07\%$ от общей площади контакта костной ткани с имплантатом. К 90 суткам она уменьшилась до $4,90 \pm 0,90\%$.

Таблица 10

Результаты морфометрии тканей вокруг титанового имплантата во 2Б подгруппе.

Сроки выведения Показатели	14 суток	<i>Sv</i> , %	30 суток	<i>Sv</i> , %	90 суток	<i>Sv</i> , %
Объемная доля остеоида, %	$9,18 \pm 0,43$	34,47	$14,47 \pm 0,89$	45,59	$4,77 \pm 0,31$	48,02
Объемная доля зрелой костной ткани, %	$36,71 \pm 1,71$	34,27	$33,75 \pm 2,08$	43,29	$42,96 \pm 2,78$	45,36
Объемная доля хрящевой ткани, %	0	0	$8,44 \pm 2,07$	69,46	$4,90 \pm 0,90$	50,10
Объемная доля соединительной ткани, %	$38,39 \pm 2,50$	48,21	$31,99 \pm 2,56$	59,32	$29,91 \pm 2,17$	53,73
Объемная доля кровеносных сосудов, %	$2,51 \pm 0,27$	56,06	$3,73 \pm 0,47$	76,70	$3,63 \pm 0,51$	85,63
Минимальный диаметр кровеносных сосудов, мкм	$19,44 \pm 1,76$	48,02	$17,24 \pm 1,32$	46,54	$16,78 \pm 1,40$	50,63
Максимальный диаметр кровеносных сосудов, мкм	$21,50 \pm 1,72$	42,35	$20,31 \pm 1,56$	46,83	$20,26 \pm 1,45$	43,46
Средний диаметр кровеносных сосудов, мкм	$20,47 \pm 1,74$	44,91	$18,78 \pm 1,39$	45,15	$18,52 \pm 1,40$	46,07

Объемная доля соединительной ткани имела максимальные значения на 14 сутки ($38,39 \pm 2,50\%$), с последующим статистически достоверным ($p < 0,05$) уменьшением к 90 суткам до $29,91 \pm 2,17\%$.

Объемная доля кровеносных сосудов имела волнообразную динамику с наименьшими значениями на 14 сутки $2,51 \pm 0,27\%$ и 90 сутки $3,63 \pm 0,51\%$. А максимума она достигала на 30 сутки и составляла $3,73 \pm 0,47\%$.

Происходило постепенное уменьшение диаметров кровеносных сосудов с 14 суток (минимальный диаметр - $19,44 \pm 1,76$ мкм, максимальный диаметр - $21,50 \pm 1,72$ мкм, средний диаметр - $20,47 \pm 1,74$ мкм), до 90 суток (минимальный диаметр - $16,78 \pm 1,40$ мкм, максимальный диаметр - $20,26 \pm 1,45$ мкм, средний диаметр - $18,52 \pm 1,40$ мкм).

Таким образом, нами отмечены процессы регенерации и оссификации в области оперативного вмешательства. Несмотря на то, что процессы оссификации отмечаются, они не столь интенсивны.

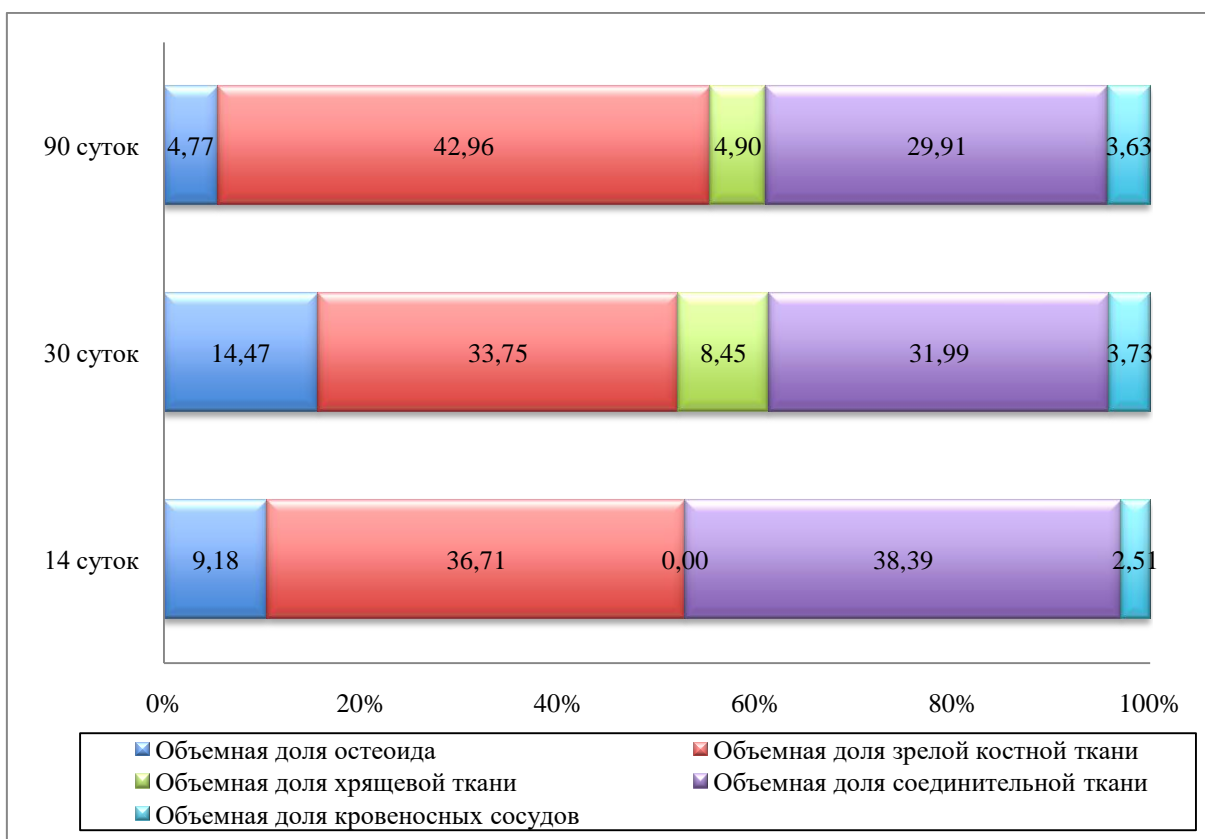


Рис. 31. 2Б подгруппа. Соотношение компонентов в области прилегания титанового имплантата.

3.3.2.3. 2В подгруппа (хроническая табачная интоксикация до и после дентальной имплантации с проведением сочетанной ТГЧ – терапии)

При гистологическом исследовании ткани вокруг титанового имплантата нами были выявлены следующие изменения.

На 14 сутки в исследуемых препаратах выявляются признаки дистрофии в области края имплантата. Также отмечается умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация. В образовавшейся грануляционной ткани выявляется выраженный неоангиогенез. Грубоволокнистая соединительная ткань формируется в большом объеме, при окраске по Ван-Гизону выявляются фуксинофильные коллагеновые волокна (рис. 32). В более глубоких отделах начинает формироваться новообразованная костная ткань (остеоид), причем зрелость костной ткани увеличивается по мере удаления от дефекта.

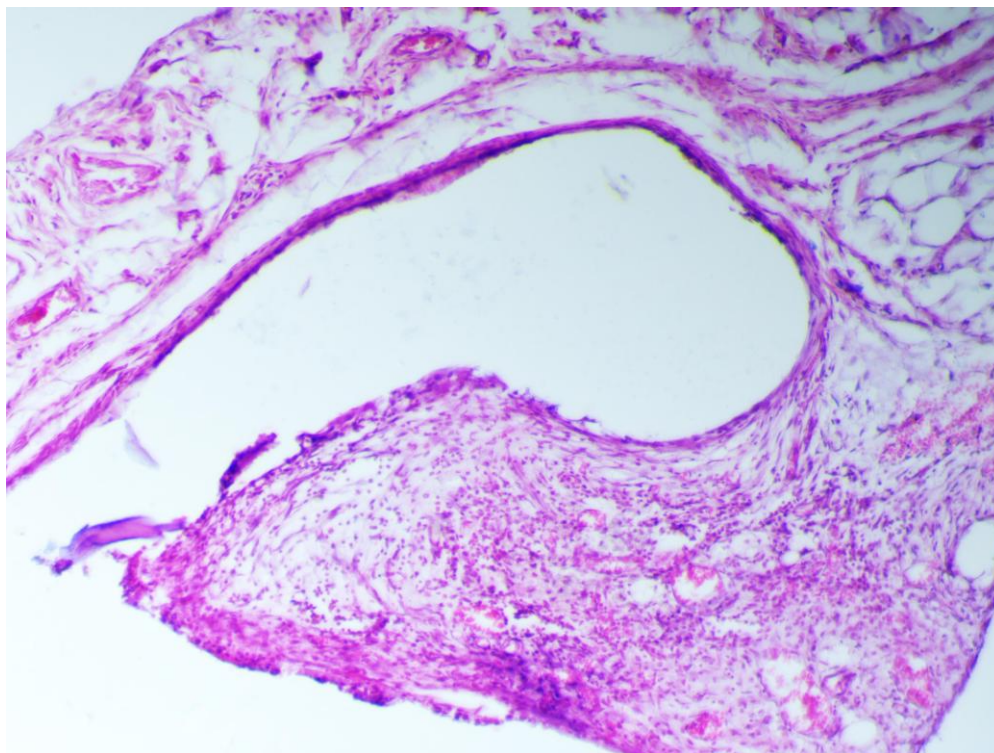


Рис. 32. 2В подгруппа, 14 сутки. Формирование грубой волокнистой соединительной ткани и остеоида вокруг титанового имплантата. Окраска гематоксилином и эозином, x200.

На 30 сутки, в области края титанового имплантата начинает формироваться первичная костная мозоль, состоящая из грубоволокнистой соединительной ткани, хрящевой ткани и остеоида (рис. 33). Она состоит преимущественно из переплетенных коллагеновых волокон и большого количества фибробластов – коллаген продуцирующих клеток. В толще

соединительно-тканной мозоли можно обнаружить единичные хондроциты, начинающие образовывать изогенные группы.

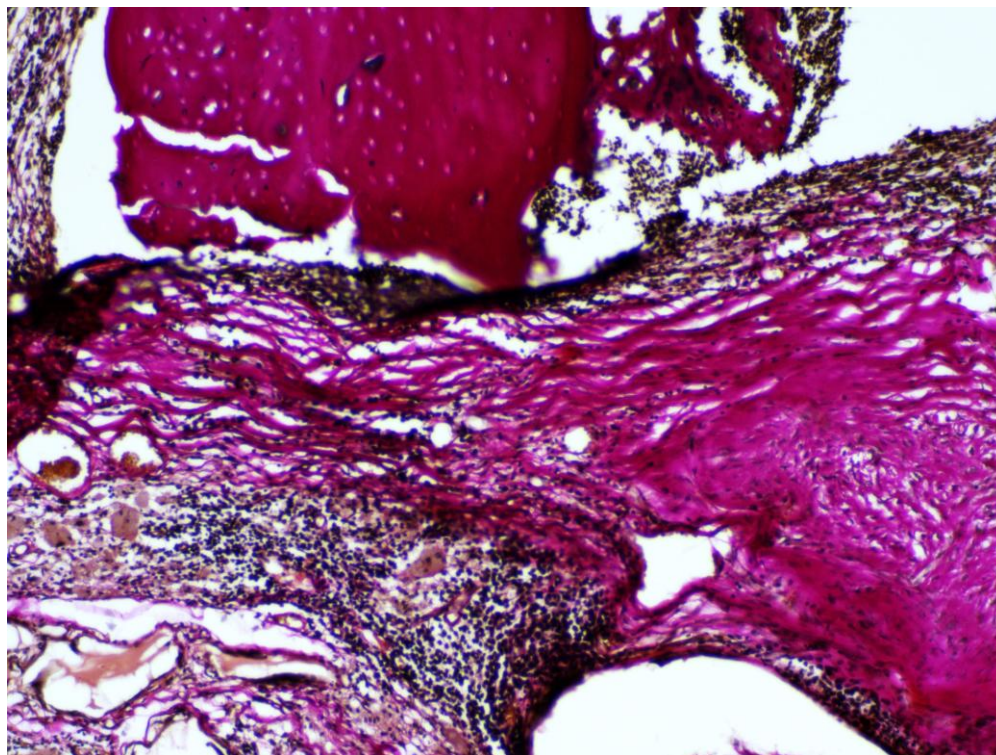


Рис.33. 2В подгруппа, 30 сутки. Формирование хрящевого матрикса вокруг титанового имплантата. Окраска по методу Ван-Гизона, x200.

На 90 сутки от начала эксперимента наблюдается дальнейшее созревание и формирование костной ткани вокруг титанового имплантата. Соединительно-тканый компонент в большей степени замещается костно-хрящевым комплексом, начинаются, средне выраженные, процессы ремоделирования остеоида. Однако в отдельных участках мозоли отмечаются единичные островки хряща (рис.34).

В новообразованных костных балках значительное количество остеобластов и остеокластов, что говорит о процессах ремоделирования костной ткани и формировании зрелой костной ткани.

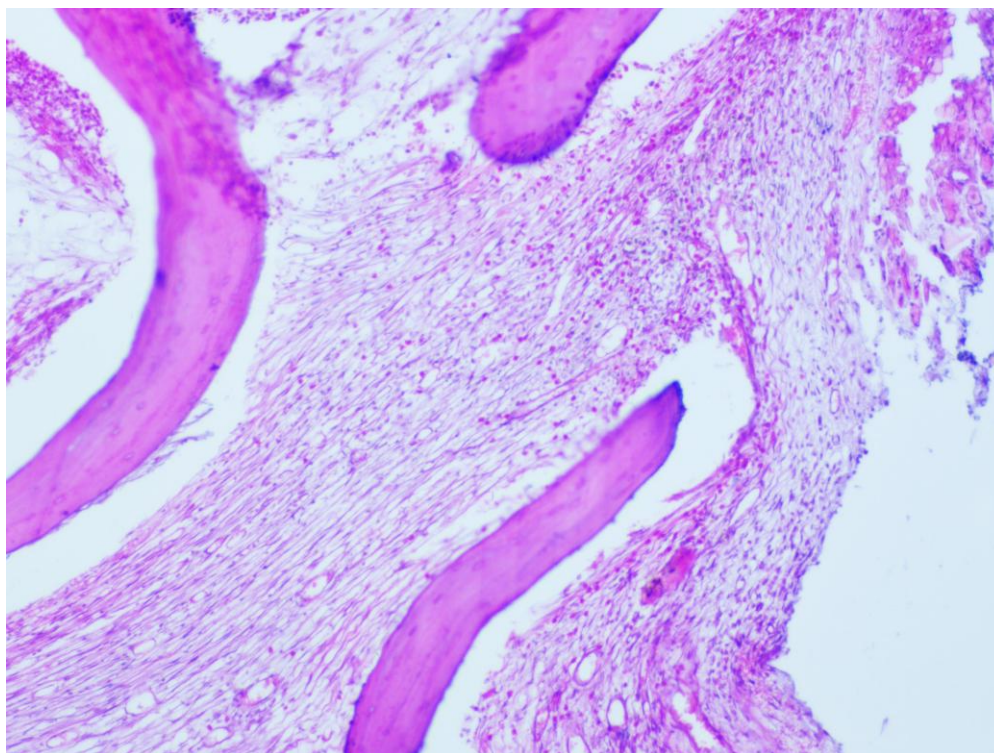


Рис. 34. 2В подгруппа, 90 сутки. Формирование костной ткани вокруг титанового имплантата. Окраска гематоксилином и эозином, х200.

При проведении морфометрии нами были получены следующие результаты (таб. 11).

Исходя из полученных данных видно, что отмечалось увеличение количества остеоида с $10,30 \pm 0,49\%$ (14 сутки) до $16,37 \pm 1,01\%$ (30 сутки), тогда как зрелая костная ткань уменьшалась с $41,05 \pm 1,98\%$ (14 сутки) до $38,44 \pm 2,32\%$ (30 сутки), данный процесс объясняется резорбцией зрелой костной ткани вследствие ее травматизации и давления имплантата на кость, но, в свою очередь, на месте разрушенной костной ткани начинает формировать новообразованная костная ткань. В последующем (к 90 суткам) отмечалось увеличение доли зрелой костной ткани до $46,76 \pm 3,05\%$, а количество остеоида наоборот уменьшалось до $5,49 \pm 0,36\%$ (рис. 35).

Хрящевая ткань при исследовании на 14 сутки в препаратах не выявлялась. На 30 сутки хрящевая ткань занимала лишь $0,72 \pm 0,32\%$ от

общей площади контакта костной ткани с имплантатом. К 90 суткам она также увеличивалась, до $3,64 \pm 0,03\%$.

Таблица 11

Результаты морфометрии тканей вокруг титанового имплантата во 2В подгруппе.

Сроки выведения Показатели	14 суток	<i>Cv, %</i>	30 суток	<i>Cv, %</i>	90 суток	<i>Cv, %</i>
Объемная доля остеоида, %	10,30 \pm 0,49	34,81	16,37 \pm 1,01	45,39	5,49 \pm 0,36	46,53
Объемная доля зрелой костной ткани, %	41,05 \pm 1,98	35,15	38,44 \pm 2,32	44,29	46,76 \pm 3,05	47,48
Объемная доля хрящевой ткани, %	0	0	0,72 \pm 0,32	32,25	3,64 \pm 0,03	1,30
Объемная доля соединительной ткани, %	34,17 \pm 2,22	48,11	28,47 \pm 2,28	59,11	26,62 \pm 1,93	51,43
Объемная доля кровеносных сосудов, %	2,86 \pm 0,31	55,78	4,26 \pm 0,54	75,93	4,32 \pm 0,61	81,77
Минимальный диаметр кровеносных сосудов, мкм	22,01 \pm 2,05	48,37	19,50 \pm 1,52	46,72	19,09 \pm 1,55	47,21
Максимальный диаметр кровеносных сосудов, мкм	24,32 \pm 2,00	42,73	23,60 \pm 1,73	43,30	23,18 \pm 1,56	39,27
Средний диаметр кровеносных сосудов, мкм	20,47 \pm 2,02	45,28	21,48 \pm 1,56	43,63	21,14 \pm 1,53	42,16

Объемная доля соединительной ткани имела максимальные значения на 14 сутки ($34,17 \pm 2,22\%$), с последующим статистически достоверным ($p < 0,05$) уменьшением к 90 суткам до $26,62 \pm 1,93\%$.

Объемная доля кровеносных сосудов увеличивалась с 14 суток ($2,86 \pm 0,31\%$) до 90 суток ($4,32 \pm 0,61\%$).

Наблюдалось постепенное уменьшение диаметров кровеносных сосудов с 14 суток (минимальный диаметр - $22,01 \pm 2,05$ мкм, максимальный диаметр - $24,32 \pm 2,00$ мкм, средний диаметр - $20,47 \pm 2,02$ мкм), до 90 суток (минимальный диаметр - $19,09 \pm 1,55$ мкм,

максимальный диаметр - $23,18 \pm 1,56 \mu\text{м}$, средний диаметр - $21,14 \pm 1,53 \mu\text{м}$).

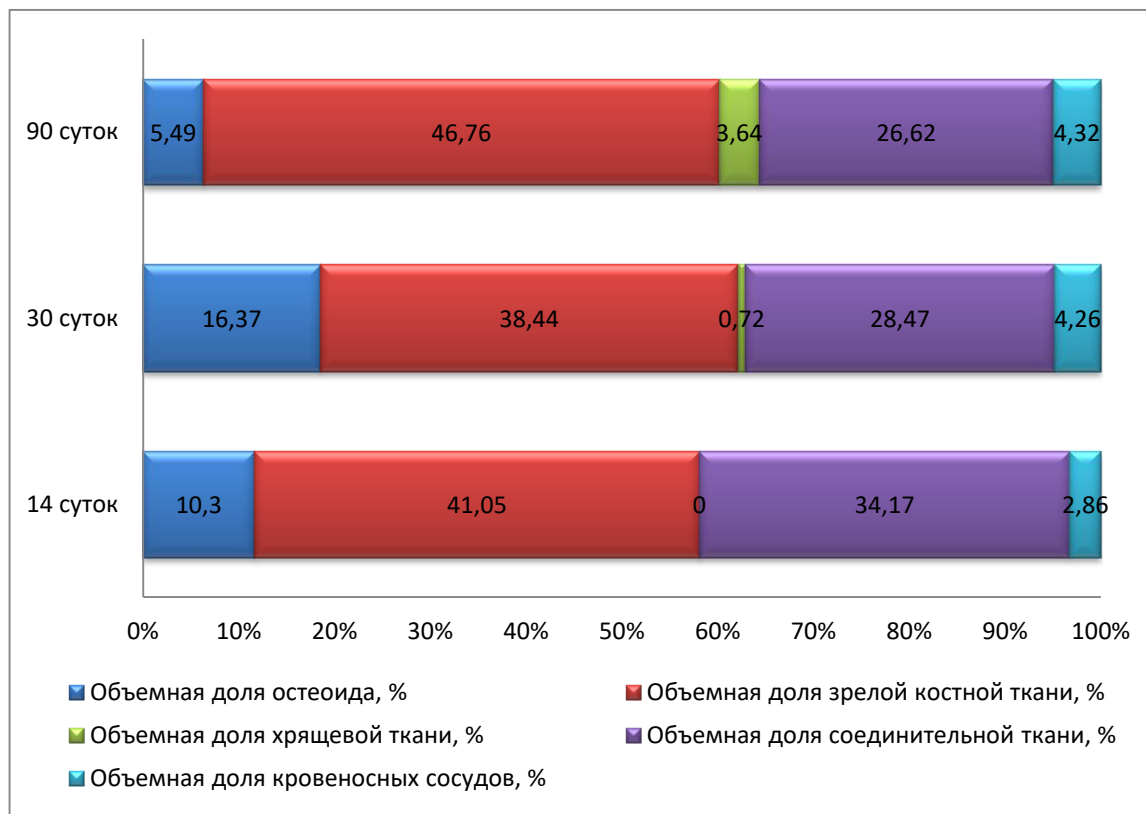


Рис. 35. 2В подгруппа. Соотношение компонентов в области прилегания титанового имплантата.

Таким образом, нами отмечены процессы регенерации и оссификации в области оперативного вмешательства. Процессы оссификации более интенсивны, по сравнению с подгруппами 2А и 2В, но менее интенсивны, по сравнению с контрольной группой.

3.3.3. 3 группа (хроническая табачная интоксикация с отменой на 1 неделю до дентальной имплантации и 2 недели после дентальной имплантации)

3.3.3.1. 3 А подгруппа (хроническая табачная интоксикация с отменой, без проведения ТГЧ – терапии)

При гистологическом исследовании ткани вокруг титанового имплантата нами были выявлены следующие изменения.

На 14 сутки в исследуемых препаратах выявляются признаки дистрофии в области края имплантата. Также отмечается средне выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Грубоволокнистая соединительная ткань формируется в большом объеме, при окраске по Ван-Гизону выявляются фуксинофильные коллагеновые волокна (рис. 36). В более глубоких отделах начинает формироваться новообразованная костная ткань (остеоид), причем зрелость костной ткани увеличивается по мере удаления от дефекта.

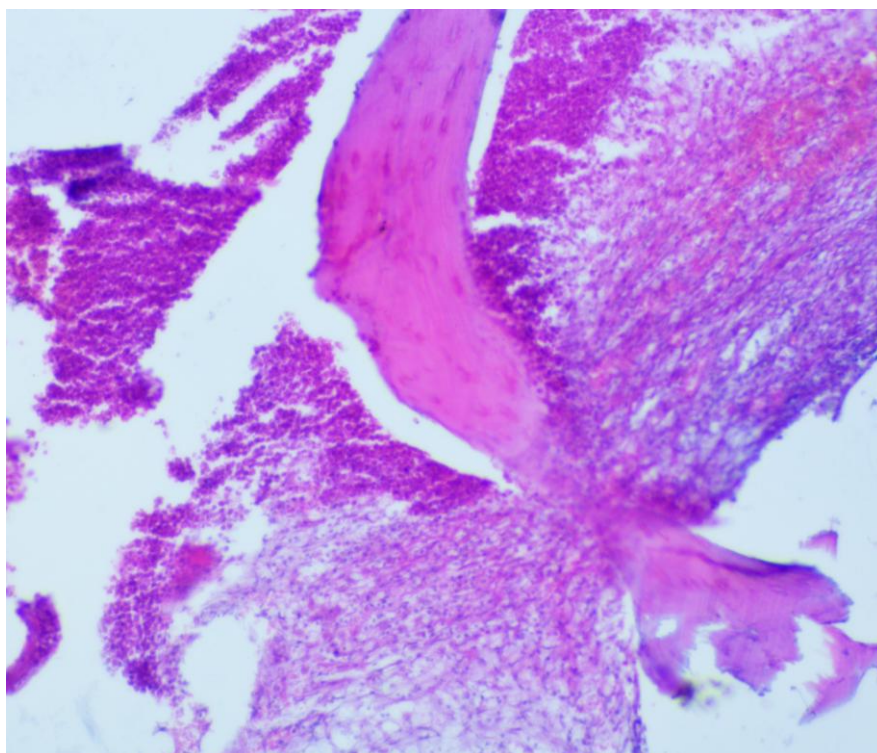


Рис. 36. 3А подгруппа, 14 сутки. Формирование грубой волокнистой соединительной ткани и остеоида вокруг титанового имплантата. Окраска гематоксилином и эозином, x200.

