



РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

**Вестник Российского университета дружбы народов.
Серия: МЕДИЦИНА**

2024 Том 28 № 1

Тема номера: СТОМАТОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1

<http://journals.rudn.ru/medicine>

Научный журнал

Издается с 1997 г.

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-61206 от 30.03.2015 г.

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

КОБАЛАВА Жанна Давидовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В.С. Моисеева Медицинского института, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

Зместители главного редактора

ФАТХУДИНОВ Тимур Хайсамудинович, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

ГУРЬЯНОВА Светлана Владимировна, к.б.н., доцент, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

Члены редакционной коллегии

АБРАМОВ Алексей Юрьевич д.м.н., профессор, директор Медицинского института, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

АЗОВА Мадина Мухамедовна, д.б.н., профессор, кафедра биологии и общей генетики, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

АҚДИС Мубацел, профессор, Научно-исследовательский институт по аллергии и астме, г. Давос, Швейцария

АНИСИМОВ Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии, лаборатории канцерогенеза и старения, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург, Россия

БАХНА Сами, профессор, Университет Луизианны, Шреверпорт, США

БЛАГОНРАВОВ Михаил Львович, д