На 30 сутки, в области края титанового имплантата начинает формироваться первичная костная мозоль, состоящая из грубоволокнистой соединительной ткани, хрящевой ткани и остеоида (рис. 37). Она состоит преимущественно из переплетенных коллагеновых волокон и большого количества фибробластов – коллаген продуцирующих клеток. В толще соединительно-тканной мозоли можно обнаружить множественные

хрящевые клетки – хондроциты, начинающие образовывать изогенные группы, и формируется хрящевой матрикс.

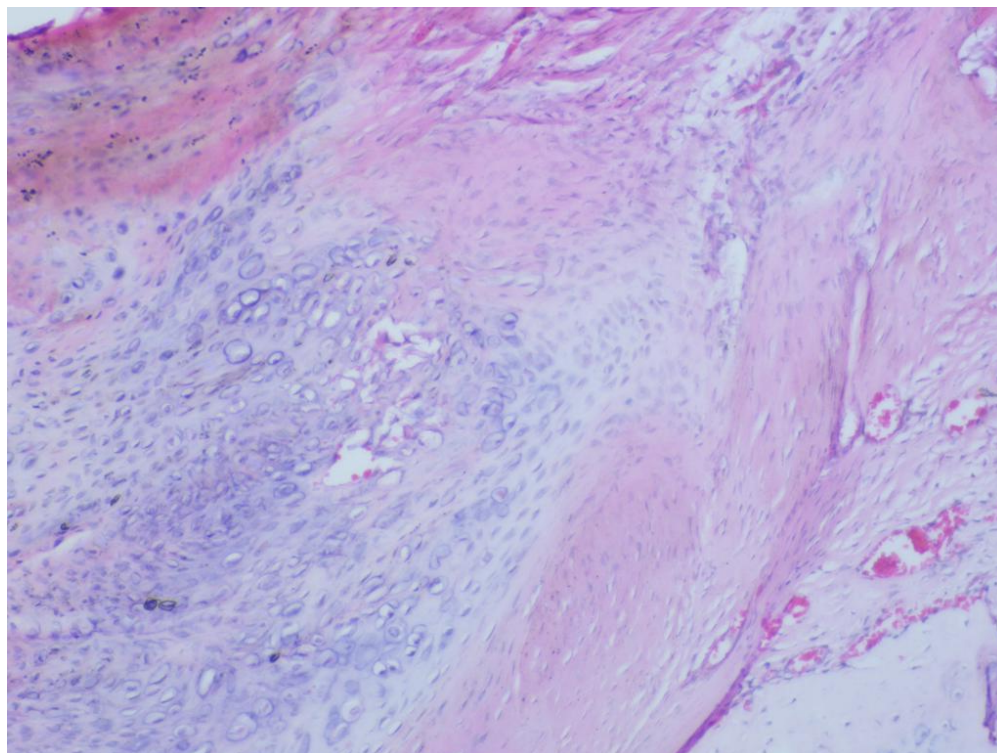


Рис.37. 3А подгруппа, 30 сутки. Формирование хрящевого матрикса вокруг титанового имплантата. Окраска гематоксилином и эозином, х200.

На 90 сутки от начала эксперимента наблюдается дальнейшее созревание и формирование костной ткани вокруг титанового имплантата. Соединительно-тканый компонент в большей степени замещается костно-хрящевым комплексом, начинаются, средне выраженные, процессы ремоделирования остеоида. Однако в отдельных участках мозоли отмечаются небольшие области гиалинового хряща (рис.38).

В новообразованных костных балках значительное количество остеобластов и остеокластов, что говорит о процессах ремоделирования костной ткани и формировании зрелой костной ткани.

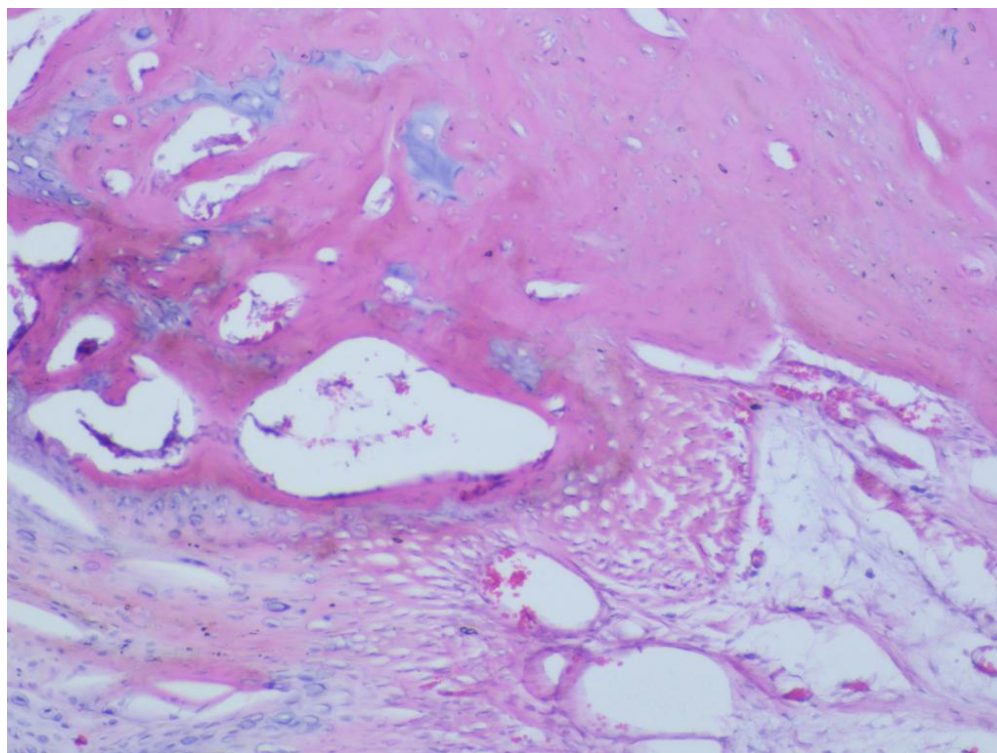


Рис. 38. 3А подгруппа, 90 сутки. Формирование костной ткани вокруг титанового имплантата. Окраска гематоксилином и эозином, х200.

При проведении морфометрии нами были получены следующие результаты (таб. 12).

Исходя из полученных данных видно, что отмечалось увеличение количества остеоида с $9,65 \pm 0,47\%$ (14 сутки) до $15,60 \pm 0,93\%$ (30 сутки), тогда как зрелая костная ткань уменьшалась с $38,37 \pm 1,81\%$ (14 сутки) до $35,59 \pm 2,27\%$ (30 сутки), данный процесс объясняется резорбцией зрелой костной ткани вследствие ее травматизации и давления имплантата на кость, но, в свою очередь, на месте разрушенной костной ткани начинает формироваться новообразованная костная ткань. В последующем (к 90 суткам) отмечалось увеличение доли зрелой костной ткани до $45,24 \pm 3,04\%$, а количество остеоида наоборот уменьшалось до $4,77 \pm 0,31\%$ (рис. 39).

Хрящевая ткань при исследовании на 14 сутки в препаратах не выявлялась. На 30 сутки хрящевая ткань занимала лишь $1,29 \pm 0,52\%$ от

общей площади контакта костной ткани с имплантатом. К 90 суткам она уменьшилась до $0,73 \pm 0,28\%$.

Таблица 12

Результаты морфометрии тканей вокруг титанового имплантата в 3А подгруппе.

Сроки выведения Показатели	14 суток	<i>Sv</i> , %	30 суток	<i>Sv</i> , %	90 суток	<i>Sv</i> , %
Объемная доля остеоида, %	9,65 ±0,47	35,17	15,60 ±0,93	43,47	4,91 ±0,33	48,45
Объемная доля зрелой костной ткани, %	38,37 ±1,81	34,64	35,59 ±2,27	46,36	45,24 ±3,04	48,91
Объемная доля хрящевой ткани, %	0	0	1,29 ±0,52	29,89	0,73 ±0,28	28,40
Объемная доля соединительной ткани, %	40,83 ±2,68	47,82	32,18 ±2,53	57,29	29,83 ±2,17	53,00
Объемная доля кровеносных сосудов, %	2,52 ±0,27	48,42	3,93 ±0,50	72,70	3,98 ±0,57	84,02
Минимальный диаметр кровеносных сосудов, мкм	20,61 ±1,92	48,02	17,96 ±1,41	47,25	17,81 ±1,47	48,26
Максимальный диаметр кровеносных сосудов, мкм	22,85 ±1,87	42,45	20,92 ±1,62	46,57	22,27 ±1,51	39,46
Средний диаметр кровеносных сосудов, мкм	21,73 ±1,89	45,16	19,58 ±1,50	45,85	19,79 ±1,43	42,77

Объемная доля соединительной ткани имела максимальные значения на 14 сутки ($40,83 \pm 2,68\%$), с последующим статистически достоверным ($p < 0,05$) уменьшением к 90 суткам до $29,83 \pm 2,17\%$.

Объемная доля кровеносных сосудов имела тенденцию к увеличению с 14 суток $2,52 \pm 0,27\%$ до 90 сутки $3,98 \pm 0,57\%$.

Происходило постепенное уменьшение диаметров кровеносных сосудов с 14 суток (минимальный диаметр - $20,61 \pm 1,92$ мкм, максимальный диаметр - $22,85 \pm 1,87$ мкм, средний диаметр - $21,73 \pm 1,89$ мкм), до 90 суток (минимальный диаметр - $17,81 \pm 1,47$ мкм,

максимальный диаметр - $22,27 \pm 1,51$ мкм, средний диаметр - $19,79 \pm 1,43$ мкм).

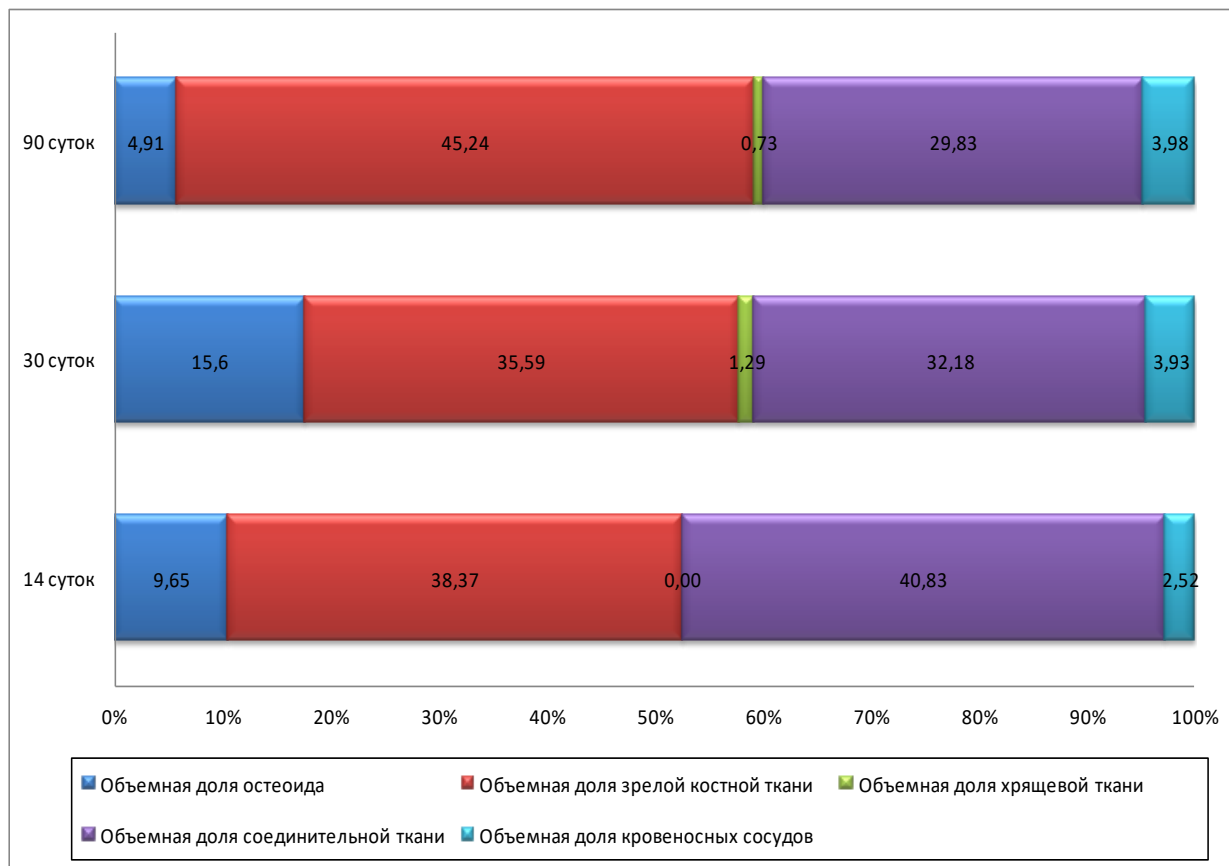


Рис. 39. 3А подгруппа. Соотношение компонентов в области прилегания титанового имплантата.

Таким образом, нами отмечены процессы регенерации и оссификации в области оперативного вмешательства. Не смотря на то, что процессы оссификации отмечаются, они не столь интенсивны.

3.3.2.2. 3 Б группа (хроническая табачная интоксикация с отменой, локальная ТГЧ – терапия)

При гистологическом исследовании ткани вокруг титанового имплантата нами были выявлены следующие изменения.

На 14 сутки в исследуемых препаратах выявляются признаки дистрофии в области края имплантата, но в меньшей степени, чем в

подгруппе 3А. Также отмечается слабая лимфогистиоцитарная инфильтрация. В образовавшейся грануляционной ткани выявляется выраженный неоангиогенез. Грубоволокнистая соединительная ткань формируется в большом объеме, при окраске по Ван-Гизону выявляются фуксинофильные коллагеновые волокна (рис. 40). В более глубоких отделах начинает формироваться новообразованная костная ткань (остеоид), причем зрелость костной ткани увеличивается по мере удаления от дефекта.

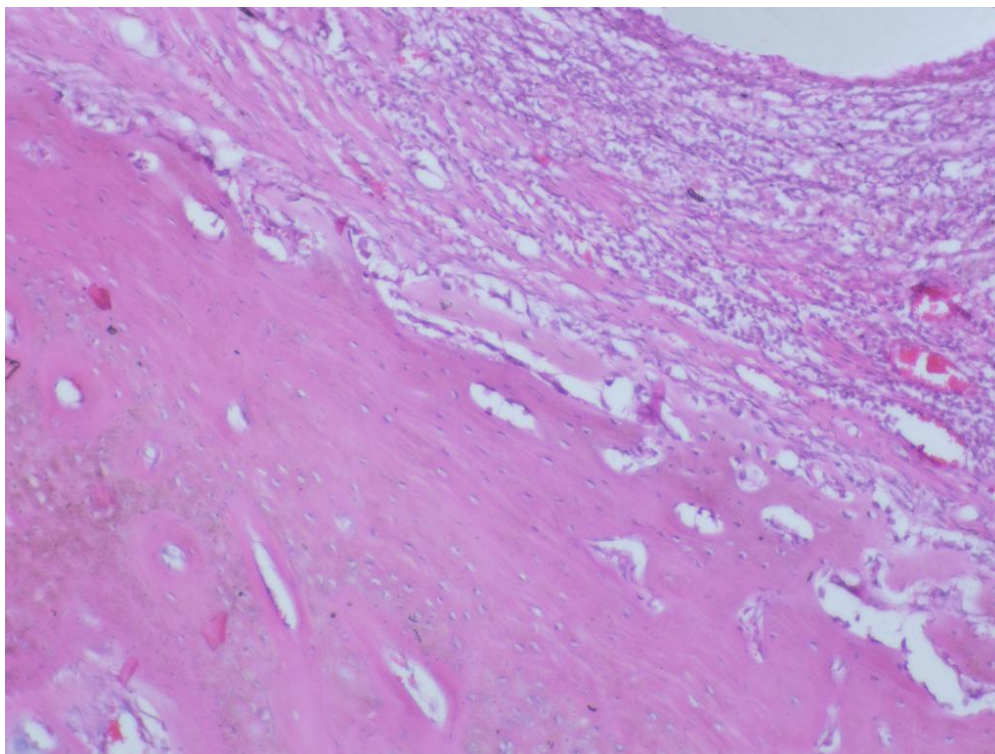


Рис. 40. 3Б подгруппа, 14 сутки. Формирование грубой волокнистой соединительной ткани и остеоида вокруг титанового имплантата. Окраска гематоксилином и эозином, х200.

На 30 сутки, в области края титанового имплантата начинает формироваться первичная костная мозоль, состоящая из грубоволокнистой соединительной ткани, хрящевой ткани и остеоида (рис. 41). Она состоит преимущественно из переплетенных коллагеновых волокон и большого количества фибробластов – коллаген продуцирующих клеток. В толще

соединительно-тканной мозоли можно обнаружить единичные хондроциты, начинающие образовывать изогенные группы.

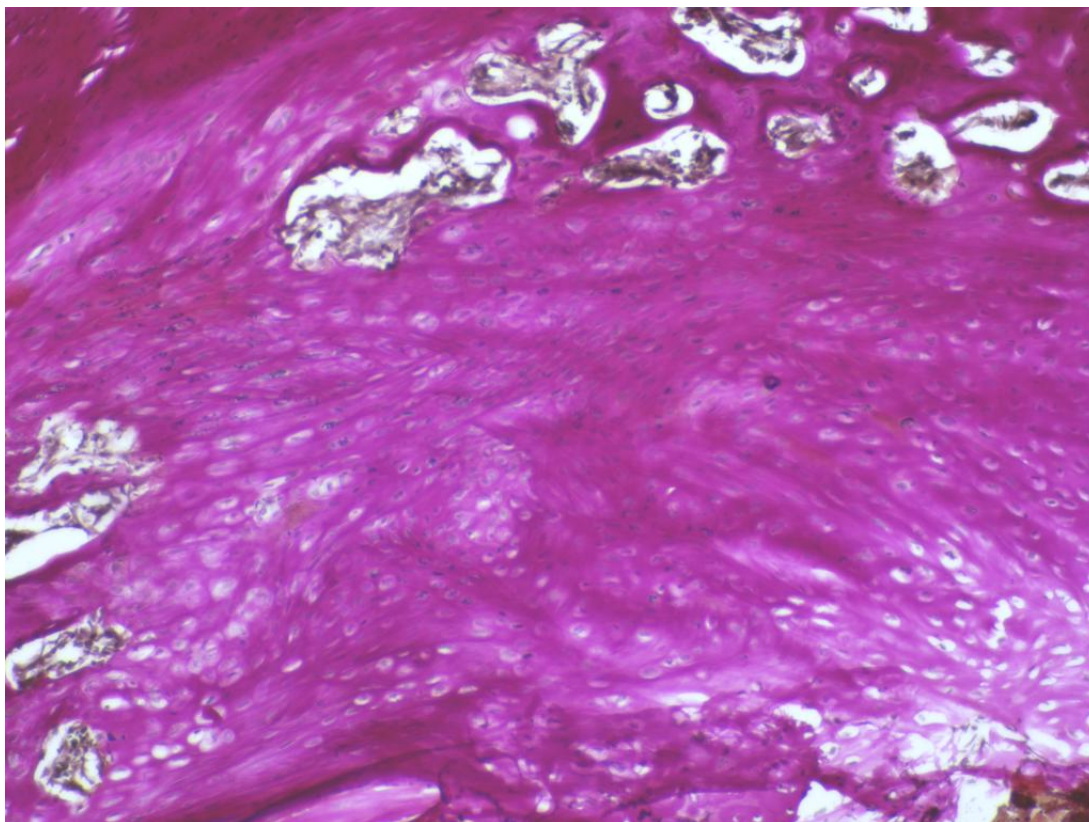


Рис.41. 3Б подгруппа, 30 сутки. Формирование хрящевого матрикса вокруг титанового имплантата. Окраска по методу Ван-Гизона, x200.

На 90 сутки от начала эксперимента наблюдается дальнейшее созревание и формирование костной ткани вокруг титанового имплантата. Соединительно-тканый компонент в большей степени замещается костно-хрящевым комплексом, начинаются, средне выраженные, процессы ремоделирования остеоида. Однако в отдельных участках мозоли отмечаются единичные островки хряща (рис.42).

В новообразованных костных балках значительное количество остеобластов и остеокластов, что говорит о процессах ремоделирования костной ткани и формировании зрелой костной ткани.

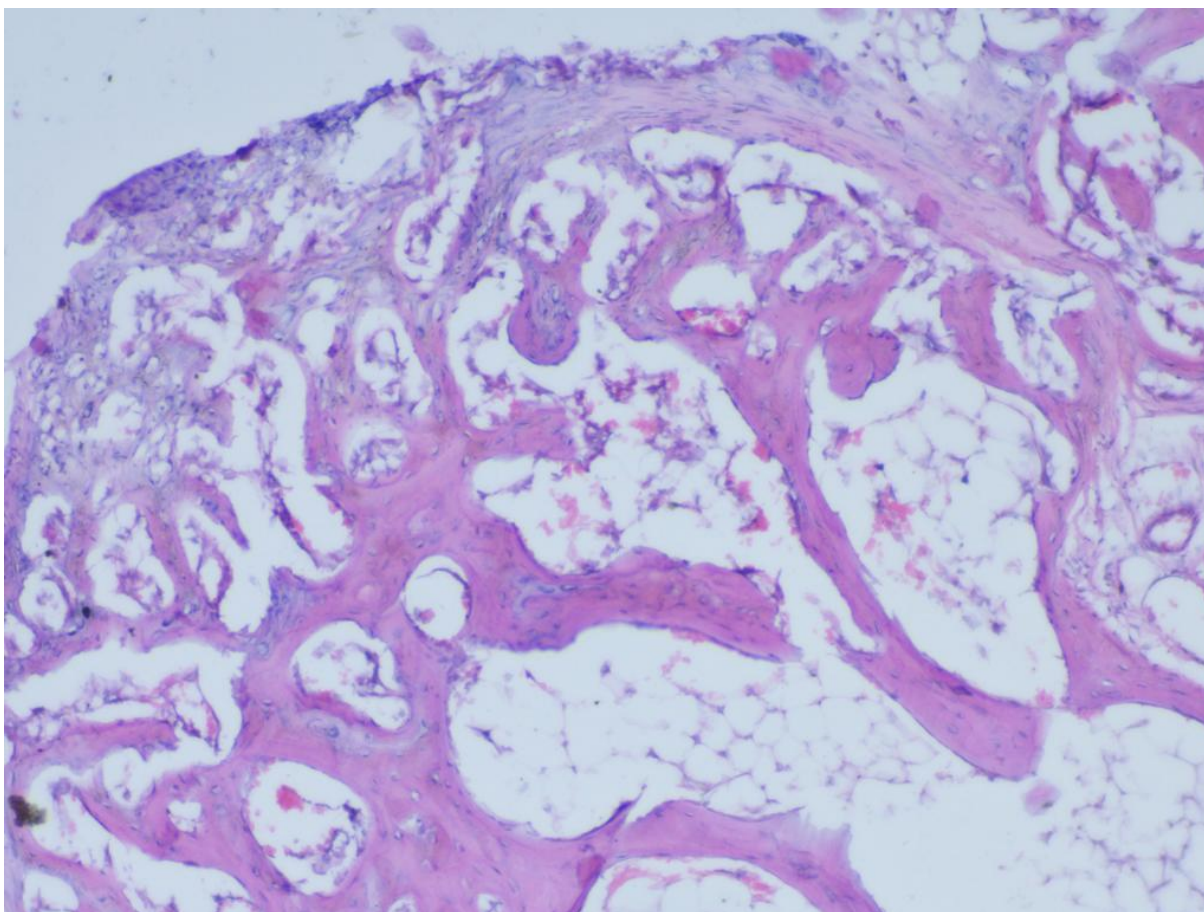


Рис. 42. 3Б подгруппа, 90 сутки. Формирование костной ткани вокруг титанового имплантата. Окраска гематоксилином и эозином, x200.

При проведении морфометрии нами были получены следующие результаты (таб. 13).

Исходя из полученных данных видно, что отмечалось увеличение количества остеоида с $10,59 \pm 0,55\%$ (14 сутки) до $17,42 \pm 1,07\%$ (30 сутки), тогда как зрелая костная ткань уменьшалась с $41,41 \pm 2,32\%$ (14 сутки) до $40,60 \pm 2,48\%$ (30 сутки), данный процесс объясняется резорбцией зрелой костной ткани вследствие ее травматизации и давления имплантата на кость, но, в свою очередь, на месте разрушенной костной ткани начинает формироваться новообразованная костная ткань. В последующем (к 90 суткам) отмечалось увеличение доли зрелой костной ткани до $48,31 \pm 3,21\%$, а количество остеоида наоборот уменьшалось до $5,34 \pm 0,41\%$ (рис. 43).

Хрящевая ткань при исследовании на 14 сутки в препаратах не выявлялась. На 30 сутки хрящевая ткань занимала лишь $5,32 \pm 0,82\%$ от общей площади контакта костной ткани с имплантатом. К 90 суткам она также увеличивалась, до $2,92 \pm 0,38\%$.

Таблица 13

Результаты морфометрии тканей вокруг титанового имплантата в 3Б подгруппе.

Сроки выведения Показатели	14 суток	<i>Sv</i> , %	30 суток	<i>Sv</i> , %	90 суток	<i>Sv</i> , %
Объемная доля остеоида, %	$10,59 \pm 0,55$	38,08	$17,42 \pm 1,07$	44,61	$5,34 \pm 0,41$	56,62
Объемная доля зрелой костной ткани, %	$41,41 \pm 2,32$	41,21	$40,60 \pm 2,48$	44,47	$48,31 \pm 3,21$	49,88
Объемная доля хрящевой ткани, %	0	0	$5,32 \pm 0,82$	37,66	$2,92 \pm 0,38$	22,62
Объемная доля соединительной ткани, %	$33,40 \pm 2,22$	48,75	$27,70 \pm 2,30$	60,50	$26,14 \pm 1,93$	53,82
Объемная доля кровеносных сосудов, %	$2,97 \pm 0,33$	57,21	$4,50 \pm 0,58$	76,64	$4,55 \pm 0,64$	81,77
Минимальный диаметр кровеносных сосудов, мкм	$22,44 \pm 2,11$	47,96	$20,53 \pm 1,60$	46,72	$20,41 \pm 1,64$	46,29
Максимальный диаметр кровеносных сосудов, мкм	$24,81 \pm 2,03$	41,74	$24,50 \pm 1,84$	43,76	$23,97 \pm 1,63$	39,17
Средний диаметр кровеносных сосудов, мкм	$23,63 \pm 2,07$	44,56	$22,28 \pm 1,66$	44,02	$22,25 \pm 1,61$	42,16

Объемная доля соединительной ткани имела максимальные значения на 14 суток ($33,40 \pm 2,22\%$), с последующим статистически достоверным ($p < 0,05$) уменьшением к 90 суткам до $26,14 \pm 1,93\%$.

Объемная доля кровеносных сосудов увеличивалась с 14 суток ($2,97 \pm 0,33\%$) до 90 суток ($4,55 \pm 0,64\%$).

Отмечалось постепенное уменьшение диаметров кровеносных сосудов с 14 суток (минимальный диаметр - $22,44 \pm 2,11$ мкм, максимальный диаметр - $24,81 \pm 2,03$ мкм, средний диаметр - $23,63$

$\pm 2,07$ мкм), до 90 суток (минимальный диаметр - $20,41 \pm 1,64$ мкм, максимальный диаметр - $23,97 \pm 1,63$ мкм, средний диаметр - $22,25 \pm 1,61$ мкм).

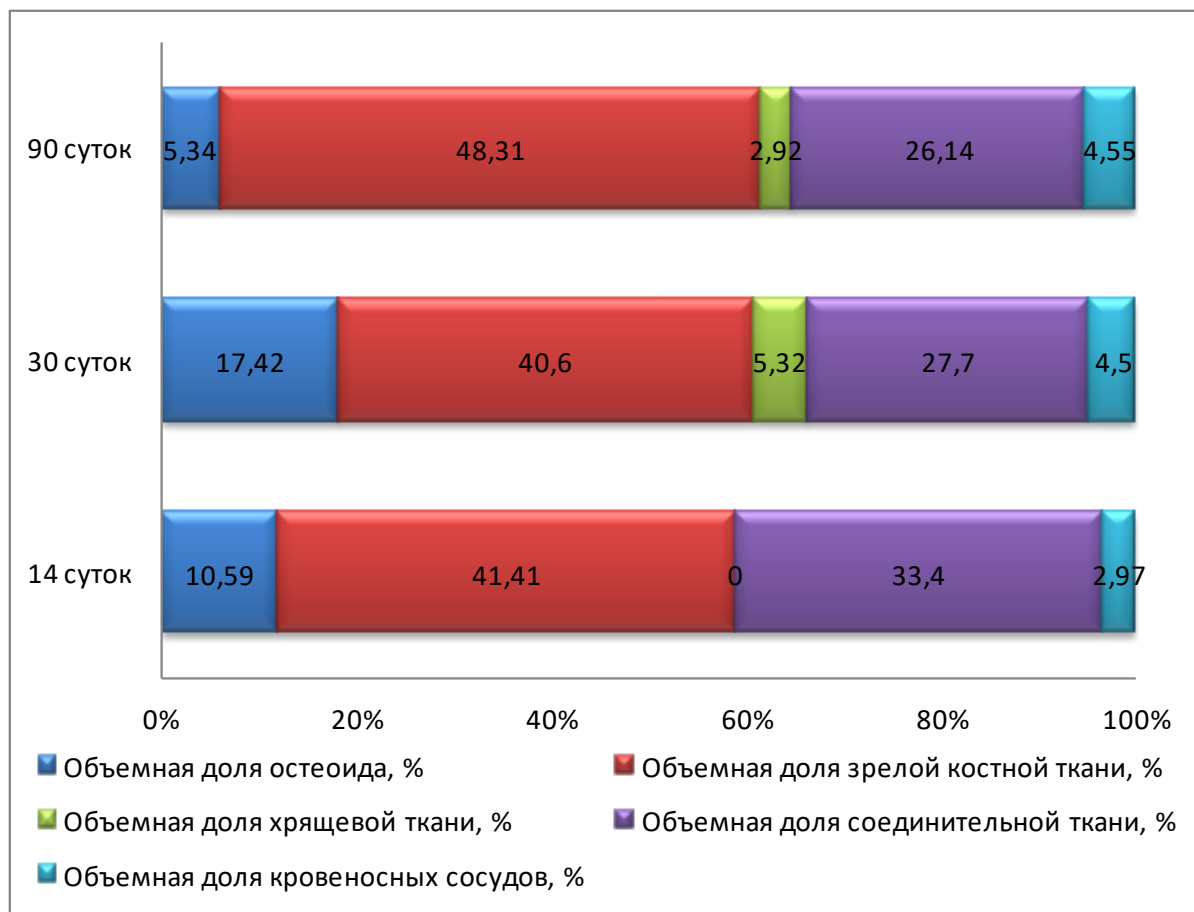


Рис. 43. 3Б подгруппа. Соотношение компонентов в области прилегания титанового имплантата.

Таким образом, нами отмечены процессы регенерации и оссификации в области оперативного вмешательства. Процессы оссификации более интенсивны, по сравнению с подгруппами 2А и 2Б, 2В и 3А, но менее интенсивны, чем в контрольной группе.

3.3.2.3. 3В подгруппа (хроническая табачная интоксикация с отменой, сочетанная ТГЧ – терапия)

При гистологическом исследовании ткани вокруг титанового имплантата нами были выявлены следующие изменения.

На 14 сутки в исследуемых препаратах выявляются признаки дистрофии в области края имплантата. Отмечается слабо выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Грубоволокнистая соединительная ткань формируется в большем объеме, по сравнению с контрольной группой, при окраске по Ван-Гизону выявляются фуксинофильные коллагеновые волокна (рис. 44). В непосредственной близости от имплантата начинает формироваться новообразованная костная ткань (остеоид), причем степень зрелости костной ткани увеличивается по мере удаления от дефекта.

На 30 сутки, в области края титанового имплантата начинает формироваться первичная костная мозоль, состоящая из грубоволокнистой соединительной ткани и остеоида (рис. 45). Она состоит преимущественно из переплетенных коллагеновых волокон и большого количества фибробластов – коллаген продуцирующих клеток. Причем фокусы хрящевой ткани практически не выявляются.

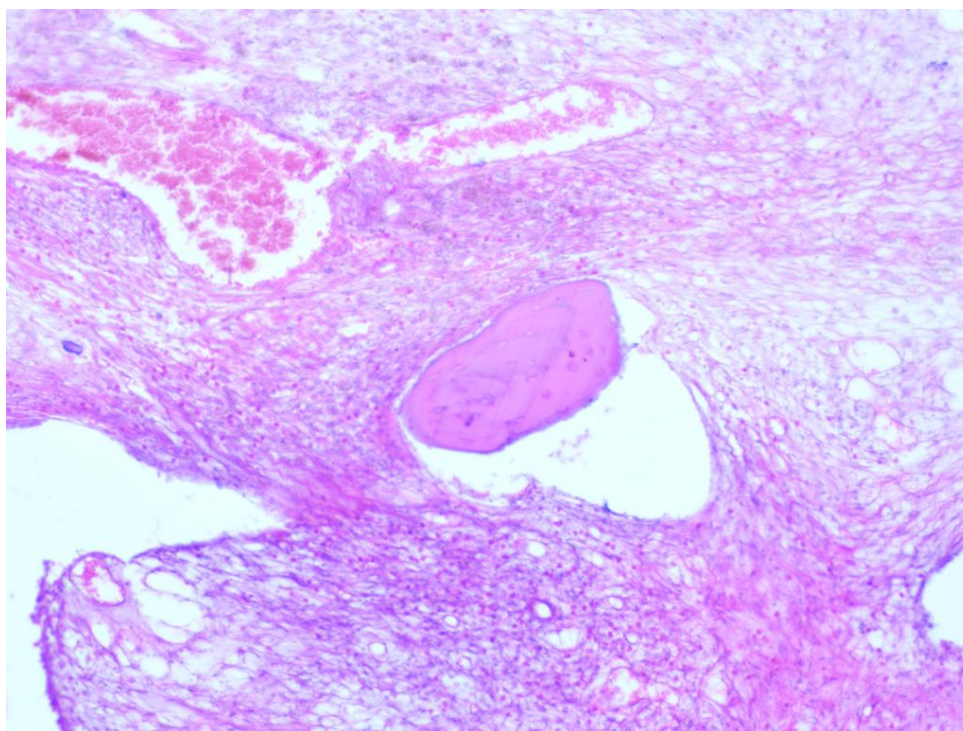


Рис. 44. 3В подгруппа, 14 сутки. Формирование остеоида вокруг титанового имплантата. Окраска гематоксилином и эозином, х200.

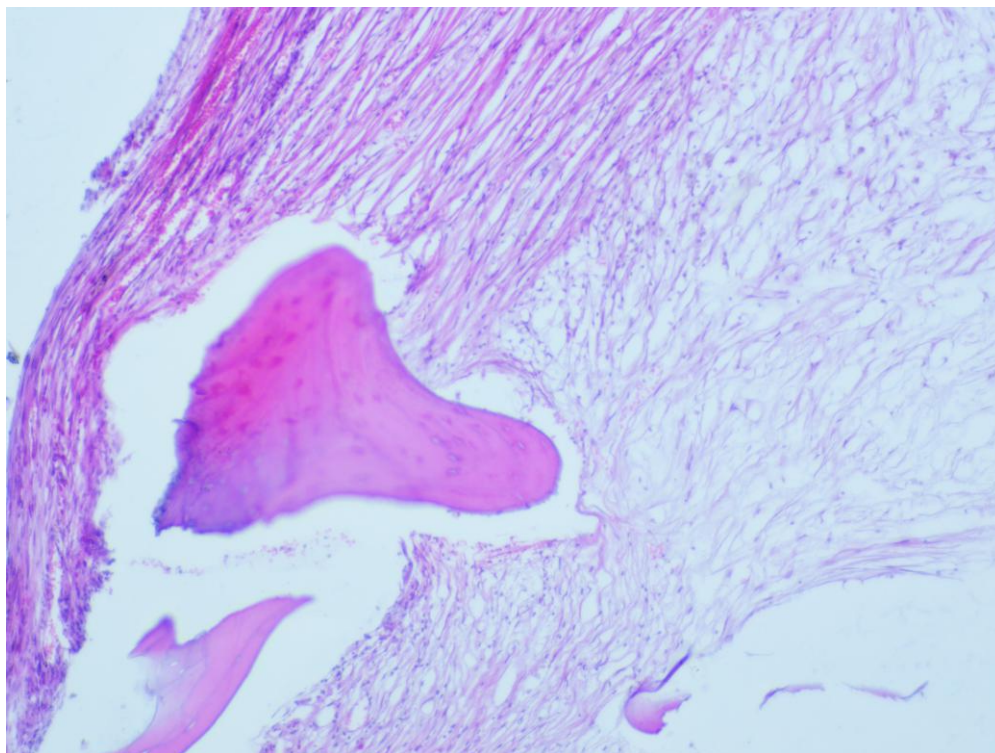


Рис.45. 3В подгруппа, 30 сутки. Формирование костной мозоли вокруг титанового имплантата. Окраска гематоксилином и эозином, х200.

На 90 сутки от начала эксперимента наблюдается дальнейшее созревание и формирование костной ткани вокруг титанового имплантата. Соединительно-тканый компонент, в большей степени, замещается костным комплексом, состоящим из остеоида и зрелой костной ткани, начинаются выраженные процессы ремоделирования остеоида. Хрящевых фокусов и хондроцитов в исследуемом материале – не выявлено (рис.46).

В новообразованных костных балках значительное количество остеобластов и остеокластов, что говорит об активных процессах ремоделирования костной ткани и формировании зрелой костной ткани.

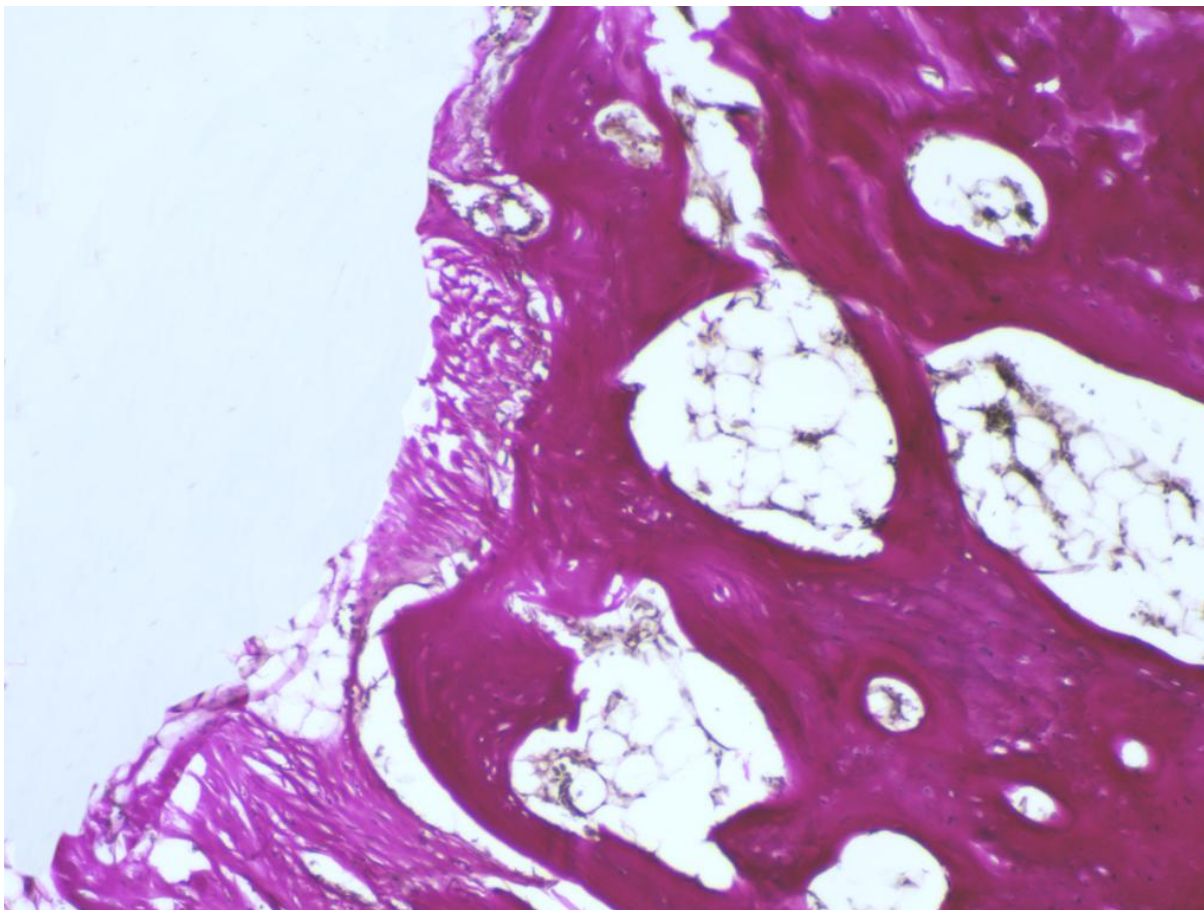


Рис. 46. 3В подгруппа, 90 сутки. Формирование костной ткани вокруг титанового имплантата. Окраска по методу Ван-Гизона, х200.

При проведении морфометрии нами были получены следующие результаты (таб. 14).

Исходя из полученных данных видно, что отмечалось увеличение количества остеоида с $9,90 \pm 3,61\%$ (14 сутки) до $16,71 \pm 0,84\%$ (30 сутки), тогда как зрелая костная ткань уменьшалась с $39,58 \pm 2,23\%$ (14 сутки) до $38,99 \pm 1,97\%$ (30 сутки), данный процесс объясняется резорбцией зрелой костной ткани вследствие ее травматизации и давления имплантата на кость, но, в свою очередь, на месте разрушенной костной ткани начинает формироваться новообразованная костная ткань. В последующем (к 90 суткам) отмечалось увеличение доли зрелой костной ткани до $53,43 \pm 2,50\%$, а количество остеоида наоборот уменьшалось до $5,94 \pm 0,28\%$ (рис. 47).

Таблица 14

**Результаты морфометрии тканей вокруг титанового имплантата
в 3В подгруппе.**

Сроки выведения Показатели	14 суток	<i>Cv, %</i>	30 суток	<i>Cv, %</i>	90 суток	<i>Cv, %</i>
Объемная доля остеоида, %	9,90±3,61	36,51	16,71±0,84	32,01	5,94±0,28	33,17
Объемная доля зрелой костной ткани, %	39,58±2,23	36,51	38,99±1,97	32,27	53,43±2,50	33,10
Объемная доля хрящевой ткани, %	0		0,73±0,20	60,26	0	
Объемная доля соединительной ткани, %	30,70±2,85	50,12	23,56±2,50	60,02	23,59±2,18	65,10
Объемная доля кровеносных сосудов, %	3,97±0,61	74,22	6,97±0,63	45,08	8,34±1,36	58,97
Минимальный диаметр кровеносных сосудов, мкм	20,28±1,49	35,30	20,09±1,69	41,93	20,07±1,13	34,15
Максимальный диаметр кровеносных сосудов, мкм	21,86±1,47	32,33	24,82±2,44	48,15	22,10±1,18	30,57
Средний диаметр кровеносных сосудов, мкм	21,07±1,47	33,45	21,96±1,93	43,87	21,08±1,14	37,80

Хрящевая ткань при исследовании выявлялась только на 30 сутки (0,73±0,20%).

Объемная доля соединительной ткани имела максимальные значения на 14 сутки (30,70±2,85%), с последующим статистически достоверным ($p < 0,05$) уменьшением к 90 суткам до 23,59±2,18%.

Объемная доля кровеносных сосудов имела статистически достоверную ($p < 0,05$) тенденцию к увеличению с 14 суток (3,97±0,61%) до 90 суток (8,34±1,36%).

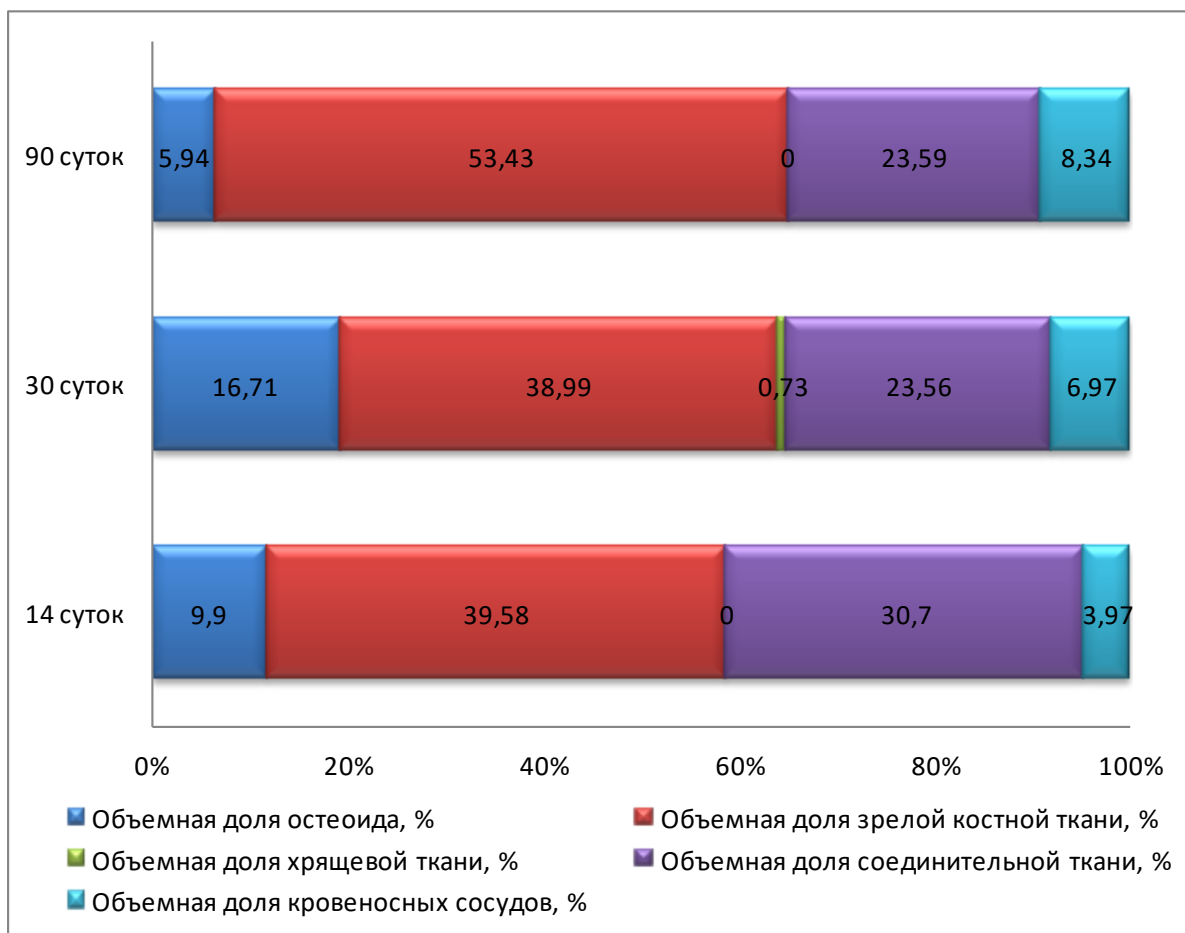


Рис. 47. 3В подгруппа. Соотношение компонентов в области прилегания титанового имплантата.

Диаметр кровеносных сосудов имел свою динамику, а именно, происходило постепенное уменьшение диаметров кровеносных сосудов с 14 суток (минимальный диаметр - $20,28 \pm 1,49$ мкм, максимальный диаметр - $21,86 \pm 1,47$ мкм, средний диаметр - $21,07 \pm 1,47$ мкм), до 90 суток (минимальный диаметр - $20,07 \pm 1,13$ мкм, максимальный диаметр - $22,10 \pm 1,18$ мкм, средний диаметр - $21,08 \pm 1,14$ мкм).

Таким образом, нами отмечены процессы активной регенерации и оссификации в области оперативного вмешательства. По сравнению со всей второй группой и подгруппами 3А и 3Б, мы видим более активные процессы регенерации костной ткани, что подтверждает эффективность применения разработанного нами протокола ТГЧ-терапии.

3.3.4. Сравнительный анализ результатов гистологического исследования

Сравнивая полученные результаты гистологического исследования, мы пришли к следующим результатам. Максимальное количество остеоида на 14 сутки выявлялось в 3Б подгруппе ($10,59 \pm 0,55$ %). Данный результат статистически достоверно ($p < 0,05$) преобладал над количеством остеоида во всех группах за исключением 2В подгруппы, где различия были статистически не достоверны ($p > 0,05$). К 30 суткам количество остеоида увеличивалось во всех группах, но максимальная динамика была выявлена в контрольной группе (47,7%). Несколько слабее динамика была отмечена в 3В подгруппе (40,8%), в остальных группах прирост остеоида колебался в пределах от 36,6% до 39,2% (таб. 15, рис.48).

Таблица 15

Результаты морфометрии тканей вокруг титанового имплантата – объемная доля остеоида, %.

Сроки вы- ведения Группы	14 суток $M \pm m$	30 суток $M \pm m$	Динамика, %	90 суток $M \pm m$	Динамика, %
Контрольная группа	$9,94 \pm 0,56$	$17,05 \pm 0,86$	47,7	$6,06 \pm 0,28$	-64,5
2А подгруппа	$8,26 \pm 0,38$	$13,02 \pm 0,80$	36,6	$4,30 \pm 0,28$	-67,0
2Б подгруппа	$9,18 \pm 0,43$	$14,47 \pm 0,89$	36,6	$4,77 \pm 0,31$	-67,0
2В подгруппа	$10,30 \pm 0,49$	$16,37 \pm 1,01$	37,1	$5,49 \pm 0,36$	-66,5
3А подгруппа	$9,65 \pm 0,47$	$15,60 \pm 0,93$	38,1	$4,91 \pm 0,33$	-68,5
3Б подгруппа	$10,59 \pm 0,55$	$17,42 \pm 1,07$	39,2	$5,34 \pm 0,41$	-69,3
3В подгруппа	$9,90 \pm 3,61$	$16,71 \pm 0,84$	40,8	$5,94 \pm 0,28$	-64,5

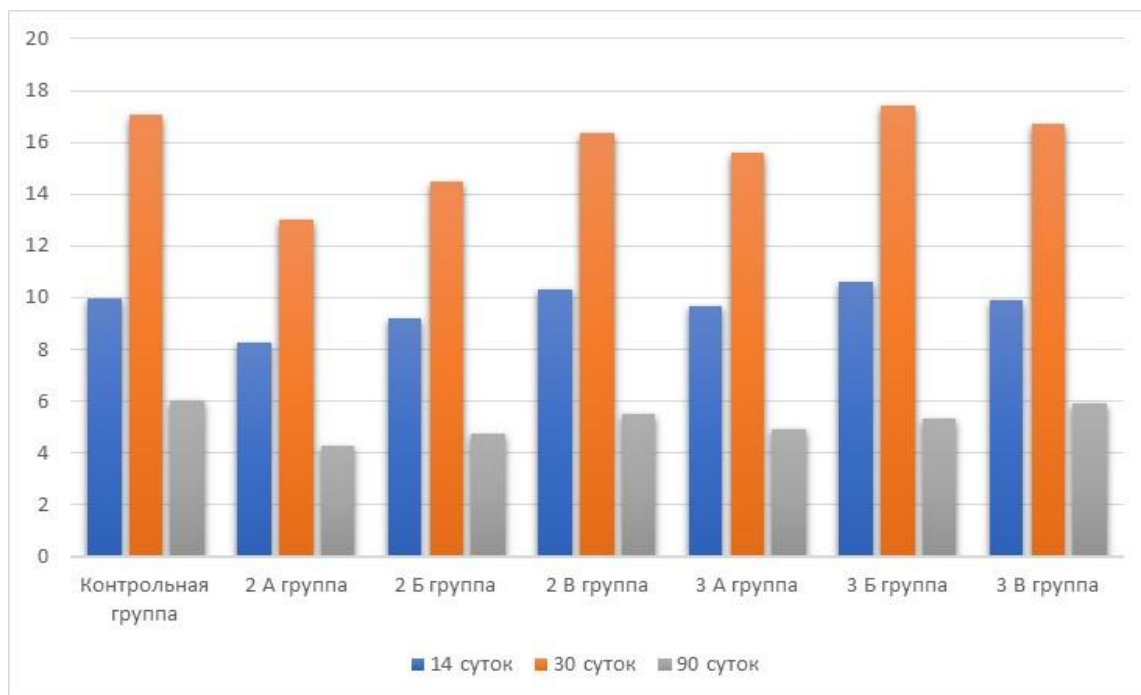
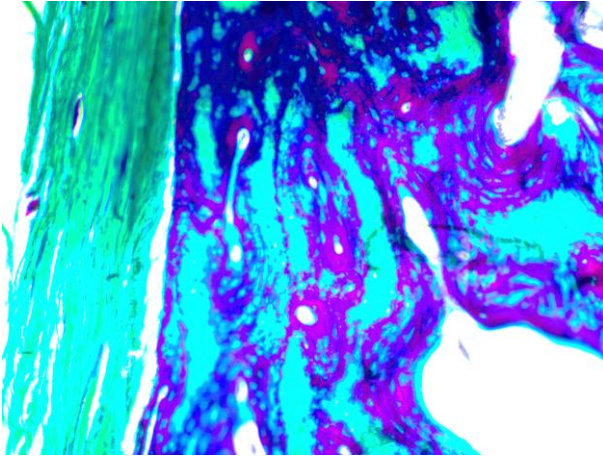


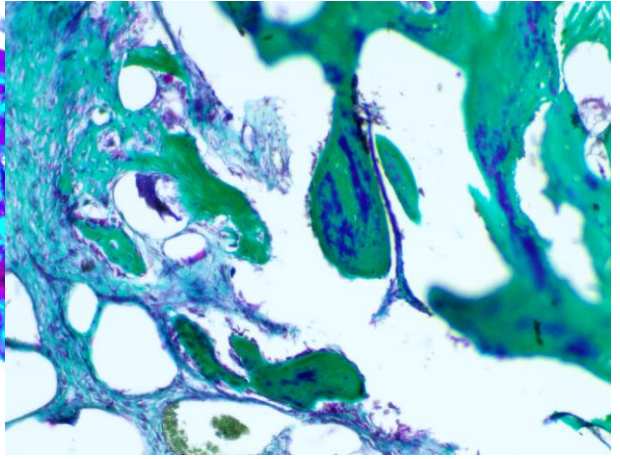
Рис. 48. Объемная доля остеоида, %.

На 90 сутки эксперимента количество остеоида уменьшалось во всех группах в пределах от 64,5% до 69,3%. Несмотря на схожую динамику, максимальное количество остеоида выявлялось в контрольной группе ($6,06 \pm 0,28$) и 3В подгруппе ($5,94 \pm 0,28$). В остальных группах, статистически достоверно ($p < 0,05$), данный параметр имел меньшие значения.

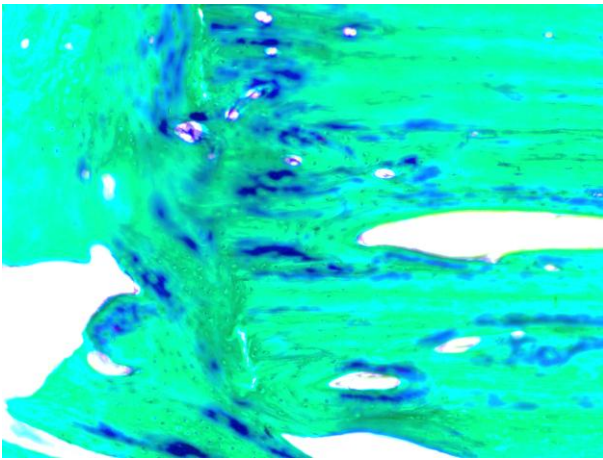
Таким образом, оценивая количество остеоида, который напрямую характеризует скорость репаративных процессов в костной ткани, мы отмечаем, что лучшие параметры неоостеогенеза продемонстрированы в образцах из контрольной группы. Чуть хуже выявлялись результаты в 3В подгруппе ($p > 0,05$). 2В и 3Б подгруппы имели статистически не различимую скорость остеогенеза. А оставшиеся группы не вышли за предел 5% количества остеоида.



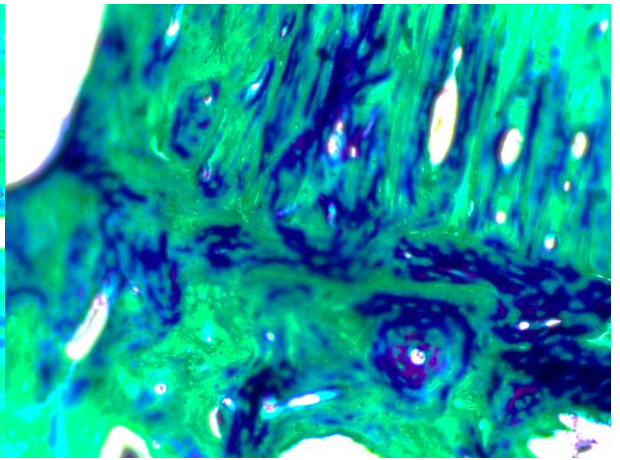
А



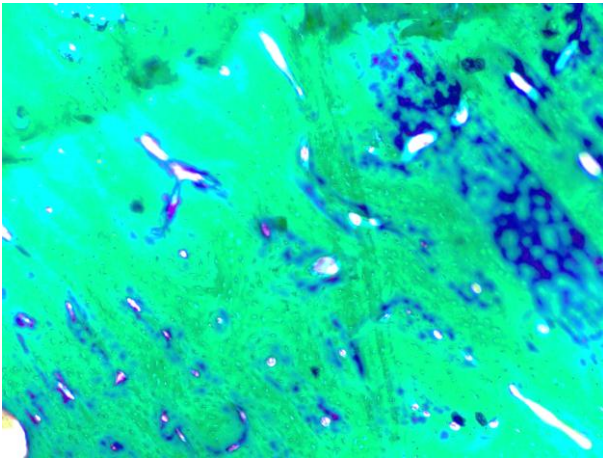
Б



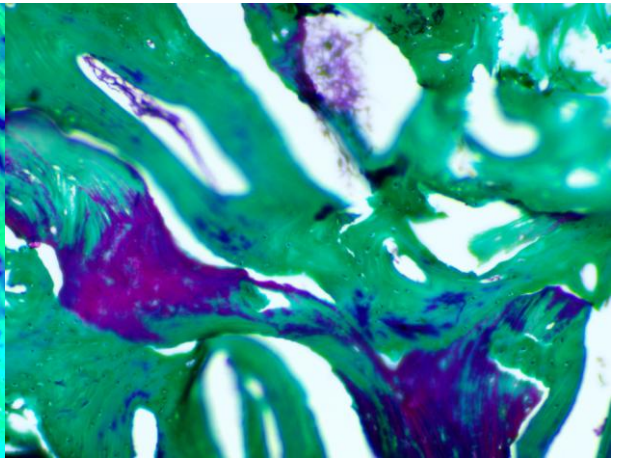
В



Г



Д



Е

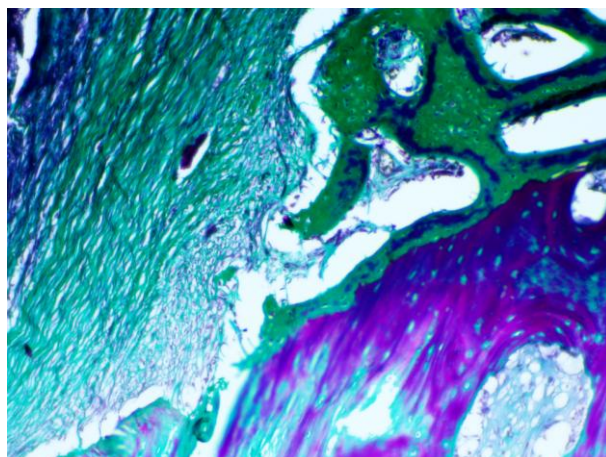
**Ж**

Рис. 49. Остеоид в непосредственной близости от имплантата, 90 суток. **А.** Контроль; **Б.** 2А подгруппа; **В.** 2Б подгруппа; **Г.** 2В подгруппа; **Д.** 3А подгруппа; **Е.** 3Б подгруппа; **Ж.** 3В подгруппа.

Окраска по методу Массона-Голднера, х 400.

Также нами проводилась сравнительная характеристика количества зрелой костной ткани на разных сроках эксперимента (таб.16, рис. 50).

Таблица 16

**Результаты морфометрии тканей вокруг титанового имплантата –
объемная доля зрелой костной ткани, %.**

Сроки вы- ведения Группы	14 суток <i>M±m</i>	30 суток <i>M±m</i>	Динамика, %	90 суток <i>M±m</i>	Динамика, %
Контрольная группа	40,39±2,28	39,79±2,01	-1,5	54,52±2,25	37,1
2А подгруппа	33,04±1,52	30,38±1,87	-8,1	38,66±2,50	21,4
2Б подгруппа	36,71±1,71	33,75±2,08	-8,1	42,96±2,78	21,4
2В подгруппа	41,05±1,98	38,44±2,32	-6,4	46,76±3,05	17,8
3А подгруппа	38,37±1,81	35,59±2,27	-7,3	45,24±3,04	21,3
3Б подгруппа	41,41±2,32	40,60±2,48	-1,9	48,31±3,21	16,0
3В подгруппа	39,58±2,23	38,99±1,97	-1,5	53,43±2,50	27,0

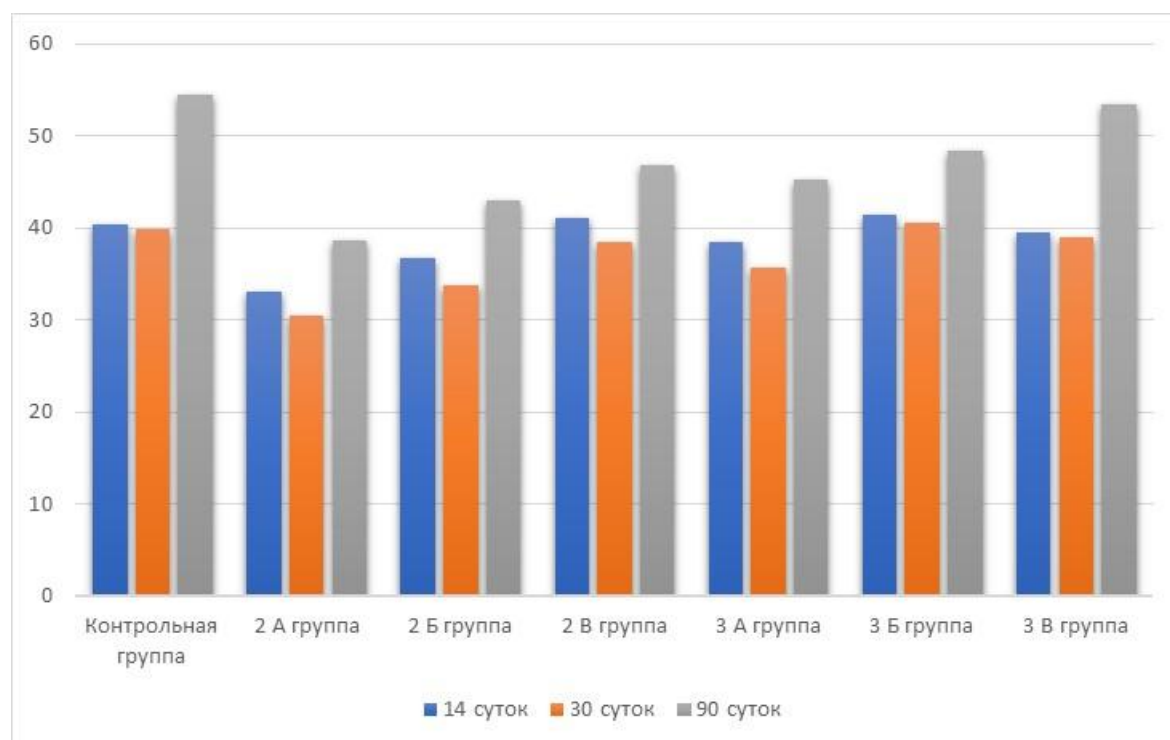


Рис. 50. Объемная доля зрелой костной ткани, %

На 14 сутки максимальное количество зрелой костной ткани выявлялось в 3Б подгруппе ($41,41 \pm 2,32$ %), несколько меньше во 2В подгруппе ($41,05 \pm 1,98$ %), контрольной группе ($40,39 \pm 2,28$ %), 3В подгруппе ($39,58 \pm 2,23$ %), 3А подгруппе ($38,37 \pm 1,81$ %). В подгруппе 2Б объем костной ткани составил $36,71 \pm 1,71$ %, меньше всего зрелой костной ткани выявлялось в 2А подгруппе ($33,04 \pm 1,52$ %). На 30 сутки во всех группах отмечалось уменьшение объема зрелой костной ткани (от 1,5% до 8,1%), что связано с активностью остеокластов, как реакцией на повреждение костной ткани. На 90 сутки нами отмечен активный прирост зрелой костной ткани, причём наибольшая динамика отмечена в контрольной группе (37,7%), несколько слабее была динамика в 3В подгруппе (27,0%). Наименьшая динамика прироста зрелой костной ткани была выявлена в 3Б подгруппе (16,0%).

Таким образом, полученные результаты показали наилучшие значения в контрольной группе, в которой объем зрелой костной ткани статистически достоверно ($p < 0,05$) преобладал над остальными группами.

Относительно неплохие результаты были отмечены в 3В подгруппе, которые имели меньшие значения по сравнению с контролем, но эти отличия были статистически не достоверными ($p>0,05$).

Таблица 17

**Результаты морфометрии тканей вокруг титанового имплантата –
объемная доля хрящевой ткани, %.**

Сроки вы- ведения Группы	14 суток <i>M±m</i>	30 суток <i>M±m</i>	Динамика, %	90 суток <i>M±m</i>	Динамика, %
Контрольная группа	0	0	0	0	0
2А подгруппа	0	7,60±1,87	7,6	15,89±1,30	52,2
2Б подгруппа	0	8,44±2,07	8,4	4,90±0,90	-41,9
2В подгруппа	0	0,72±0,32	0,7	3,64±0,03	80,2
3А подгруппа	0	1,29±0,52	1,3	0,73±0,28	-43,4
3Б подгруппа	0	5,32±0,82	5,3	2,92±0,38	-45,1
3В подгруппа	0	0,73±0,20	0,7	0	-0,7

Анализ количества хрящевой ткани выявил, что на 14 сутки от начала эксперимента ни в одной группе хрящевой ткани нет. Причем если рассматривать отдельно контрольную группу, то в ней на протяжении всего эксперимента хрящевой ткани не было выявлено. Максимальное количество хрящевой ткани на 30 сутки было выявлено в 2Б (8,44±2,07) и 2А подгруппах (7,60±1,87). Причем во 2А подгруппе количество хряща продолжало увеличиваться и на 90 сутки на 52,2%. Также количество хрящевой ткани увеличивалось во 2В подгруппе - до 3,64±0,03%. В остальных группах на 90 сутки отмечалась тенденция к уменьшению количества хряща, а в 3В подгруппе хондроциты вообще не выявлялись (таб. 17).

Таким образом, полученные результаты выявили прямой остеогенез только в контрольной группе, несколько хуже протекал в 3В подгруппе.

Наихудшие результаты выявлялись во 2А подгруппе, где в основном выявлялся остеогенез через хрящевую стадию.

Таблица 18

**Результаты морфометрии тканей вокруг титанового имплантата –
объемная доля соединительной ткани, %.**

Сроки вы- ведения Группы	14 суток <i>M±m</i>	30 суток <i>M±m</i>	Динамика, %	90 суток <i>M±m</i>	Динамика, %
Контрольная группа	29,16±2,71	22,39±2,38	-23,2	22,41±2,07	0,1
2А подгруппа	34,55±2,25	48,79±2,35	29,2	26,92±1,95	-44,8
2Б подгруппа	38,39±2,50	31,99±2,56	-34,5	29,91±2,17	-6,5
2В подгруппа	34,17±2,22	28,47±2,28	-16,7	26,62±1,93	-6,5
3А подгруппа	40,83±2,68	32,18±2,53	-21,2	29,83±2,17	-7,3
3Б подгруппа	33,40±2,22	27,70±2,30	-17,1	26,14±1,93	-5,6
3В подгруппа	30,70±2,85	23,56±2,50	-23,3	23,59±2,18	0,1

Анализ объема соединительной ткани выявил следующие особенности. Наибольший объем соединительной ткани выявлялся в 3А подгруппе (40,83±2,68%), а наименьший в контрольной группе (29,16±2,71%). В остальных группах данный параметр находился в пределах от 30,70±2,85% до 38,39±2,50% (таб. 18, рис. 51).

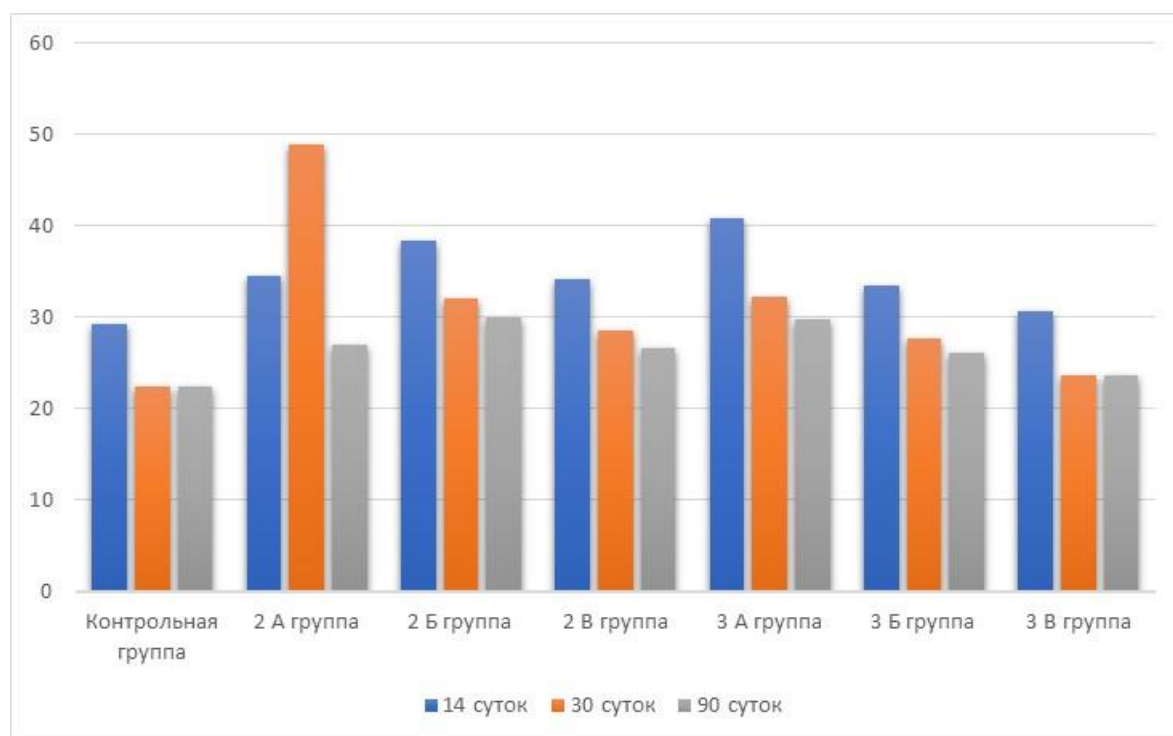


Рис. 51. Объемная доля соединительной ткани, %

На 30 сутки во всех группах происходила перестройка тканей, которая привела к уменьшению количества соединительной ткани во всех группах за исключением 2А подгруппы (+29,2%).

На 90 сутки отмечался прирост объема соединительной ткани в группе контроля и 3В подгруппе, но он составил всего 0,1%. Данная динамика не повлияла на общий процент соединительной ткани, в этих группах он имел наименьшие значения (контрольная группа - $22,41 \pm 2,07\%$, 3В группа - $23,59 \pm 2,18\%$). В остальных группах отмечалась тенденция к уменьшению объема соединительной ткани. Во 2А подгруппе оказалась самая максимальная динамика - 44,8%. В остальных группах динамика составляла от -5,6% до -7,3 %, а объем соединительной ткани колебался от $26,14 \pm 1,93\%$ до $29,91 \pm 2,17\%$.

Таким образом, при оценке полученных данных можно утверждать, что в контрольной группе и 3В подгруппе создаются наиболее оптимальные условия для фиксации имплантата в тканях.

Таблица 19

**Результаты морфометрии тканей вокруг титанового имплантата –
объемная доля кровеносных сосудов, %.**

Сроки вы- ведения	14 суток	30 суток	Динамика, %	90 суток	Динамика, %
Группы	<i>M±m</i>	<i>M±m</i>	<i>%</i>	<i>M±m</i>	<i>%</i>
Контрольная группа	3,40±0,62	6,84±0,67	50,3	8,51±1,38	19,6
2А подгруппа	1,98±0,17	2,83±0,97	30,1	3,25±0,57	12,9
2Б подгруппа	2,57±0,57	3,73±0,47	31,1	3,63±0,51	-2,7
2В подгруппа	2,86±0,31	4,26±0,54	32,9	4,32±0,61	1,4
3А подгруппа	2,52±0,27	3,93±0,50	35,9	3,98±0,57	1,3
3Б подгруппа	2,97±0,33	4,50±0,58	34,0	4,55±0,64	1,1
3В подгруппа	3,97±0,61	6,97±0,63	43,0	8,34±1,36	16,4

Одним из важных параметров является объем кровеносных сосудов, именно он отражает уровень трофики тканей, а как следствие создание условий для регенерации. Анализируя полученные данные, мы пришли к выводу, что максимальный объем кровеносных сосудов выявлялся в 3В подгруппе: 3,97±0,61 % – 14 сутки; 6,97±0,63 % – 30 сутки. В контрольной группе объем кровеносных сосудов на 14 и 30 сутки был несколько меньше (3,40±0,62% и 6,84±0,67%, соответственно), но к 90 суткам он имел несколько большие значения (8,51±1,38%), по сравнению с подгруппой 3В (8,34±1,36%).

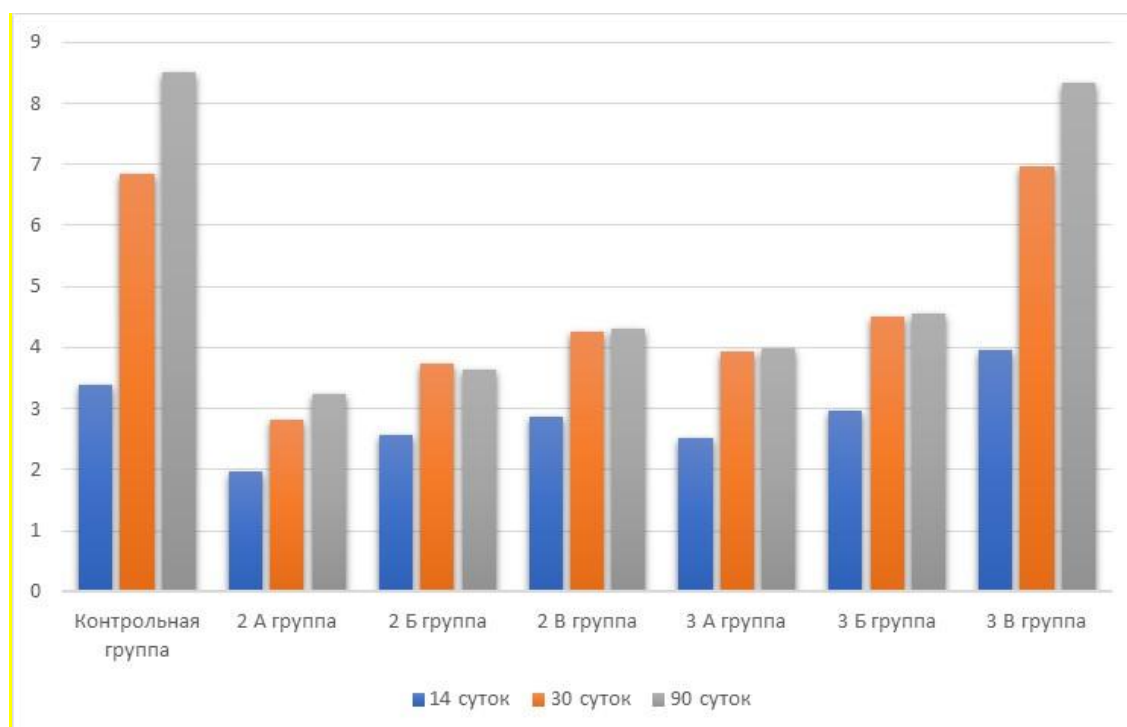


Рис. 52. Объемная доля кровеносных сосудов, %

В остальных группах объем кровеносных сосудов также имел тенденцию к увеличению, но значительно ($p < 0,05$) уступал группе контроля и 3В подгруппе (таб.19, рис.52).

Помимо общего объема кровеносного русла нами также проводилось измерение диаметров кровеносных сосудов (таб. 20).

Тенденция по изменениям размеров кровеносных сосудов укладывается в картину изменений объема кровеносного русла, но имеются небольшие отличия. Диаметры кровеносных сосудов в контрольной группе имели тенденцию к увеличению, тогда как в 3В подгруппе на 90 сутки происходило уменьшение. Но так как объемные характеристики резко не уменьшались, можно предположить, что это уменьшение компенсировалось образованием большего количества кровеносных сосудов.

В других группах помимо уменьшения диаметра происходило и уменьшение объема, данный факт говорит, что неоангиогенез происходил менее интенсивно.

**Результаты морфометрии тканей вокруг титанового имплантата –
диаметр кровеносных сосудов, мкм.**

Сроки выведе- ния Группы	Пара- метр	14 суток <i>M±m</i>	30 суток <i>M±m</i>	Динамика, %	90 суток <i>M±m</i>	Динамика, %
Контроль ная группа	min	19,03±1,81	19,72±1,83	3,5	20,48±1,15	3,7
	max	21,37±1,71	23,38±2,66	8,6	22,55±1,25	-3,6
	Средн.	20,60±1,69	21,55±2,08	4,4	21,51±1,16	-0,2
2 А подгруппа	min	17,49±1,59	15,11±1,23	-13,6	15,53±1,22	2,7
	max	19,35±1,55	18,28±1,41	-5,5	18,74±1,23	2,5
	Средн.	18,42±1,56	16,46±1,30	-10,6	17,13±1,21	3,9
2 Б подгруппа	min	19,44±1,76	17,24±1,32	-11,3	16,78±1,40	-2,7
	max	21,50±1,72	20,31±1,56	-5,5	20,26±1,45	-0,3
	Средн.	20,47±1,74	18,78±1,39	-8,3	18,52±1,40	-1,4
2 В подгруппа	min	22,01±2,05	19,50±1,52	-11,4	19,09±1,55	-2,1
	max	24,32±2,00	23,60±1,73	-3,0	23,18±1,56	-1,8
	Средн.	20,47±2,02	21,48±1,56	4,7	21,14±1,53	-1,6
3 А подгруппа	min	20,61±1,92	17,96±1,41	-12,9	17,81±1,47	-0,8
	max	22,85±1,87	20,92±1,62	-8,5	22,27±1,57	6,1
	Средн.	21,73±1,89	19,58±1,50	-9,9	19,79±1,43	1,1
3 Б подгруппа	min	22,44±2,11	20,53±1,60	-8,5	20,41±1,64	-0,6
	max	24,81±2,03	24,50±1,84	-1,3	23,97±1,63	-2,2
	Средн.	23,63±2,07	22,28±1,66	-5,7	22,25±1,61	-0,1
3 В подгруппа	min	20,28±1,49	20,09±1,69	-0,9	20,07±1,13	-0,01
	max	21,86±1,47	24,82±2,44	11,9	22,10±1,18	-11,0
	Средн.	21,07±1,47	21,96±1,93	4,1	21,08±1,14	-4,0

Таким образом, проведя сравнительный анализ данных, мы пришли к заключению, что наилучшие результаты отмечались в 2-х группах – это группа контроля и несколько ниже результаты в 3В подгруппе. Данные результаты практически во всех случаях подтверждаются статистически достоверными результатами ($p < 0,05$).

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия дентальная имплантация стала одним из самых популярных и востребованных методов решения проблемы полного и частичного отсутствия зубов. Протезирование с опорой на внутрикостные дентальные имплантаты способствует наиболее физиологичному распределению жевательной нагрузки, позволяет достичь высоких эстетических результатов, тем самым обеспечивая пациенту долговременную реабилитацию и повышение качества жизни (Бадалян А.А. и соавт., 2018; Кулаков А.А. и соавт., 2019; Brennan M. et al., 2010; Montero J. et al., 2019).

Благодаря развитию методик костной и мягкотканной аугментации стало возможным создавать условия для установки имплантатов даже в зонах выраженной атрофии альвеолярного гребня (Jonker B.P. et al., 2016; Bassetti R.G. et al., 2017; Kissa J. et al., 2017; Thoma D.S. et al., 2019). Современная концепция одномоментной с удалением зуба имплантации позволяет сократить сроки лечения и уменьшить убыль костной ткани в зоне адентии (Ашуев Ж.А., Кулаков А.А., 2007; Маланьин И.В., Дударева Е.Г., 2015).

Несмотря на расширение возможностей и показаний к имплантологическому лечению, необходимо учитывать наличие факторов риска, к которым относят ошибки выбора ортопедической конструкции, нарушения протокола установки дентальных имплантатов, уровень гигиены полости рта, сопутствующую патологию, вредные привычки, в том числе курение.

В отечественной и зарубежной литературе найдено большое количество публикаций, показавших негативное влияние как активного, так и пассивного курения на стоматологический статус, заживление тканей после дентальной имплантации и функционирование имплантатов в

долгосрочной перспективе (Deluca S., Nabsha E., Zarb G.A., 2006; Arora A. et al., 2017; Gupta A. et al., 2018; Javed F. et al., 2018). Отметим, что в некоторых исследованиях значимого эффекта от воздействия табачного дыма обнаружено не было (Cakarer S. et al., 2014).

Воссозданная нами модель хронической табачной интоксикации у экспериментальных животных позволила определить методом лазерной доплеровской флоуметрии снижение показателей микроциркуляции крови в тканях десны. После 6 недель ежедневного воздействия табачного дыма уровень кровотока в микрососудах (M) уменьшился на 28,9%, его интенсивность (σ) – на 43,2%, коэффициент вариации (Kv) – на 20,4% по сравнению показателями до начала эксперимента ($p < 0,05$). Характер изменения данных параметров отражал явления вазоспазма и угнетения вазомоторной активности сосудов микроциркуляторного русла.

Определение состояния микроциркуляции крови в десне после одной недели отмены курения показало достоверное снижение уровня перфузии (M) – на 19,9%, колеблемости потока эритроцитов (σ) – на 29,6%, Kv – на 12,4% по сравнению с исходными значениями. Однако это снижение показателей было не столь выраженным, и для значений параметров уровня и интенсивности кровотока достоверно отличалось от результатов после 6 недель ежедневного воздействия табачного дыма ($p < 0,05$).

Для понимания механизма происходящих в микрососудах изменений была проведена количественная оценка содержания асимметричного диметиларгинина (ADMA) в сыворотке пародонтальной крови. Являясь конкурентным ингибитором фермента синтазы оксида азота, ADMA вызывает вазоконстрикцию и рассматривается в настоящее время в качестве одного из маркеров дисфункции эндотелия (Maas R. et al., 2007).

Иммуноферментный анализ содержимого десневой борозды показал достоверное повышение содержания асимметричного диметиларгинина у кроликов, находящихся в условиях смоделированной табачной

интоксикации на протяжении 6 недель, а также после 1 недели отмены курения по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Таким образом, хроническое воздействие табачного дыма приводит к ухудшению микроциркуляции крови в тканях десны в результате развивающегося вазоспазма и угнетения активных вазомоторных механизмов модуляции кровотока, что согласуется с результатами исследований (Ибрагим Р.Х., Козлов В.И., Гурова О.А., 2017). Данные изменения регистрируются на фоне повышения концентрации биологически активного вещества с вазоконстрикторным действием – асимметричного диметиларгинина. В ходе эксперимента отмечена зависимость тяжести микрогемодинамических нарушений от длительности курения, а также частичная нормализация показателей при применении протокола временной отмены курения. При этом значимого эффекта от 1 недели отмены курения на концентрацию ADMA выявлено не было, что объясняется, по-видимому, более сложным многофакторным механизмом реализации эффекта компонентов табачного дыма на состояние сосудистой стенки.

Система микрососудов, включающая артериолы, вены и капиллярную сеть, окружает тканевые структуры и образует с ними единую морфофункциональную систему, обеспечивая трофику и поддержание гомеостаза. Согласно современным представлениям, движение крови в микроциркуляторном русле определяется не только системной гемодинамикой, но и метаболическими потребностями окружающих тканей (Козлов В.И., 2006).

Необходимым условием нормального протекания процессов репаративной регенерации и интеграции дентального имплантата является адекватный уровень кровоснабжения тканей, достаточный для покрытия пластических и энергетических потребностей новообразующихся тканевых структур. Закономерно, что в условиях нарушения капиллярного

кровотока эти потребности удовлетворяются не в полной мере, что угрожает успешности оперативного вмешательства, может приводить к удлинению сроков реабилитации (Зюлькина Л.А., 2018).

В ходе эксперимента у животных, находящихся в состоянии хронической табачной интоксикации без какого-либо корригирующего воздействия ($n=9$), по данным лазерной доплеровской флоуметрии, мы отмечали достоверно более низкие по сравнению с контролем показатели уровня и интенсивности кровотока в тканях десны области операционного поля, как в раннем, так и в отдаленном периодах после операции ($p<0,05$). При этом концентрация маркера эндотелиальной дисфункции ADMA в сыворотке пародонтальной крови, повысившись после 6 недель курения, демонстрировала дальнейшую динамику к росту вплоть до окончания эксперимента.

Параллельно с этим, в данной подгруппе животных гистоморфологически прослеживалась худшая динамика по сравнению с другими группами. Отмечали большую объемную долю соединительной ткани в периимплантатной области, а также неблагоприятное течение остеогенеза через хрящевую стадию. Эти изменения регистрировались на фоне более низкой объемной доли кровеносных сосудов и их среднего диаметра в препаратах данной подгруппы на 14-е, 30-е и 90-е сутки после операции, что указывало на менее интенсивный процесс неоангиогенеза в тканях и худшие условия кровоснабжения.

Анализируя результаты конусно-лучевой компьютерной томографии, мы наблюдали более длительное сохранение признаков резорбции и меньшие значения плотности костной ткани в области установленного дентального имплантата по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, у животных, подвергавшихся хронической табачной интоксикации на протяжении всего эксперимента, на фоне признаков

снижения трофики тканей отмечалось замедление сроков заживления тканей вокруг дентального имплантата и менее благоприятное течение репаративных процессов.

Наиболее предпочтительным путем решения данной и ряда других проблем со здоровьем является отказ от курения. Однако в большинстве случаев рекомендации отказаться от многолетней привычки встречаются с резко негативной реакцией пациентов и, как правило, отвергаются. Известно, что даже временный отказ от курения и/или снижение потребления сигарет до и после операции дентальной имплантации позволяет улучшить исход имплантологического лечения и реконструктивных хирургических вмешательств (Bain С.А., 1996; Peleg M., Garg A.К., Mazor Z., 2006).

Использование модели хронической табачной интоксикации у лабораторных животных позволило нам оценить изолированно эффект временной отмены курения на процесс репаративной регенерации окружающих имплантат тканей, исключив неизбежное в клиническом исследовании влияние других системных и локальных факторов.

В подгруппе кроликов ($n=9$), где после 6 недель хронической табачной интоксикации проводилось прекращение воздействия сигаретного дыма на 1 неделю до операции и 2 недели после, мы наблюдали более благоприятную картину микроциркуляции в тканях десны. На 5-е и 14-е сутки после дентальной имплантации уровень (M) и интенсивность кровотока (σ) в микрососудах были сопоставимы со значениями контрольной группы и имелись достоверные различия с животными, у которых отмены курения не производилось ($p<0,05$). Однако в отдаленном периоде (на 30-е, 90-е сутки), на фоне возобновления табачной интоксикации, отмечали снижение всех параметров микрогемодинамики ниже исходных значений. Тем не менее, до окончания периода наблюдения, применение протокола временной отмены курения

давало преимущество: значения показателей среднего квадратического отклонения амплитуды колебаний кровотока (σ) и коэффициента вариации (Kv) достоверно отличались от таковых у животных, испытывавших воздействие сигаретного дыма на протяжении всего эксперимента ($p < 0,05$), что говорит о большей сохранности механизмов модуляции тканевого кровотока.

Концентрация вазоактивного вещества асимметричного диметиларгинина в сыворотке пародонтальной крови в период отмены курения (на 5-е сутки после операции) достоверно не отличалась от показателя контрольной группы ($p > 0,05$), но с возобновлением табачной интоксикации демонстрировала динамику роста и статистически значимые различия, как с контролем, так и с исходным уровнем ($p < 0,05$).

По данным конусно-лучевой компьютерной томографии, проведенной на 14-е, 30-е и 90-е сутки после операции, не обнаружено статистически значимых отличий в плотности костной ткани вокруг дентального имплантата по сравнению с животными контрольной группы ($p > 0,05$).

Наблюдаемые изменения системы микроциркуляции в тканях десны сочетались с достоверно большей объемной долей кровеносных сосудов и их средним диаметром в препаратах челюстей данной подгруппы, по сравнению с животными, находившимися в условиях табачной интоксикации все время эксперимента ($p < 0,05$). Лучшие условия кровоснабжения периимплантатных тканей закономерно привели к более благополучному течению репаративных процессов, со значимо меньшей объемной долей хрящевой ткани на всех сроках наблюдения ($p < 0,05$). Тем не менее, морфометрические показатели у животных с временной отменой курения не достигали результатов контрольной группы.

Таким образом, временное прекращение воздействия табачного дыма приводит к частичной нормализации регионарного кровотока в

тканях операционного поля и позволяет обеспечить улучшение условий для проведения оперативного вмешательства и дальнейшего течения репаративных процессов в зоне установленного дентального имплантата. Однако, на основании оценки состояния микроциркуляции и гистоморфологического метода, данные условия нельзя назвать оптимальными.

Другим способом коррекции микроциркуляторных нарушений является использование физиотерапевтического воздействия.

В опубликованных ранее работах продемонстрировано, что электромагнитное излучение терагерцевого диапазона частот (ЭМИ ТГц) показало эффективность при нарушениях системной гемодинамики (Киричук В.Ф., Цымбал А.А., 2011; Паршина С.С., Головачева Т.В., 2014), а также для коррекции микроциркуляторных нарушений в пародонте при воспалительных и дистрофических процессах, в том числе при проведении реконструктивных вмешательств (Зеленова А.В. и соавт., 2015; Зюлькина Л.А., 2017).

Нами были разработаны и апробированы в эксперименте протоколы локального ТГц-облучения на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц на область оперативного вмешательства, а также сочетанного, локального и системного, ТГц-воздействия на область оперативного вмешательства и проекцию мечевидного отростка грудины по 15 минут в каждой локализации, курсом 10 процедур. Оценивалась эффективность терагерцевой терапии при хронической табачной интоксикации, как самостоятельного метода коррекции, а также в сочетании с временной отменой курения.

По данным ЛДФ, у животных ($n=9$), находящихся в условиях хронической табачной интоксикации на протяжении всего исследования, после 5 сеансов локального ТГц-облучения мы наблюдали статистически достоверное ($p<0,05$) повышение уровня кровотока в микрососудах на

10,2%, его интенсивности – на 15,9% и незначительное повышение коэффициента вариации, по сравнению с результатами сразу после 6 недель курения. Однако дальнейшее применение локального протокола физиотерапии параллельно с продолжением моделирования табачной интоксикации не давало значимого преимущества в послеоперационном периоде как по показателям лазерной доплеровской флоуметрии, так и по содержанию ADMA в сыворотке пародонтальной крови перед животными, у которых терагерцевое облучение не проводилось.

По данным конусно-лучевой компьютерной томографии, на 14-е, 30-е и 90-е сутки после операции динамика рентгенологических изменений и плотность костной ткани в области дентального имплантата были сопоставимы в подгруппах без ТГЧ-облучения и с применением только локального воздействия. При этом показатели плотности костной ткани у животных этих двух подгрупп достоверно ($p < 0,05$) отличались от всех остальных подгрупп, в том числе от контрольной группы в худшую сторону.

Результаты гистоморфометрического исследования материалов животных, получавших только локальное ТГЧ-облучение, также были наиболее близки к результатам у животных, у которых моделировалась хроническая табачная интоксикация без каких-либо корригирующих воздействий.

Анализ полученных данных показал малую эффективность локального применения электромагнитного излучения терагерцевого диапазона на частоте 129,0 ГГц как самостоятельного метода коррекции нарушений процесса репаративной регенерации, обусловленных хронической табачной интоксикацией, при дентальной имплантации.

Применение протокола сочетанного, локального и системного, ТГЧ-облучения на частоте атмосферного кислорода показало значительно большую эффективность. Так, уже после 5 процедур

физиотерапевтического воздействия в предоперационном периоде было отмечено достоверное ($p < 0,05$) повышение показателя микроциркуляции M на 23,7%, среднего квадратического отклонения (σ) – на 28,7%, а также снижение концентрации маркера дисфункции эндотелия асимметричного диметиларгинина до сопоставимого с исходным уровня. Таким образом, на фоне частичной нормализации локальной гемодинамики и функционального состояния эндотелия микрососудов создавались более благоприятные условия для проведения оперативного вмешательства.

В послеоперационном периоде картина микроциркуляторных изменений в тканях десны и состояния эндотелия сосудистой стенки в данной подгруппе была наиболее близка к результатам контрольной группы. На 5-е и 14-е сутки после операции по всем исследуемым показателям микрогемодинамики наблюдались достоверные отличия ($p < 0,05$) от результатов измерений у животных, испытывавших хроническую табачную интоксикацию без коррекции, а интенсивность кровотока (σ) также статистически значимо отличалась от результатов применения только локального протокола ТГЧ-терапии ($p < 0,05$). Однако, начиная с 30-х суток после операции, наблюдалась тенденция к повышению концентрации ADMA и снижению микроциркуляции в тканях десны, продолжающаяся и на 90-е сутки.

Гистологическое исследование показало менее выраженную воспалительную реакцию и более интенсивное течение процессов регенерации и оссификации в области установленного дентального имплантата, чем у других животных группы, где все время эксперимента поддерживались условия табачной интоксикации. Такой результат сочетался с наиболее высокой объемной долей кровеносных сосудов в препаратах, что отражало лучший уровень трофики тканей среди всех животных данной группы.

Результаты конусно-лучевой компьютерной томографии в подгруппе, где применялась локальная и системная ТГЧ-терапия, были сопоставимы с результатами контрольной группы.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что при невозможности полного или временного прекращения табачной интоксикации наиболее эффективным режимом ТГЧ-облучения на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц для коррекции микроциркуляторных нарушений и создания более благоприятных условий кровоснабжения периимплантатных тканей является сочетанное воздействие на область оперативного вмешательства и проекцию мечевидного отростка грудины курсом 5 процедур до операции и 5 процедур в постоперационном периоде. Однако применение данного протокола физиотерапевтического воздействия на фоне не прекращающейся табачной интоксикации дает лишь временный эффект.

Также нами была оценена эффективность комплексного применения временного прекращения моделирования табачной интоксикации и электромагнитного излучения терагерцевого диапазона на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода 129,0 ГГц в локальном и сочетанном режимах.

Отмена курения за 1 неделю до дентальной имплантации в сочетании с локальным ТГЧ-облучением зоны предполагаемого оперативного вмешательства в количестве 5 процедур приводило к более существенной нормализации показателей микроциркуляции в тканях десны и уровня маркера дисфункции эндотелия ADMA, чем изолированное применение данного протокола терагерцевой терапии на фоне хронической табачной интоксикации. Использование же сочетанного, системного и локального, ТГЧ-облучения в совокупности с отменой курения позволяло восстановить уровень кровотока в

микроциркуляторном русле и концентрацию асимметричного диметиларгинина до значений, сопоставимых с исходными ($p > 0,05$).

Мониторинг состояния микрогемодинамики в тканях десны области оперативного вмешательства у животных этих подгрупп показал сопоставимые с контролем результаты на протяжении первых 2 недель после дентальной имплантации. Однако на 30-е и 90-е сутки после операции вновь происходило постепенное снижение показателей микроциркуляции и повышение содержания асимметричного диметиларгинина в сыворотке пародонтальной крови. Тем не менее, несмотря на некоторое ухудшение, подгруппы с временной отменой курения демонстрировали более благоприятную динамику и достоверно ($p < 0,05$) отличались от результатов в подгруппах с применением аналогичных режимов ТГЧ-терапии на фоне постоянной табачной интоксикации.

Следует отметить, что динамика концентрации ADMA при использовании временной отмены курения в совокупности с протоколом сочетанного ТГЧ-облучения была наилучшей среди всех групп, где проводилось моделирование хронической табачной интоксикации: в послеоперационном периоде не обнаружено статистически значимых различий с группой контроля ($p > 0,05$). Снижение ингибирующего эффекта асимметричного диметиларгинина на синтез важнейшего эндогенного вазодилатора оксида азота, по-видимому, является одним из механизмов нормализующего влияния данного протокола ведения экспериментальных животных на баланс экспрессируемых эндотелием биологически активных веществ, и как следствие, на функциональное состояние микроциркуляторного русла.

По данным гистологического исследования, в обеих подгруппах, где временная отмена курения сочеталась с ТГЧ-облучением, отмечалась слабая воспалительная реакция, выраженный неоангиогенез. Наблюдалось

более активное течение процессов регенерации и оссификации костной ткани, чем во всех других группах животных, но несколько ниже, чем в контрольной. Причем по динамике образования зрелой костной ткани результаты в подгруппе с применением сочетанного режима ТГЧ-терапии были сопоставимы с контролем. В целом, результаты гистоморфометрии в этих двух подгруппах имели мало отличий, но обращала на себя внимание объемная доля кровеносных сосудов, значительно ($p < 0,05$) превалявавшая в подгруппе с сочетанием локального и системного терагерцевого облучения, которая была максимально приближена к группе контроля. Применение сочетанного терагерцевого облучения на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц позволило существенно улучшить васкуляризацию периимплантатных тканей, тем самым обеспечив достаточное кровоснабжение для покрытия потребностей активного течения остеогенеза.

Отметим, что результаты КЛКТ в этих подгруппах не показывали достоверных различий как между собой, так и с группой контроля ($p > 0,05$).

Таким образом, наилучших результатов коррекции последствий хронического воздействия табачного дыма на процесс репаративной регенерации в области дентального имплантата можно достичь с помощью комплексного подхода, включающего временную отмену курения и использование терагерцевого излучения на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц. Применение как локального, так и сочетанного ТГЧ-облучения на фоне временного прекращения воздействия табачного дыма позволяет уменьшить воспалительную реакцию в постоперационном периоде, а также существенно компенсировать вазоконстрикцию и улучшить трофику периимплантатных тканей, что обеспечивает нормальное течение процессов репаративной регенерации и успешную интеграцию дентального имплантата.

Однако возобновление табачной интоксикации приводит к постепенному ухудшению микроциркуляции в тканях и снижению их трофики, что может повлечь за собой удлинение сроков заживления и неоптимальное течение остеогенеза в зоне дентального имплантата. Наиболее стойкий результат нормализации кровоснабжения костной ткани и стимуляции роста сосудов дает сочетанное, локальное и системное, ТГЧ-облучение, что связано с его комплексным воздействием, как на системный кровоток, так и на локальную микрогемодинамику.

Поддержание достигнутого результата и компенсация негативного эффекта хронического воздействия табачного дыма в отдаленном периоде, на наш взгляд, требует проведения поддерживающих курсов терагерцевой терапии на частоте атмосферного кислорода 129,0ГГц.

ВЫВОДЫ

1. На основании данных лазерной доплеровской флоуметрии установлено, что ХТИ у экспериментальных животных приводит к расстройствам микроциркуляции в тканях десны, характеризующимся явлениями спазма и угнетения вазомоторной активности сосудов микроциркуляторного русла. После 6 недель ежедневного воздействия табачного дыма зарегистрировано снижение уровня кровотока (M) в микрососудах десны на 28,9%, его интенсивности (σ) – на 43,2%, коэффициента вариации (Kv) – на 20,4% по сравнению с показателями до начала эксперимента ($p < 0,05$).

2. Для микроциркуляторных нарушений в слизистой оболочке десны характерна обратимость при прекращении воздействия табачного дыма. После 6 недель моделирования ХТИ и одной недели отмены курения снижение показателей микроциркуляции крови в десне менее выражено: уровень перфузии (M) уменьшился на 19,9%, среднее квадратическое отклонение (σ) - на 29,6%, Kv - на 12,4% по сравнению с исходными значениями, что достоверно отличалось от значений показателей в группе с шестинедельной ХТИ без отмены ($p < 0,05$).

3. Иммуноферментный анализ сыворотки пародонтальной крови экспериментальных животных показал значимое повышение содержания ADMA (конкурентного ингибитора фермента синтазы оксида азота) после 6 недель моделирования табачной интоксикации, сохраняющееся после 1 недели отмены ХТИ по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

4. На животной модели в условиях ХТИ, на основании гистоморфометрических и рентгенологических данных, показано замедление сроков репаративной регенерации и оссификации периимплантатных тканей, преимущественное течение остеогенеза через хрящевую стадию, а также наименьшие значения плотности костной ткани

среди животных всех групп. Важно отметить, что перечисленные особенности наблюдались на фоне значительно более низкого объема кровеносных сосудов в препаратах животных данной подгруппы, по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

5. Применение сочетанного ТГЧ-облучения области оперативного вмешательства и проекции мечевидного отростка грудины курсом 10 процедур на фоне не прекращающейся ХТИ позволяет добиться частичной коррекции микрогемодинамики в тканях десны в пред- и постоперационном периодах. При этом наблюдаются более активные процессы регенерации и образования костной мозоли вокруг дентального имплантата, а также интенсивный рост микрососудов, что обеспечивает лучшие условия кровоснабжения образующихся *de novo* тканей, по сравнению с другими животными, на протяжении всего эксперимента контактирующими с табачным дымом.

6. В эксперименте показана недостаточная эффективность применения локального воздействия терагерцевого излучения на частоте МСИП атмосферного кислорода 129,0 ГГц как самостоятельного метода коррекции микрогемодинамических нарушений при дентальной имплантации в условиях ХТИ, поскольку не было выявлено существенных отличий по результатам лазерной доплеровской флоуметрии и гистоморфометрического метода от животных, находящихся в состоянии табачной интоксикации без каких-либо корригирующих воздействий.

7. Временное прекращение табачной интоксикации в совокупности с локальным или сочетанным режимами ТГЧ-облучения позволяет достичь более выраженного улучшения функционального состояния микроциркуляторного русла и трофики тканей в зоне ложа дентального имплантата, чем применение аналогичных протоколов физиотерапии без отмены курения. При сопоставимой картине рентгенологических изменений и темпов остеогенеза в периимплантатной

области, применение сочетанного ТГЧ-облучения на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц обеспечивает наиболее полноценное и долговременное восстановление локального кровотока. Однако возобновление табачной интоксикации в конечном итоге вновь приводит к ухудшению кровоснабжения тканей вокруг дентального имплантата, что указывает на необходимость поддерживающих курсов для достижения стабильных результатов интеграции.

8. Наиболее выраженного эффекта коррекции микроциркуляторных расстройств и оптимизации процесса репаративной регенерации при дентальной имплантации на фоне ХТИ позволяет достичь комплексное применение временного прекращения курения и ТГЧ-облучения в локальном или сочетанном режимах. При этом более стойкий результат восстановления кровоснабжения и роста микрососудов в периимплантатных тканях дает сочетанное ТГЧ-облучение.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для исследования клинической эффективности предложенных протоколов периоперационного ведения при дентальной имплантации предлагается использовать следующие группы пациентов: а) некурящие пациенты, в качестве группы контроля; б) пациенты, страдающие табачной зависимостью с различным стажем и интенсивностью курения, у которых применяются различные протоколы ТГЧ-облучения; в) пациенты с табачной зависимостью, у которых используются различные по продолжительности периоды отмены курения до и после операции, в том числе в сочетании с ТГЧ-терапией. Также необходимо предусмотреть более длительный период наблюдения после дентальной имплантации для оценки отдаленных результатов и изучения оптимальных сроков для проведения поддерживающих курсов физиотерапевтического воздействия терагерцевых частот.
2. Для улучшения условий кровоснабжения тканей в области планируемого оперативного вмешательства и частичной коррекции микроциркуляторных расстройств, обусловленных воздействием табачного дыма, может быть рекомендовано временное прекращение курения на срок 1 неделя до операции и 2 недели после операции. Однако данная мера дает лишь временный эффект, и необходимы дальнейшие клинические исследования для определения оптимального срока отмены курения у пациентов.
3. При невозможности использовать временную отмену курения, рекомендуется применение протокола сочетанного ТГЧ-облучения на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц на область оперативного вмешательства и проекцию мечевидного отростка грудины по 15 минут в каждой локализации, курсом 5 процедур в предоперационном периоде и 5 процедур после операции, ежедневно.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИФА – иммуноферментный анализ

КВЧ – крайне высокие частоты

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

МСИП – молекулярный спектр излучения и поглощения

ТГц – терагерцевая частота

ХТИ – хроническая табачная интоксикация

ЭМИ – электромагнитное излучение

ADMA – асимметричный диметиларгинин

eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

NO – оксид азота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Е.Н. Факторы риска развития рака легкого / Е.Н. Александрова, В.М. Николаев, П.М. Иванов // Якутский медицинский журнал. - 2016. - № 3 (55). - С. 79-83.
2. Аль Табиб, М. М. Диагностика и коррекция оксидативного стресса в ротовой жидкости у табакокурящих лиц молодого возраста с заболеваниями пародонта : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Аль Табиб М. М. – Уфа, 2014. – 24 с.
3. Антипова, О.Н. Коррекция гемореологических нарушений электромагнитными волнами на частотах терагерцевого диапазона оксида азота / О.Н. Антипова // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2006. - № 2 (26). - С. 50-56.
4. Ахметов, С.Е. Частота встречаемости дефектов зубных рядов и их осложнений среди пациентов, страдающих сахарным диабетом II типа/ С.Е. Ахметов, Е.М. Ахметов, Л.В. Шугурова, В.Е. Федоров, Г.П. Качура, Н.Ю. Бухкамер, В.М. Семенюк // Институт стоматологии. – 2020. – №1 (86). – С.55-57.
5. Ашуев, Ж.А. Одномоментная имплантация и ранняя функциональная нагрузка / Ж.А. Ашуев, А.А. Кулаков // Российский стоматологический журнал. - 2007. - № 5. - С. 4-5.
6. Бадалян, А.А. Клинико-психологическое обоснование использования для позиционирования дентальных имплантатов хирургических шаблонов на клиническом примере МАУ «СП№12» / А.А. Бадалян, А.Ф. Чернавский, И.А. Петров, Э.Б. Блинд // Проблемы стоматологии. -2018. - Т.14, № 2. - С. 62-67.
7. Баздырев, Е. Д. Взаимосвязь курения с показателями системного воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. Д. Баздырев, О.М. Поликутина, Н.А. Каличенко,

- Ю. С. Слепынина, Е. Г. Учасова, В. Ю. Павлова, О. Л. Барбараш // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, №3. – С. 264-271.
8. Баланова, Ю.А. Поведенческие факторы риска в российской популяции: результаты обследования по модифицированной методологии STEPS / Ю.А. Баланова, А.В. Капустина, С.А. Шальнова, А.Э. Имаева, Г.А. Муромцева, С.Е. Евстифеева, Н.С. Карамнова, С.А. Максимов, А.Н. Доценко, А.В. Концевая, О.М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2020. – Т.23, №5. – С. 56-66.
9. Бер, М. Устранение осложнений имплантологического лечения / М. Бер, П. Миссика, Ж.-Л. Джованьоли. – Москва, СПб., Киев, Алматы, Вильнюс: Азбука стоматолога, 2007. – 356с.
10. Берсанов, Р.У. Функциональная эффективность современных методов ортопедической реабилитации больных с частичной и полной адентией / Р.У. Берсанов, М.З. Миргазизов, А.А. Ремизова, Д.А. Бронштейн, А.И. Тихонов, Ф.Г. Шумаков, Е.П. Юффа // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2015. – №2 (32). – С.38-42.
11. Бобровницкий, О.И. Обоснование применения метода низкоинтенсивной микроволновой терапии на хирургическом этапе внутрикостной дентальной имплантации : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Бобровницкий О.И. – Москва, 2017. – 21с.
12. Богомолова, Н.В. Комплексное экспериментальное и клиническое исследование эффективности КВЧ-терапии на частотах оксида азота в восстановительном лечении пациентов с переломами костей / Н.В. Богомолова, Р.М. Дулатов, С.И. Киреев, В.Ф. Киричук, А.П. Креницкий // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т.17, №1. – С.107-110.

13. Большакова, П. Н. Особенности инициации табакокурения подростков / П. Н. Большакова, С. Н. Черкасов // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. – 2019. - №1. – С. 58-63.
14. Бондаренко, Н.А. Диагностика актуального состояния пациента как фактора эффективности дентальной имплантации в критериях качества жизни / Н.А. Бондаренко, Т.Н. Бондаренко, Е.Л. Виниченко, Н.Ю. Перова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. - №3-4. –С.508-511.
15. Бондаренко, Н.А. Потребность в имплантации и частота ее применения / Н.А. Бондаренко, Ф.Ф. Лосев, А.Н. Бондаренко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. –№3-4. - С.29-32.
16. Брайловская, Т.В. Динамика плотности альвеолярной костной ткани при проведении костнопластических операций перед дентальной имплантацией / Т.В. Брайловская, Л.С. Дзиковицкая, Р.М. Бедретдинов, З.А. Тангиева, Р.Н. Магомедов // Dental Forum. — 2016. — №1. — С. 33–35.
17. Булкина, Н.В. Современные аспекты терапии гемодинамических нарушений у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом / Н.В. Булкина, А.В. Зеленова, Е.В. Токмакова, Л.В. Башкова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. - №6. – С.1046.
18. Булкина, Н.В. Планирование реконструктивных стоматологических вмешательств при различных функциональных состояниях системы микроциркуляции полости рта: монография /Н.В. Булкина, Л.А. Зюлькина, П.В. Иванов, А.П. Ведяева. – Пенза: Изд-во ПГУ, 2017. –56 с.
19. Булкина, Н.В. Влияние различных способов ортопедической реабилитации на состояние тканей пародонта у пациентов с генерализованным пародонтитом / Н.В. Булкина, Е.В. Турусова,

- А.Ю. Перунов // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – №8(1). – С.42-45.
20. Великанов, В.В. Коррекция изменений линейной скорости кровотока в магистральных артериях экспериментальных животных непрерывным режимом терагерцевого облучения на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц / В.В. Великанов, Т.С. Великанова // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. - 2013. - Т. 3, № 3. - С. 606.
21. Воложин, Г. А. Влияние физико-химических свойств поверхности титановых имплантатов и способов их модификации на показатели остеоинтеграции (Часть I. Основные показатели остеоинтеграции в зависимости от свойств поверхности имплантата) / Г. А. Воложин, А. П. Алехин, А. М. Маркеев, Д.В. Тетюхин, Е.Н. Козлов, М.А. Степанова // *Институт стоматологии*. — 2009.—№3 (44).— С.81—83.
22. Воробьев, А.А. Взгляд на проблему дентальной имплантации в свете современных научных представлений / А.А. Воробьев, В.И. Шемонаев, Д.В. Михальченко, А.С. Величко // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2009. - №2 (22). – С.19-24.
23. Воронина, Л.П. Влияние табакокурения на состояние сосудистого эндотелия, выраженность оксидативного стресса и воспалительной активации у больных с сочетанием бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца / Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина, О.С. Полунина // *Профилактическая медицина*. - 2020. №23(1). – С.100-106.
24. Гаврилов, П.Г. Распространенность адентии у взрослого населения г. Калининграда / П.Г. Гаврилов, А.Д. Гаврилов, Е.М. Ахметов, В.Е. Федоров, С.Е. Ахметов, Г.П. Качура, Л.В. Шугурова,

- Г.Н. Синицына, О.В. Савина, В.М. Семенюк // Институт Стоматологии. - 2018. - № 2. - С. 36-39.
25. Герасимова, Л.П. Применение нанодисперсной формы глюконата кальция при дентальной имплантации у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом /Л.П. Герасимова, Т.С. Чемикосова, Ф.Х. Камилов, Т.Н. Шаймарданов// Клиническая стоматология. – 2018. - №3(87). – С.48-52.
26. Говорун, Н.В. Клиническая оценка немедленной имплантации по сравнению с имплантацией в восстановленную костную ткань лунки удаленного корня зуба в различных ситуациях / Н.В. Говорун, А. Штеренберг // Дентальная имплантология и хирургия. – 2016. - №1(22). – С.16-23.
27. Головачева, Т.В. Эффективность ТГЧ излучения с частотой молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота у больных стенокардией / Т.В. Головачева, С.С. Паршина, Т.Н. Афанасьева, В.Ф. Киричук, А.В. Водолагин, Н.А. Глухова, В.Д. Петрова, Е.С. Водолагина, М.А. Медведева, М.В. Нестерова // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2012. – Т.13, №7. – С. 306-307.
28. Горобец, С.М. Факторы риска развития воспалительных осложнений дентальной имплантации / С.М. Горобец, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.А. Бобкова, Д.Ю. Крючков, О.В. Горобец // Таврический медико-биологический вестник. - 2017. - №2. –С.208-214.
29. Григорьян, А.С. Влияние курения на состояние тканей, прилежащих к дентальным имплантатам, по данным цитоморфометрического исследования / А.С. Григорьян, А.А. Орлов, А.С. Рыбалко // Стоматология. – 2019. - №98(1). – С.21-24.

- 30.Грудянов, А.И. Изменение регионарного кровотока при пародонтите различной степени под влиянием курения сигарет (предварительное сообщение) / А.И. Грудянов, И.В. Кемалария // Пародонтология. - 2010. - №4(57). - С. 12-15.
- 31.Гусева, М.А. Влияние курения на здоровье людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями // В сборнике: Концепции современного образования: вопросы продуктивного взаимодействия наук в рамках технического прогресса. Сборник научных трудов. - Казань, 2020. - С. 318-319.
- 32.Давидян, А.Л. Немедленная имплантация. Опыт применения и сравнительная эффективность /А. Л. Давидян // Пародонтология. – 2006. - №1. – С.62-66.
- 33.Дзалаева, Ф.К. Изучение потребностей населения г. Москвы в ортопедическом лечении и реабилитации пациентов с необходимостью тотальных реставраций зубных рядов / Ф.К. Дзалаева, С.О. Чикунов, А.С. Утюж, М.В. Михайлова, М.К. Будунова // Институт стоматологии. – 2020. - №2. – С.13-15.
- 34.Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии //Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2019. – 209с.
- 35.Дынник, О.Б. Поражение эндотелия и методы коррекции в клинической практике: роль лазерной доплеровской флоуметрии (обзор литературы) / О.Б. Дынник, Н.А. Марунчин, С.Е. Мостовой // Международный эндокринологический журнал. – 2018. – Т.14,№8. – С.783-789.
- 36.Еловикова, Т.М. Характеристика параметров гомеостатических механизмов полости рта у молодых курильщиков табака / Т.М. Еловикова, В.В. Карасева, С.Е. Жолудев, Я.С. Скурихина,

- Т.Д. Мирсаев // Уральский медицинский журнал. - 2020. - № 9 (192). - С. 44-48.
37. Зеленова, А.В. Состояние микроциркуляции у больных быстро прогрессирующим пародонтитом до и после лечения / А.В. Зеленова, Н.В. Булкина, В.Ф. Киричук, Е.С. Оленко, Е.В. Токмакова // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 5. - С. 68.
38. Зеленова, А.В. Эффективность использования электромагнитного облучения терагерцевого диапазона в комплексной терапии больных быстро прогрессирующим пародонтитом / А.В. Зеленова, Н.В. Булкина, Е.С. Оленко, Е.В. Токмакова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т.11, №4. – С. 556-561.
39. Зюлькина Л.А. Стратегия планирования реконструктивных стоматологических вмешательств при различных функциональных состояниях системы микроциркуляции полости рта: дис. ... докт. мед. наук / Зюлькина Л.А. – Саратов, 2018.
40. Иванов, А.Н. Регуляторные эффекты волн терагерцевого диапазона частот / А.Н. Иванов // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2012. – Т.2, №6. – С. 392-399.
41. Иорданишвили, А.К. Адентия в различные возрастные периоды у взрослого человека / А.К. Иорданишвили, В.В. Самсонов, В.В. Лобейко // Medline.ru. — 2013. — Т. 14, №2. — С. 188–192.
42. Исмаилова, Р. Н. Аналитический контроль качества табака и табачных изделий / Р. Н. Исмаилова, О. В. Закирова, С. Ю. Гармонов // Вестник технологического университета. – 2018. – Т. 21, №11. – С. 13-16.
43. Ищенко, П.В. Физиологичность дентальных имплантатов / П.В. Ищенко // Современная стоматология. – 2018. - №5(94). – С.58.

- 44.Калабихина, И.Е. Гендерные аспекты табачной эпидемии в России / И.Е. Калабихина, П.О. Кузнецова // Журнал новой экономической ассоциации. – 2019. - №4(44). – С.143-162.
- 45.Киреев, С.И. Комплексная профилактика венозного тромбоза у травматологических больных / С.И. Киреев, В.Ф. Киричук, Н.В. Богомолова, Р.М. Дулатов, А.П. Креницкий, О.Н. Ямщиков, Д.А. Марков // Вестник ТГУ. - 2010. – Т.15, №5. – С. 1515-1518.
- 46.Киричук, В.Ф. Изменения показателей системной гемодинамики в магистральных сосудах у животных в эксперименте и возможность их коррекции при помощи электромагнитного терагерцевого облучения на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода / В.Ф. Киричук, О.Н. Антипова, В.В. Великанов, Т.С. Великанова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2012. – Т.2, №6. – С.442-445.
- 47.Киричук, В.Ф. Сравнительная эффективность превентивного воздействия волн терагерцевого диапазона частот оксида азота на реологические свойства крови белых крыс в условиях острого стресса / В.Ф. Киричук, О.Н. Антипова, Я.А. Томина, И.В. Смышляева, Е.В. Андронов, А.А. Цымбал, А.П. Креницкий // Биомедицинская радиоэлектроника. - 2011. - № 8. - С. 36-42.
- 48.Киричук, В.Ф. Влияние ТГЧ-излучения на частотах оксида азота на постстрессорные изменения гемодинамики у белых крыс / В.Ф. Киричук, Т.С. Великанова, А.Н. Иванов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т.9, №3. – С. 70-76.
- 49.Киричук, В.Ф. Дисфункция эндотелия / В.Ф. Киричук, П.В. Глыбочко, А.И. Пономарева. - Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та. – 2008. – 129 с.
- 50.Киричук, В.Ф. Влияние терагерцевого излучения на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц на концентрацию нитритов в

- крови при различных видах экспериментального стресса на фоне введения неселективного ингибитора конститутивных изоформ NO-синтаз / В.Ф. Киричук, А.А. Цымбал // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – № 10. – С. 416–419.
51. Киричук, В.Ф. Закономерности и механизмы биологического действия электромагнитных волн терагерцевого диапазона / В.Ф. Киричук, А.А. Цымбал. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2015. – 291 с.
52. Киричук, В.Ф. Способ нормализации активности антиоксидантной системы в эксперименте / Киричук В.Ф., Цымбал А.А.: патент РФ № 2386459 от 29.12.2008.
53. Киричук, В.Ф. Применение терагерцевого излучения на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц для коррекции гемокоагуляционных и фибринолитических расстройств / В.Ф. Киричук, А.А. Цымбал, А.П. Креницкий, А.В. Майбородин // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2009. – № 9. – С. 11–16.
54. Киричук, В.Ф. Коагуляционная активность крови, состояние фибринолиза и терагерцевая терапия в условиях острого экспериментального стресса / В.Ф. Киричук, А.А. Цымбал, О.Н. Антипова, В.Д. Тупикин, А.В. Майбородин, А.П. Креницкий, О.В. Бецкий // Биомедицинская радиоэлектроника. - 2007. - № 11. - С. 46-54.
55. Козлов, В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения / В.И. Козлов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2006. – Т.5, №1. – С. 84-101.
56. Корчажкина, Н.Б. Озоно-, КВЧ-, лазерная терапия и их сочетанное применение с профилактической целью в раннем послеоперационном периоде после дентальной имплантации /

- Н.Б. Корчажкина, С.А. Радзиевский, В.Н. Олесова // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 2002. – № 6. – С. 17–19.
57. Костригина, Е.Д. Влияние табакокурения на ткани пародонта / Е.Д. Костригина, К.И. Тарасенко, Я.С. Шинкина, Е.А. Митряхина, О.С. Банкетова, Т.Ф. Янгулов // Стоматология для всех. - 2020. - № 2 (91). - С. 30-35.
58. Котенко, М.В. Исследование напряжений генерируемых дентальными имплантатами с использованием фотоупругого моделирования / М.В. Котенко, В.В. Раздорский // Международный академический вестник. – 2016. – № 4 (16). – С.23-28.
59. Креницкий, А.П. Разработка и создание приборов медицинского назначения на основе экспериментального исследования эффектов лечебного воздействия электромагнитного излучения КВЧ- и ТГЧ-диапазонов на биологические среды: дис. ... докт. тех. наук / Креницкий А.П. – Саратов, 2016.
60. Кречина, Е.К. Микроциркуляция в тканях десны пародонта / Е.К. Кречина, В.И. Козлов, В.В. Маслова — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 80 с.
61. Куджева, Ф. А. Правовые аспекты, вред и профилактика табакокурения / Ф. А. Куджева, Е. К. Куджева // Аграрное и земельное право. – 2018. - №12(168). – С. 4-9.
62. Кулаков, А.А. Интеграция имплантатов в костную ткань: теоретические аспекты проблемы / А.А. Кулаков, А.С. Григорьян, А.В. Архипов // Стоматология. – 2010. – Т.89, №5. – С.4-8.
63. Кулаков, А.А. Сравнительная оценка состава поверхности, формы дентального имплантата и результатов энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии / А.А. Кулаков, А.С. Каспаров, Д.А. Порфенчук, И.С. Донской // Клиническая стоматология. – 2019. - №1(89). – С. 58-62.

64. Кулаков, А.А. Стабильность имплантатов с ранней функциональной нагрузкой / А.А. Кулаков, А.С. Каспаров, Т.К. Хамраев, Д.А. Порфенчук // Клиническая стоматология. - 2019. - № 2 (90). - С. 50-54.
65. Куликов, С. А. Курение как один из факторов развития бронхиальной астмы / С. А. Куликов, Л. В. Коршунова, Ю. Б. Урясьева // Земский врач. – 2018. - №1. – С. 15-18.
66. Кубанов, И. М. Влияние курения на состояние тканей полости рта. Распространенность курения среди студентов СГМУ / И.М. Кубанов, А.А. Курбанов, К.Б. Хапчаев // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2018. - Т. 8, № 3. - С. 124-125.
67. Куцевляк, В. И. Усовершенствование двухэтапной дентальной имплантации у пациентов с полной адентией челюстей / В. И. Куцевляк, А. В. Курицын // Вестник стоматологии. – 2015. - №2. – С.68-71.
68. Кушубеков, Д. К. Сравнительная характеристика нормальной микрофлоры полости рта у курящих и некурящих студентов / Д. К. Кушубеков // Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. - 2016. - №6. - С. 60-63.
69. Лабис, В.В. Аллерго-тест в качестве доказательства иммунореактивности наноразмерных металлических частиц, полученных с поверхности дентальных имплантатов / В.В. Лабис, Э.А. Базикян, С.В. Сизова, С.В. Хайдуков, И.Г. Козлов // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т.10(19), №3. – С.305-307.
70. Лабис, В.В. Трансмиссионная электронная микроскопия и элементный состав наноразмерных частиц, полученных с поверхности различных систем дентальных имплантатов и реконструктивных металлических сеток / В.В. Лабис, Э.А. Базикян,

- С.В. Сизова, С.В. Хайдуков, И.Г. Козлов // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2018. - №3. – С.3.
- 71.Лазарева, А. Д. Экономический аспект влияния табакокурения на благосостояние граждан России / А. Д. Лазарева // Вестник института мировых цивилизаций. – 2018. – Т. 9, №3(20). – С. 24-27.
- 72.Лепилин, А.В. Соотношение нуждаемости в дентальной имплантации у лиц с наличием и отсутствием ожирения в различных возрастных группах/ А.В. Лепилин, В.А. Карабушин, О.Ю. Волкова, А.Б. Агеев, О.В. Тренкина // Современные проблемы науки и образования. – 2018. - №3. – С.37.
- 73.Лепилин, А.В. Использование стоматологического комплекса КАП «Пародонтолог» для физиотерапии до и после операции дентальной имплантации / А.В. Лепилин, Ю.М. Райгородский, Н.Л. Ерокина, В.А. Булкин, О.В. Прокофьева, Д.А. Смирнов // Медицинский алфавит. - 2010. - Т.1, № 1. - С. 14-17.
- 74.Максимов, Д. М. Консультирование курящего пациента / Д. М. Максимов // Архивъ внутренней медицины. – 2018. - №8 (5). – С. 327 – 332.
- 75.Маланьин, И.В. Целесообразность применения имплантатов DENTIS для немедленной имплантации с одномоментной функциональной нагрузкой / И.В.Маланьин, Е.Г. Дударева // Международный журнал экспериментального образования. - 2015. - № 5-1. - С. 138.
- 76.Маскурова, Ю.В. Клиническое обоснование комплексного применения антиоксидантов и лазерной терапии при лечении заболеваний пародонта / Ю.В. Маскурова, З.В. Лалиева, О.Н. Рисованная, Т.В. Гайворонская // Клиническая стоматология. - 2019. - № 1 (89). - С. 28-30.
- 77.Мельников, Ю.А. Навигационная хирургия в дентальной имплантологии. Доступные хирургические инструменты в

- повседневной работе / Ю.А. Мельников, С.Е. Жолудев // Уральский медицинский журнал. - 2020. - № 9 (192). - С. 39-43.
78. Михайлова, Ю.В. Оценка информированности и потребности населения Ставропольского края в дентальной имплантации / Ю.В. Михайлова, Р.А. Аванесян, С.В. Сирак, А.Б. Ходжаян // Современные проблемы науки и образования. – 2013. - №4. – С.153.
79. Молотков, О.В. Микроциркуляция и функция эндотелия: теоретические основы, принципы диагностики нарушений, значение для клинической практики: научно-методическое пособие / Научно-методическое пособие. Под ред. О.В.Молоткова, О.В.Халепо. – Смоленск, 2015. – 111 с.
80. Москвин, С.В. КВЧ-лазерная терапия / С.В. Москвин, А.А. Хадарцев – М.–Тверь: Издательство «Триада», 2016. – 168 с.
81. Москвин, С.В. Лазерная терапия аппаратами «Матрикс» и «Лазмик» / С.В. Москвин, А.А. Хадарцев. – М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2019. – 280 с.
82. Мусаков, Р.А. Применение антиоксидантов при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Р.А. Мусаков, К.А. Суровцева, Е.П. Грабенко, С.В. Кустодов, М.О. Куртукова, Д.В. Попрыга // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2019. - Т. 9, № 5. - С. 222.
83. Мушеев, И.У. Клиническое обоснование одномоментной нагрузки внутрикостных имплантатов на верхней челюсти / И.У. Мушеев // Проблемы стоматологии. – 2008. - №1. – С.63-69.
84. Набиева, Л. В. Влияние никотиновой интоксикации на течение беременности и исходы родов / Л. В. Набиева, Н. А. Мешкова // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2019. –Т. 1, №1(24). – С. 49-53.

- 85.Новоселова, Е.Н. Борьба с курением как фактор формирования здорового образа жизни / Е.Н. Новоселова // Вестник Московского университета. Серия 18. Социология и политология. - 2019. - Т. 25, № 4. - С. 309-324.
- 86.Олесова, В.Н. Прролиферативная активность культуры мезенхимальных стволовых клеток в присутствии титановых и керамических дентальных имплантатов / В.Н. Олесова, А.С. Иванов, Р.С. Заславский, К.В. Шматов, Е.Е. Олесов // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2019. - №1-2(43-44). – С. 4-9.
- 87.Олесова, В.Н. Динамика остеоинтеграции конструкционных материалов дентальных имплантатов, по данным электронномикроскопической оценки и элементного анализа состава костной ткани / В.Н. Олесова, Р.Г. Хафизов, К.В. Шматов, А.С. Иванов, Д.В. Мартынов // Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т.22, №4. – С. 172-175.
- 88.Панахов, Н.А. Иммунологические маркеры остеоинтеграции дентальных имплантатов / Н.А. Панахов, Т.Г. Махмудов, Р.А. Гусейнли // Пародонтология. – 2017. – Т.22, №4(85). – С.56-59.
- 89.Параскевич, В.Л. Дентальная имплантология: основы теории и практики / В.Л. Параскевич // Минск: Юнипресс. — 2002. — 368 с.
- 90.Параскевич, В.Л. Дентальная имплантология /В.Л. Параскевич // 3-е издание. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 400с.
- 91.Парфенова, С.В. Влияние комбинированного лазерного и КВЧ-облучения на коррекцию микроциркуляторных нарушений при воспалительных заболеваниях пародонта / С.В. Парфенова, Н.В. Булкина, Ю.А. Кобзева, А.К. Парфенов, И.С. Клиnger // Наука и инновации в медицине. – 2018. - №2 (10). – С. 69-72.

92. Паршина, С.С. Терагерцевая терапия на частотах молекулярного спектра оксида азота: итоги и перспективы клинического исследования / С.С. Паршина, Т.Н. Афанасьева, А.В. Водолагин, В.Д. Петрова, В.Ю. Ушаков, Т.И. Капланова, М.В. Потапова, З.Г. Рамазанова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2019. - Т. 15, № 3. - С. 800 - 806.
93. Паршина, С.С. Сравнительная характеристика эффективности различных режимов терагерцевой терапии у больных стенокардией / С.С. Паршина, Т.Н. Афанасьева, Т.В. Головачева, А.В. Водолагин, М.В. Потапова, Н.А. Глухова, В.Р. Гриценгер, Е.С. Водолагина, В.Д. Петрова, Т.М. Ушакова, Т.И. Капланова, О.Ф. Федорова // Биомедицинская радиоэлектроника. - 2011. - № 11. - С.11-17.
94. Паршина, С.С. Терагерцевая терапия на частотах оксида азота у пациентов с различной чувствительностью / Паршина С.С., Т.Н. Афанасьева, В.Д. Петрова, А.В. Водолагин, Т.И. Капланова, М.В. Потапова // В сборнике: Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. Материалы Международной конференции. Под редакцией Е.Л. Глориозова. - 2017. - С. 181-185.
95. Паршина, С.С. Терагерцевая терапия на частотах молекулярного спектра кислорода – новый перспективный метод лечения в кардиологии / С.С. Паршина, О.А. Стрельникова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Т.3, №6. – С.955.
96. Попова, Н. В. Компоненты газовой фазы табачного дыма. Монооксид углерода / Н. В. Попова, Т. А. Пережогина // Современная наука: тенденции развития. – 2017. - №17. – С. 108-113.
97. Попруженко, Т.В. Управляемые факторы канцерогенеза в области головы и шеи /Т.В. Попруженко, Т.Н. Терехова // Современная стоматология. – 2020. - №2(79). – С.8-17.

- 98.Поройский, С.В. К вопросу об остеоинтеграции дентальных имплантатов и способах ее стимуляции /С. В. Поройский, Д. В. Михальченко, Е. Н. Ярыгина, С. Н. Хвостов, А. В. Жидовинов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. - №3(55). – С.6-9.
- 99.Порошин, А.В. Влияние ТЭС-терапии на остеоинтеграцию дентального имплантата в эксперименте / А.В. Порошин, В.П. Лебедев, В.Ф. Михальченко, Д.В. Михальченко // Фундаментальные исследования. – 2013. - №9-6. – С.1129-1133.
100. Радкевич, Н. В. Подверженность табачному дыму женщин и детей / Н. В. Радкевич, В. Ф. Левшин, Н. И. Слепченко // сб. мат-лов конф. Евразийский форум «Здоровье или табак». — 2012. — С. 17.
101. Рубникович, С.П. Современные методы планирования и протезирования несъемными конструкциями с опорой на дентальные имплантаты / С.П. Рубникович, Ф.А. Горбачев // Стоматолог. Минск. - 2020. - № 1 (36). - С. 8-17.
102. Рубникович, С.П. Эффект низкочастотного ультразвука на остеоинтеграцию дентальных имплантатов / С.П. Рубникович, И.С. Хомич// Медицинский журнал. – 2018. - №4(66). – С.121-127.
103. Самородская, И. В. «Парадокс» факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Фокус на курение / И. В. Самородская, Е. Д. Баздырев, О. Л. Барбараш // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, №1. – С. 90-99.
104. Силин, А. В. Современный взгляд на стоматологический статус курильщиков с точки зрения профилактической медицины / А. В. Силин, А. С. Нехорошев, Н. Б. Данилова, Е. И. Морозова, Е. Ю. Лубская // Профилактическая и клиническая медицина. – 2018. - №1 (66). – С. 5-10.

105. Симоненко, А.А. Исследование качества зубного имплантационного протезирования, качества жизни и удовлетворенности пациентов своими протезами (обзор) / А.А. Симоненко, В.Н. Трезубов, Р.А. Розов, Л.Я. Кусевицкий // Институт стоматологии. – 2019. - №2(83). – С.87-89.
106. Сеницына, А.В. Результаты эпидемиологического стоматологического обследования населения Кировской области в возрастной группе 65 лет и старше / А.В. Сеницына, Н.Е. Кушкова, С.Н. Громова // Вятский медицинский вестник. – 2018. - №3(59). – С.90-95.
107. Сирак, С.В. Влияние степени шероховатости поверхности внутрикостной части винтовых дентальных имплантатов на сроки остеоинтеграции (экспериментально-морфологическое исследование) / С.В. Сирак, М.Г. Перикова // Актуальные вопросы современной стоматологии: материалы научно-практической конференции, посвященной 80 годовщине со дня рождения А.Г. Шаргородского. – Смоленск, 2010. – С. 78–79.
108. Сирак, С.В. Остеоинтеграция дентальных имплантатов с различным профилем поверхности / С.В. Сирак, М.Г. Перикова, Л.А. Григорьянц, М.М. Гарунов, Д.В. Михальченко // Стоматолог. Минск. – 2019. – №2(33). – С.56-59.
109. Солдатова, Ю. О. Разработка алгоритмов диагностики и профилактики здоровья полости рта у табакозависимых лиц : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Солдатова Ю. О. – Уфа, 2016. – 23 с.
110. Сухоруков, М. А. Взаимосвязь курения и патологии полости рта и зубо-челюстной системы в восточном Казахстане / М. А. Сухоруков, Ж. Д. Брыжахина // Наука и Здравоохранение. – 2015. - № 3. – С. 80-88.

111. Сычева, Ю.А. Роль нарушения региональной микроциркуляции и метаболических нарушений в патогенезе гипертонической болезни и воспалительных заболеваний пародонта / Ю.А. Сычева, И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова, Л.Г. Григорьева, Т.Н. Чудинова // Пародонтология. – 2014. – Т.19, №2. – С. 32-35.
112. Титова, О. Н. Пассивное курение и болезни органов дыхания / О. Н. Титова, В. Д. Куликов, О. А. Суховская // Медицинский альянс. – 2016. - №3. – С. 73-77.
113. Фомина, А.В. Применение ТГЧ-терапии NO в комплексном лечении послеоперационных радикулопатий поясничной локализации / А.В. Фомина, И.И. Абляев, И.П. Любицкий, И.О. Бугаева, И.И. Шоломов, Е.А Салина // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 7, № 4. - С. 884-887.
114. Хабиев, К.Н. Одномоментная имплантация и немедленная нагрузка /К.Н. Хабиев // Медицинский алфавит. – 2012. – Т.1, №1. – С.24-25.
115. Хобкек, Д.А. Руководство по дентальной имплантологии / Д.А. Хобкек, Р.М. Уотсон, Л. Сизн // Москва: МЕДпрессинформ, 2007. – 224 с.
116. Цициашвили, А.М. Оценка качества жизни пациентов на этапах лечения с применением дентальных имплантатов в условиях ограниченного объема альвеолярной кости / А.М. Цициашвили, К.Г. Гуревич, А.М. Панин // Институт стоматологии. – 2019. - №4(85). – С. 26-29.
117. Цымбал, А.А. Влияние электромагнитного излучения терагерцевого диапазона на частотах оксида азота на показатели газового и электролитного состава крови при стрессе / А.А. Цымбал, В.Ф. Киричук, Е.В. Андронов, О.Н. Антипова, И.В. Смышляева //

- Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2012. – Т.14, №12. – С. 385-386.
118. Чжан, Лэй, Гринин В.М., Царев В.Н. Влияние фактора курения на гигиенические и клинические показатели стоматологического здоровья / Лэй Чжан, В.М. Гринин, В.Н. Царев // Dental Forum. – 2012. - №4. – С. 45-46.
119. Шашмурина, В.Р. Механизмы адаптации пациентов к протезам с опорой на имплантаты при полном отсутствии зубов на нижней челюсти : дис. ...докт. мед.наук / Шашмурина В.Р. – М., 2008.– 256с.
120. Albrektsson, T. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man / T. Albrektsson, P.I. Branemark, H.A. Hansson, J. Lindström // Acta Orthop Scand. – 1981. – Vol.52(2). – P.155-70.
121. Albrektsson, T. Biological aspects of implant dentistry: Osseointegration / T. Albrektsson, C. Hansson, L. Sennerby // Periodontology. – 1994. – Vol.2. – P.5873.
122. Al Deeb, M. Clinical peri-implant health and biological bone marker levels in tobacco users treated with photodynamic therapy / M. Al Deeb, S. Alresayes, S. A Mokeem, A.M. Alhenaki, A. AlHelal, F. Vohra, T. Abduljabbar // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2020. – V.31. - 101821.
123. Alexandridi, F. Smoking cessation and response to periodontal treatment / F. Alexandridi, S. Tsantila, E. Pepelassi // Australian dental journal. - 2018. – Vol.63(2). – P. 140–149.
124. Altintas, N.Y. Immediate implant placement in fresh sockets versus implant placement in healed bone for full-arch fixed prostheses with conventional loading / N.Y. Altintas, F. Taskesen, B. Bagis, E. Baltacioglu, B. Cezairli, F.C. Senel // Int J Oral Maxillofac Surg. – 2016. – Vol.45(2). – P.226-231.

125. AlQahtani, M. A. Clinical peri-implant parameters and inflammatory cytokine profile among smokers of cigarette, e-cigarette, and waterpipe / M. A. AlQahtani, A. S. Alayad, A. Alshihri, F. Correa, Z. Akram // *Clinical implant dentistry and related research*. - 2018. – Vol.20(6). – P. 1016–1021.
126. Al-Zyoud, W. Salivary Microbiome and Cigarette Smoking: A First of Its Kind Investigation in Jordan /W. Al-Zyoud, R. Hajjo, A. Abu-Siniyeh, S. Hajjaj // *Int J Environ Res Public Health*. – 2019. – Vol.17(1). – E.256.
127. Ambrose, J. A. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease. An Update / J. A. Ambrose, R. S. Barua // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43, № 10. – 1731- 1737.
128. Anitua, E. Effects of calcium-modified titanium implant surfaces on platelet activation, clot formation, and osseointegration / E. Anitua, R. Prado, G. Orive, R. Tejero // *J Biomed Mater Res A*. – 2015. – Vol.103(3). – P.969-980.
129. Arora, A. Comparative evaluation of effect of smoking on survival of dental implant/ A. Arora, M.M. Reddy, S. Mhatre, A. Bajaj, P.V. Gopinath, P. Arvind // *J Int Oral Health*. – 2017. – Vol. 9. – P. 24–27.
130. Avino, P. Second-hand aerosol from tobacco and electronic cigarettes: Evaluation of the smoker emission rates and doses and lung cancer risk of passive smokers and vapers / P. Avino, M. Scungio, L. Stabile, G. Cortellessa, G. Buonanno, M. Manigrasso // *Sci Total Environ*. - 2018. – Vol.642. – P.137-147.
131. Bain, C.A. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking / C.A. Bain, P.K. Moy // *Int J Oral Maxillofac Implants*. - 1993. – Vol.8. – P.609-615.

132. Bain, C.A. The influence of smoking on bone quality and implant failure / C.A. Bain, P.K. Moy // *Int J Oral Maxillofac Implants.* - 1994. – Vol.9. – P.123.
133. Bain, C.A. Smoking and implant failure—Benefits of a smoking cessation protocol / C. A. Bain // *Int J Oral Maxillofac Implants.* - 1996. – Vol. 11. – P.756–759.
134. Balaji, S. M. Tobacco smoking and surgical healing of oral tissues: a review / S. M. Balaji // *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research .* - 2008. – Vol.19(4). – P.344–348.
135. Banks, E. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study / E. Banks, G. Joshy, R. J. Korda, B. Stavreski, K. Soga, S. Egger, C. Day, N. E. Clarke, S. Lewington, A. D. Lopez // *BMC Medicine.* – 2019. – Vol.17. – P. 128.
136. Barua, R. S. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure / R. S. Barua, J. A. Ambrose // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2013. – Vol. 33, №7. – P. 1460 – 1467.
137. Barua, R. S. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation / R. S. Barua, J. A. Ambrose, L. J. Eales-Reynolds, M. C. DeVoe, J. G. Zervas, D. C. Saha // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 1905–1910.
138. Baschong, W. Surface-induced modulation of human mesenchymal progenitor cells. An in vitro model for early implant integration / W. Baschong, C. Jaquier, I. Martin, T.J. Lambrecht // *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* – 2007. – Vol. 117(9). – P.906-910.
139. Bassetti, R. G. Soft tissue augmentation around osseointegrated and uncovered dental implants: a systematic review / R. G. Bassetti, A. Stähli,

- M. A. Bassetti, A. Sculean // *Clinical oral investigations*. - 2017. – Vol. 21(1). – P. 53–70.
140. Branemark, P.I. Osseointegration and its experimental background / P.I. Branemark // *J Prosthet Dent*. – 1983. – Vol.50(3). – P.399-410.
141. Branemark, P.I. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies / P.I. Branemark, R. Adell, U. Breine, B. O. Hansson, J. Lindstrom, A. Ohlsson // *Scand J Plast Reconstr Surg*. - 1969. - Vol.3(2). -P.81-100.
142. Brennan, M. Patient satisfaction and oral health-related quality of life outcomes of implant overdentures and fixed complete dentures / M. Brennan, F. Houston, M. O'Sullivan, B. O'Connell // *The International journal of oral & maxillofacial implants*. – 2010. – Vol.25(4). – P.791–800.
143. Burkhardt, M. A. Synergistic interactions of blood-borne immune cells, fibroblasts and extracellular matrix drive repair in an in vitro peri-implant wound healing model / M. A. Burkhardt, J. Waser, V. Milleret, I. Gerber, M. Y. Emmert, J. Foolen, S. P. Hoerstrup, F. Schlottig, V. Vogel // *Scientific reports*. - 2016. – Vol.6. – P.21071.
144. Buser, D. Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions / D. Buser, L. Sennerby, H. De Bruyn // *Periodontol 2000*. – 2017. – Vol.73(1). – P.7 - 21.
145. Cakarer, S. Investigation of the risk factors associated with the survival rate of dental implants/ S. Cakarer, F. Selvi, T. Can, I. Kirli, A. Palancioglu, B. Keskin, M. Yaltirik, C. Keskin // *Implant Dent*. - 2014. – Vol. 23(3). – P.328-33.
146. Canellas, J.V.D.S. Which is the best choice after tooth extraction, immediate implant placement or delayed placement with alveolar ridge preservation? A systematic review and meta-analysis / J.V.D.S. Canellas,

- P.J.D. Medeiros, C.M.D.S. Figueredo, R.G. Fischer, F.G. Ritto // *J Craniomaxillofac Surg.* – 2019. – Vol.47(11). – P.1793-1802.
147. Casado, P.L. Smoking as a Risk Factor for the Development of Periimplant Diseases /P.L. Casado, T. Aguiar, M.P. Fernandes Pinheiro, A. Machado, A. da Rosa Pinheiro // *Implant Dent.* – 2019. – Vol. 28(2). – P.120-124.
148. César-Neto, J. B. The influence of cigarette smoke inhalation and its cessation on the tooth-supporting alveolar bone: a histometric study in rats / J. B. César-Neto, B. B. Benatti, E. A. Sallum, M. Z. Casati, F. H. Nociti, Jr// *Journal of periodontal research.* – 2006. – Vol. 41(2). – P. 118–123.
149. César-Neto, J. B. Bone density around titanium implants may benefit from smoking cessation: a histologic study in rats / J. B. César-Neto, B. B. Benatti, E. A. Sallum, F. H. Nociti, Jr // *The International journal of oral & maxillofacial implants.* – 2005. – Vol. 20(5). – P. 713–719.
150. Chrcanovic, B.R. Smoking and dental implants: A systematic review and meta-analysis / B.R. Chrcanovic, T. Albrektsson, A. Wennerberg // *Journal of Dentistry.* – 2015. –Vol. 43(5). – P.487-98.
151. Clementini, M. Systemic risk factors for peri-implant bone loss: a systematic review and meta-analysis / M. Clementini, P.H.O. Rossetti, D. Penarrocha, C. Micarelli, W.C. Bonachela, L. Canullo // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2014. – Vol. 43. – P. 323–334.
152. Cicciu, M. Bioactive titanium surfaces: interactions of eukaryotic and prokaryotic cells of nano devices applied to dental practice / M. Cicciu, L. Fiorillo, A.S. Herford, S. Crimi, A. Bianchi, C. D`Amico, L. Laino, G. Cervino // *Biomedicines.* – 2019. – Vol.7 (1). – P. 1-13.
153. Davies J.E. In vitro modeling of the bone/implant interface. // *Anat Rec.* – 1996. – Vol. 245. – P.426-445.

154. Davies, J.E. Mechanisms of endosseous integration / J.E. Davies // *Int. J. Prosthodont.* – 1998. – Vol.11. – P.391-401.
155. Davies, J.E. Understanding peri-implant endosseous healing / J.E. Davies// *J Dent Educ.* – 2003. – Vol.67(8). – P.932-949.
156. Deluca, S. The effect of smoking on osseointegrated dental implants.Part I: Implant survival / S. Deluca, E. Habsha, G.A. Zarb // *The International Journal of Prosthodontics.* – 2006. – Vol. 19. – P. 491-498.
157. DiGiacomo, S.I. Environmental Tobacco Smoke and Cardiovascular Disease / S.I. DiGiacomo, M.A. Jazayeri, R.S. Barua, J.A. Ambrose // *Int J Environ Res Public Health.* - 2018. – Vol.16(1). – P.96.
158. Dikalov, S. Tobacco smoking induces cardiovascular mitochondrial oxidative stress, promotes endothelial dysfunction, and enhances hypertension / S. Dikalov, H. Itani, B. Richmond, A. Vergeade, S. Rahman, O. Boutaud, T. Blackwell, P.P. Massion, D.G. Harrison, A. Dikalova // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology.* – 2019. - Vol. 316(3). - P.639–646.
159. El-Mahdy, M. A. Chronic cigarette smoke exposure triggers a vicious cycle of leukocyte and endothelial-mediated oxidant stress that results in vascular dysfunction / M. A. El-Mahdy, T. M. Abdelghany, C. Hemann, M. G. Ewees, E. M. Mahgoup, M. S. Eid, M. T. Shalaan, Y. A. Alzarie, J. L. Zweier // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology.* – 2020. – Vol.319(1). – P.51–65.
160. Feller, L. Cellular responses evoked by different surface characteristics of intraosseous titanium implants / L. Feller, Y. Jadwat, R. A. Khammissa, R. Meyerov, I. Schechter, J. Lemmer // *Biomed Res Int.* – 2015. – Vol.2015. - 171945.
161. French, D. Retrospective cohort study of 4,591 dental implants: Analysis of risk indicators for bone loss and prevalence of peri-implant

- mucositis and peri-implantitis / D. French, H. M. Grandin, R. Ofec // Journal of periodontology. - 2019. – Vol.90(7). - P. 691–700.
162. Golbidi, S. Smoking and Endothelial Dysfunction / S. Golbidi, L. Edvinsson, I. Laher // Current vascular pharmacology. – 2020. – Vol. 18(1). – P. 1–11.
163. Gruber, R. Platelets stimulate proliferation of bone cells: involvement of platelet-derived growth factor, microparticles and membranes / R. Gruber, F. Varga, M. B. Fischer // Clin Oral Implants Res. – 2002. - Vol.13(5). – P.529-535.
164. Guarino, F. Endothelial activation and injury by cigarette smoke exposure / F. Guarino, G. Cantarella, M. Caruso, C. Russo, S. Mancuso, G. Arcidiacono, R.R. Cacciola, R. Bernardini, R. Polosa // Journal of biological regulators and homeostatic agents. – 2011. – Vol. 25(2). – P. 259–268.
165. Guo, X. Effect of cigarette smoking on nitric oxide, structural, and mechanical properties of mouse arteries / X. Guo, M. J. Oldham, M. T. Kleinman, R. F. Phalen, G. S. Kassab // American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. – 2006. – Vol.291(5). – P.2354–2361.
166. Gupta, A. Nicotine, the Predictor of Success or Failure of Dental Implants: A Retrospective Study / A. Gupta, S. Rathee, T. Suman, M. Ahire, S. Madhav, M.S. Chauhan // Contemp Clin Dent. – 2018. – Vol. 9(4). – P.597-600.
167. Hanioka, T. Smoking and periodontal microorganisms / T. Hanioka, M. Morita, T. Yamamoto, K. Inagaki, P. L. Wang, H. Ito, T. Morozumi, T. Takeshita, N. Suzuki, H. Shigeishi, M. Sugiyama, K. Ohta, T. Nagao, N. Hanada, M. Ojima, H. Ogawa // The Japanese dental science review. – 2019. – Vol.55(1). – P. 88–94.

168. Hanioka, T. Oxygen sufficiency in the gingiva of smokers and non-smokers with periodontal disease / T. Hanioka, M. Tanaka, M. Ojima, K. Takaya, Y. Matsumori, S. Shizukuishi // *Journal of periodontology*. – 2000. – Vol.71(12). – P.1846–1851.
169. Heuberer, S. Dental implants are a viable alternative for compensating oligodontia in adolescents / S. Heuberer, G. Dvorak, C. Mayer, G. Watzek, W. Zechner // *Clin Oral Implants Res*. – 2015. – Vol.26(4). – P.22-27.
170. Hom, S. Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations / S. Hom, L. Chen, T. Wang, B. Ghebrehiwet, W. Yin, D. A. Rubenstein // *Platelets*. – 2016. – Vol. 27, №7. – P. 694 – 702.
171. Huang, C. Smoking and microbiome in oral, airway, gut and some systemic diseases / C. Huang, G. Shi // *Journal of translational medicine*. – 2019. – Vol.17(1). – P. 225.
172. Huo, S. C. Approaches to promoting bone marrow mesenchymal stem cell osteogenesis on orthopedic implant surface/ S. C. Huo, B. Yue // *World journal of stem cells*. – 2020. – Vol.12(7). –P. 545–561.
173. Irandoust S. The interplay between bone healing and remodeling around dental implants / S. Irandoust, S. Müftü // *Sci Rep*. – 2020. – Vol.10(1). – P.4335.
174. Jackson, A. Recent findings in the pharmacology of inhaled nicotine: Preclinical and clinical in vivo studies / A. Jackson, B. Grobman, S. Krishnan-Sarin // *Neuropharmacology*. - 2020. – Vol.176. - 108218.
175. Javed, F. Influence of involuntary cigarette smoke inhalation on osseointegration: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies / F. Javed, S. V. Kellesarian, T. Abduljabbar, A.T. Abduljabbar,

- Z. Akram, F. Vohra, I. Rahman, G. E. Romanos // *International journal of oral and maxillofacial surgery*. – 2018. – Vol. 47(6). – P. 764–772.
176. Jiang, D. J. Involvement of DDAH/ADMA/NOS pathway in nicotine-induced endothelial dysfunction / D. J. Jiang, S. J. Jia, J. Yan, Z. Zhou, Q. Yuan, Y. J. Li // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2006. – Vol.349(2). – P. 683–693.
177. Jiang, Y. The Impact of Smoking on Subgingival Microflora: From Periodontal Health to Disease /Y. Jiang, X. Zhou, L. Cheng, M. Li // *Front Microbiol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 66.
178. Jonker, B. P. The clinical value of membranes in bone augmentation procedures in oral implantology: A systematic review of randomised controlled trials / B. P. Jonker, M. W. Roeloffs, E. B. Wolvius, J. Pijpe // *European journal of oral implantology*. – 2016. – Vol. 9(4). – P. 335–365.
179. Kakar, A. Immediate Implant Placement in Infected Sockets: A Consecutive Cohort Study / A. Kakar, K. Kakar, M.D. Leventis, G. Jain // *J Lasers Med Sci*. – 2020. – Vol.11(2). – P.167-173.
180. Karaca, I.R. Is Low-level laser therapy and gaseous ozone application effective on osseointegration of immediately loaded implants? / I.R. Karaca, G. Ergun, D.N. Ozturk // *Niger J Clin Pract*. - 2018. – Vol.21(6). – P.703-710.
181. Karatas, O. Histological evaluation of peri-implant mucosal and gingival tissues in peri-implantitis, peri-implant mucositis and periodontitis patients: a cross-sectional clinical study / O. Karatas, H. Balci Yuce, M. M. Taskan, F. Gevrek, E. Lafci, H. Kasap // *Acta odontologica Scandinavica*. – 2020. – Vol. 78(4). – P. 241–249.
182. Karim, Z.A. Third-hand Smoke: Impact on Hemostasis and Thrombogenesis / Z.A. Karim, F. Z. Alshbool, H. P. Vemana, N. Adhami,

- S. Dhall, E. V. Espinosa, M. Martins-Green, F. T. Khasawneh // *J Cardiovasc Pharmacol.* - 2015. – Vol.66(2). – P.177-182.
183. Keenan, J.R. The impact of smoking on failure rates, postoperative infection and marginal bone loss of dental implants / J.R. Keenan, A. Veitz-Keenan // *Evidence-Based Dentistry.* – 2016. – Vol. 17(1). – P.4-5.
184. Khoramdad, M. Association between passive smoking and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis / M. Khoramdad, A. Vahedian-Azimi, L. Karimi, F. Rahimi-Bashar, H. Amini, A. Sahebkar // *IUBMB Life.* – 2019. – P. 1-10.
185. Kim, H.S. Implant survival and patient satisfaction in completely edentulous patients with immediate placement of implants: a retrospective study / H.S. Kim, H.A. Cho, Y.Y. Kim, H. Shin // *BMC Oral Health.* – 2018. – Vol.18(1). – P.219.
186. Kim, K. H. Secondhand smoke exposure and osteoporosis in never-smoking postmenopausal women: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey / K. H. Kim, C. M. Lee, S. M. Park, B. Cho, Y. Chang, S. G. Park, K. Lee // *Osteoporosis International.* – 2013. – Vol. 24, №2. – P. 523 – 532.
187. Kirichuk, V. F. Hemodynamic Changes Caused by Exposure of Animals with Acute Immobilization Stress to Continuous Terahertz Radiation /V. F. Kirichuk, V. V. Velikanov, T. S. Velikanova, O. N. Antipova, E. V. Andronov, A. N. Ivanov, S. S. Parshina, N. E. Babichenko, T. S. Kiriya, E. V. Ponukalina, I. V. Smyshlyaeva, L. K. Tokaeva, A. A. Tsymbal // *American Journal of Bioscience and Bioengineering.* – 2013. - Vol.1, №1. - P. 17-23.
188. Kissa, J. Augmentation of keratinized gingiva around dental implants / J. Kissa, W. El Kholti, Y. Laalou, M. El Farouki // *Journal of*

- stomatology, oral and maxillofacial surgery. – 2017. – Vol. 118(3). – P. 156–160.
189. Kumar, M. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review / M. Kumar, R. Nanavati, T. G. Modi, C. Dobariya // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. – 2016. – Vol. 12. – P. 458 – 463.
190. Lambert, P. M. The influence of smoking on 3-year clinical success of osseointegrated dental implants / P. M. Lambert, H. F. Morris, S. Ochi // *Annals of periodontology*. – 2000. – Vol. 5(1). –P. 79–89.
191. Lanza, G. A. Effect of smoking on endothelium-independent vasodilatation / G. A. Lanza, F. R. Spera, A. Villano, G. Russo, A. Di Franco, P. Lamendola, F. Crea // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 240(2). – P. 330–332.
192. Levin, L. Cigarette smoking and the alveolar bone around teeth and dental implants /L. Levin, O. Kessler-Baruch // *The New York state dental journal*. – 2013. – Vol. 79(5). – P. 53–59.
193. Liang, D. Effects of nicotine on the metabolism and gene expression profile of Sprague-Dawley rat primary osteoblasts / D. Liang, K. Wang, Z. Tang, R. Liu, F. Zeng, M. Q. Cheng, Wu H. Lian // *Molecular Medicine Reports*. - 2018. – Vol. 17(6). – P.8269-8281.
194. Lombardi, T. Factors Influencing Early Marginal Bone Loss around Dental Implants Positioned Subcrestally: A Multicenter Prospective Clinical Study / T. Lombardi, F. Berton, S. Salgarello, E. Barbalonga, A. Rapani, F. Piovesana, C. Gregorio, G. Barbati, R. Di Lenarda, C. Stacchi // *J Clin Med*. - 2019. – Vol.8(8). – P.1168.
195. Lu, Q. Rounds S. Effects of cigarette smoke on pulmonary endothelial cells / Q. Lu, E. Gottlieb, S. Rounds // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. - 2018. – Vol.314(5). – P.743-756.

196. Luepker, R.V. Smoking and passive smoking / R. V. Luepker // Cardiovascular Innovations and Applications. – 2016. – Vol. 1, №4. – P. 391-398.
197. Luetragoon, T. Interaction among smoking status, single nucleotide polymorphisms and markers of systemic inflammation in healthy individuals / T. Luetragoon, L. E. Rutqvist, O. Tangvarasittichai, B. A. Andersson, S. Lofgren, K. Usuwanthim K., N. L. Lewin // Immunology. – 2018. –Vol. 154 (1). – P. 98-103.
198. Maas, R. Asymmetric dimethylarginine, smoking, and risk of coronary heart disease in apparently healthy men: prospective analysis from the population-based Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg study and experimental data / R. Maas, F. Schulze, J. Baumert, H. Löwel, K. Hamraz, E. Schwedhelm, W. Koenig, R. H. Böger // Clinical chemistry. – 2007. – Vol. 53(4). – P. 693–701.
199. Massotti, F.P. Histomorphometric assessment of the influence of low-level laser therapy on peri-implant tissue healing in the rabbit mandible / F. P. Massotti, F. V. Gomes, L. Mayer, M. G. de Oliveira, C. E. Baraldi, D. Ponzoni // Photomed Laser Surg. – 2015. – Vol.33. – P.123–128.
200. Masuda, T. Cell and matrix reactions at titanium implants in surgically prepared rat tibiae / T. Masuda, G.E. Salvi, S. Offenbacher, D.A. Felton, L.F. Cooper // Int J Oral Maxillofac Implants. – 1997. – Vol.12(4). – P.472-485.
201. Matys, J. Photobiomodulation by a 635nm diode laser on peri-implant bone: Primary and secondary stability and bone density analysis-a randomized clinical trial / J. Matys, K. Świder, K. Grzech-Leśniak, M. Dominiak, U. Romeo // Biomed Res Int. – 2019. - 2019: P.1–8.

202. Mayer, L. Peri-implant osseointegration after low-level laser therapy: Micro-computed tomography and resonance frequency analysis in an animal model / L. Mayer, F. V. Gomes, M. G. de Oliveira, J. F. de Moraes, L. Carlsson // *Lasers Med Sci.* – 2016. – Vol. 31. – P.1789–1795.
203. Melilli, D. Tooth-implant connection in removable denture / D. Melilli, G. Davì, P. Messina, G.A. Scardina // *Minerva Stomatol.* – 2017. – Vol.66(1). – P.35-42.
204. Meloni, S.M. Horizontal ridge augmentation using GBR with a native collagen membrane and 1:1 ratio of particulate xenograft and autologous bone: A 3-year after final loading prospective clinical study / S.M. Meloni, S.A. Jovanovic, I. Urban, E. Baldoni, M. Pisano, M. Tallarico // *Clin Implant Dent Relat Res.* – 2019. – Vol.21(4). – P.669-677.
205. Meyer, U. Ultrastructural characterization of the implant/bone interface of immediately loaded dental implants / U. Meyer, U. Joos, J. Mythili, et al. // *Biomaterials.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1959—1967.
206. Montero, J. Changes in oral health-related quality of life after three different strategies of implant therapy: a clinical trial / J. Montero, J. Dolz, F. J. Silvestre, J. Flores, A. Dib, C. Gómez-Polo // *Odontology.* – 2019. – Vol. 107(3). – P. 383–392.
207. Mumcu, E. Effect of Smoking and Locations of Dental Implants on Peri-Implant Parameters: 3-Year Follow-Up / E. Mumcu, S.Ç. Dayan // *Med Sci Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P.6104–6109.
208. Naseri, R. Levels of smoking and dental implants failure: A systematic review and meta-analysis / R. Naseri, J. Yaghini, A. Feizi // *J Clin Periodontol.* – 2020. – Vol. 47 (4). – P. 518-528.
209. Omar, O. Integrin and chemokine receptor gene expression in implant-adherent cells during early osseointegration / O. Omar,

- M. Lennerås, S. Svensson, F. Suska, L. Emanuelsson, J. Hall, U. Nannmark, P. Thomsen // *J Mater Sci Mater Med.* – 2010. – Vol.21(3). – P.969-980.
210. Oprea, W.E. Effect of platelet releasate on bone cell migration and recruitment in vitro / W.E. Oprea, J.M. Karp, M.M. Hosseini, J.E. Davies // *The journal of craniofacial surgery.* – 2003. – Vol.14. -№3. – P.292-300.
211. Palacios-Garzón, N. Bone Loss in Implants Placed at Subcrestal and Crestal Level: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. Palacios-Garzón, E. Velasco-Ortega, J. López-López // *Materials (Basel).* – 2019. – Vol.12(1). – P. 154.
212. Park, J.Y. Platelet interactions with titanium: modulation of platelet activity by surface topography / J.Y. Park, C.H. Gemmell, J.E. Davies // *Biomaterials.* – 2001. - Vol. 22. – P.2671–2682.
213. Peleg, M. Healing in smokers versus nonsmokers: survival rates for sinus floor augmentation with simultaneous implant placement /M. Peleg, A.K. Garg, Z. Mazor // *Int J Oral Maxillofac Implants.* – 2006. – Vol. 21(4). – P. 551-9.
214. Pellegrini, G. Novel surfaces and osseointegration in implant dentistry / G. Pellegrini, L. Francetti, B. Barbaro, M. Del Fabbro // *J Investig Clin Dent.* – 2018. –Vol.9(4). - e12349.
215. Pikos, M. A. Osseodensification: An Overview of Scientific Rationale and Biological Background / M. A. Pikos, R. J. Miron // *Compendium of continuing education in dentistry.* – 2019. – Vol.40(4). – P.217–223.
216. Pokrowiecki, R. Oral microbiome and peri-implant diseases: where are we now? / R. Pokrowiecki, A. Mielczarek, T. Zaręba, S. Tyski // *Ther Clin Risk Manag.* – 2017. – Vol.13. – P.1529–1542.

217. Qasim, H. The effects of hookah/waterpipe smoking on general health and the cardiovascular system / H. Qasim, A. B. Alarabi, K. H. Alzoubi, Z. A. Karim, F. Z. Alshbool, F. T. Khasawneh // *Environmental health and preventive medicine.* – 2019. – Vol. 24(1). – P. 58.
218. Ramazanoglu, M. Bone response to biomimetic implants delivering BMP-2 and VEGF: an immunohistochemical study / M. Ramazanoglu, R. Lutz, P. Rusche, L. Trabzon, G.T. Kose, C. Prechtel, K.A. Schlegel // *J Craniomaxillofac Surg.* - 2013. – Vol.41(8). – P.826-835.
219. Rifai, M. Evaluation of the Papillary Gingival Vasculature in Smokers and Nonsmokers with Chronic Periodontitis: A Clinical In Vivo Study / M. Rifai, G. Aoun, Z. Majzoub // *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry.* – 2020. – Vol.10(3). – P. 368–375.
220. Rifai, M. A. The relationship between smoking intensity and subclinical cardiovascular injury: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / M. A. Rifai, A. P. DeFillippis, J. W. McEvoy, M. E. Hall, A. N. Acien, M. R. Jones, R. Keith, H. S. Magid, C. J. Rodriguez, G. R. Barr, E. J. Benjamin, R. M. Robertson, A. Bhatnagar, M. J. Blaha // *Atherosclerosis.* – 2017. – Vol.258. – P. 119-130.
221. Scardina, G. A. Permanence of Modifications in Oral Microcirculation in Ex-Smokers / G. A. Scardina, M. Messina, D. Melilli, E. Cumbo, F. Carini, G. Tomasello, P. Messina // *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research.* – 2019. – Vol. 25. – P. 866–871.
222. Shenava, S. Co-relation between smoking and bone healing around dental impants: A clinical study / S. Shenava, P. Singh, C. Sharath Babu, V. Kumar, B. Jyoti, S. Sharma // *J Int Oral Health.* – 2016. – Vol.8. – P.1 - 3.

223. Schubert, O. Two digital strategies in modern implantology - root-analogue implants and the digital one-abutment/one-time concept / O. Schubert, F. Beuer, J.F. Güth, E. Nold, D. Edelhoff, I. Metz // *Int J Comput Dent.* – 2018. – Vol.21(2). – P.115-131.
224. Similä, T. Association between smoking intensity and duration and tooth loss among Finnish middle-aged adults: The Northern Finland Birth Cohort 1966 Project / T. Similä, J. I. Virtanen // *BMC public health.* - 2015. – Vol.15. –P. 1141.
225. Sobczak, A. ADMA and SDMA levels in healthy men exposed to tobacco smoke / A. Sobczak, M. L. Goniewicz, I. Szoltysek-Boldys // *Atherosclerosis.* - 2009. – Vol.205(2). – P. 357–359.
226. Sobczak, A. Tobacco smoking decreases plasma concentration of the emerging cardiovascular risk marker, L-homoarginine / A. Sobczak, A. Prokopowicz, M. Radek, M. Szula, M. Zaciera, J. Kurek, M. L. Goniewicz // *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society.* - 2014. – Vol.78(5). – P.1254–1258.
227. Staab, E. B. Asymmetric dimethyl-arginine metabolism in a murine model of cigarette smoke-mediated lung inflammation / E. B. Staab, J. Weigel, F. Xiao, N. Madayiputhiya, T. A. Wyatt, S. M. Wells // *Journal of immunotoxicology.* – 2015. – Vol. 12(3). – P. 273–282.
228. Stanford, C.M. Surface modification of biomedical and dental implants and the processes of inflammation, wound healing and bone formation / C.M. Stanford // *Int J Mol Sci.* – 2010. – Vol. 11 (1). – P.354-369.
229. Stephansson, S.N. Enhanced expression of the osteoblastic phenotype on substrates that modulate fibronectin conformation and integrin receptor binding / S.N. Stephansson, B.A. Byers, A.J. García // *Biomaterials.* – 2002. – Vol.23(12). – P.2527-2534.

230. Sun, C. Effect of Heavy Smoking on Dental Implants Placed in Male Patients Posterior Mandibles: A Prospective Clinical Study / C. Sun, J. Zhao, C. Jianghao, T. Hong // *The Journal of oral implantology*. - 2016. – Vol.42(6). – P. 477–483.
231. Tallarico, M. Multicenter Retrospective Analysis of Implant Overdentures Delivered with Different Design and Attachment Systems: Results Between One and 17 Years of Follow-Up / M. Tallarico, L. Ortensi, M. Martinolli, A. Casucci, E. Ferrari, G. Malaguti, M. Montanari, R. Scrascia, G. Vaccaro, P. Venezia, E. Xhanari, Y. Rodriguez, R. Baena // *Dent J (Basel)*. – 2018. – Vol. 6(4). – P.71.
232. Talukder, M. A., Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice / M. A. Talukder, W. M. Johnson, S. Varadharaj, J. Lian, P. N. Kearns, M. A. El-Mahdy, X. Liu, J. L. Zweier // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2011. – Vol. 300(1). - P.388–396.
233. Taylor, M.S. Changes in vascular reactivity and endothelial Ca²⁺ dynamics with chronic low flow / M.S. Taylor, C.S. Choi, L. Bayazid, K.E. Glosemeyer, C.C.P. Baker, D.S. Weber // *Microcirculation*. – 2017. – Vol. 24 (3). – P.1-15.
234. Tercanli Alkis, H. Retrospective evaluation of marginal bone loss around implants in a mandibular locator-retained denture using panoramic radiographic images and finite element analysis: A pilot study / H. Tercanli Alkis, N. Turker // *Clin Implant Dent Relat Res*. - 2019. – Vol.21(6). – P.1199-1205.
235. Thalji, G.N. Early molecular assessment of osseointegration in humans / G.N. Thalji, S. Nares, L.F. Cooper // *Clin Oral Implants Res*. – 2014. – Vol.25(11). – P.1273-1285.

236. Thoma, D. S. Efficacy of lateral bone augmentation performed simultaneously with dental implant placement: A systematic review and meta-analysis / D. S. Thoma, S. P. Bienz, E. Figüero, R. E. Jung, I. Sanz-Martín // *Journal of clinical periodontology*. – 2019. – Vol.46. - Suppl 21. – P. 257–276.
237. Tumedei, M. A Narrative Review of the Histological and Histomorphometrical Evaluation of the Peri-Implant Bone in Loaded and Unloaded Dental Implants. A 30-Year Experience (1988-2018) / M. Tumedei, A. Piattelli, M. Degidi, C. Mangano, G. Iezzi // *International journal of environmental research and public health*. – 2020. – Vol.17(6). – P.2088.
238. Twito, D. The effect of cigarette smoking habits on the outcome of dental implant treatment / D. Twito, P. Sade // *PeerJ*. - 2014. – Vol.2. – P.546.
239. Vasak, C. Early bone apposition to hydrophilic and hydrophobic titanium implant surfaces: a histologic and histomorphometric study in minipigs / C. Vasak, D. Busenlechner, U. Y. Schwarze, H. F. Leitner, F. Munoz Guzon, T. Hefti, F. Schlottig, R. Gruber // *Clinical oral implants research*. – 2014. – Vol.25(12). – P.1378–1385.
240. Vehemente, V.A. Risk factors affecting dental implant survival / V. A. Vehemente, S.K. Chuang, S. Daher, A. Muftu, T.B. Dodson // *J Oral Implantol*. - 2002. – Vol. 28. – P.74-81.
241. Vlachopoulos, C. Arterial stiffening and systemic endothelial activation induced by smoking: The role of COX-1 and COX-2 / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, A. Bratsas, N. Ioakeimidis, I. Dima, P. Xaplanteris, C. Stefanadis, D. Tousoulis // *International journal of cardiology*. – 2015. – Vol. 189. – P. 293–298.
242. Wazen, R. M. Initial evaluation of bone ingrowth into a novel porous titanium coating / R. M. Wazen, L.-P. Lefebvre, E. Baril, A. Nanci

- // Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials. – 2010. - Vol. 94, № 1. - P. 64–71.
243. Windael, S. The Long-Term Effect of Smoking on 10 Years' Survival and Success of Dental Implants: A Prospective Analysis of 453 Implants in a Non-University Setting / S. Windael, S. Vervaeke, S. De Buyser, H. De Bruyn, B. Collaert // Journal of clinical medicine. – 2020. – Vol. 9(4). – P. 1056.
244. Yang, B. Deterioration of endothelial function and carotid intima-media thickness in Tibetan male adolescents exposed to second-hand smoke / B. Yang, M. Li, B. Chen, Y. Xu, T.-D. Li // Journal of the Renin-AngiotensinAldosterone System. – 2012. – 13 (4). – P. 413–419.
245. Yang, J. Cigarette Smoke Extract Exposure: Effects on the Interactions between Titanium Surface and Osteoblasts / J. Yang , S.Y. Shao, W.Q. Chen , C. Chen, S.M. Zhang, J. Qiu // Biomed Res Int. – 2019. - 2019:8759568.
246. Yang, I. The oral health impact of electronic cigarette use: a systematic review / I. Yang, S. Sandeep, J. Rodriguez// Critical reviews in toxicology. - 2020. – Vol.50(2). – P. 97–127.
247. Yen, C.Y. Measurement of tibial endothelial cell function after cigarette smoking, cessation of smoking and hyperbaric oxygen therapy / C.Y. Yen, Y.K. Tu, C.H. Ma, J.H. Yeh, F.C. Kao, S.W. Yu, M.S. Lee, Y.C. Chou, S.W. Ueng // Injury. - 2008. – Vol.39, Suppl. 4. – P.40-46.
248. Yin, W. Differences between mainstream and sidestream tobacco smoke extracts and nicotine in the activation and aggregation of platelets subjected to cardiovascular conditions in diabetes / W. Yin, D. A. Rubenstein // Diabetes and Vascular Disease Research. – 2013. - Vol. 10, №1. – P. 57 – 64.

249. Zayed, S.M. Clinical Efficacy of Photobiomodulation on Dental Implant Osseointegration: A Systematic Review / S.M. Zayed, A.A.A. Hakim // Saudi J Med Med Sci. – 2020. – Vol.8(2). – P.80-86.
250. Zhang, W. Z. Adverse effects of cigarette smoke on NO bioavailability: role of arginine metabolism and oxidative stress / W. Z. Zhang, K. Venardos, J. Chin-Dusting, D. M. Kaye // Hypertension. – 2006. – Vol. 48(2). – P.278–285.
251. Zhao, X. The Effect of Smoking Behavior on Alveolar Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells of Clinical Implant Patient / X. Zhao, B. Zhu, Y. Duan, X. Wang, D. Li // Biomed Res Int. – 2018. - 2018:7672695.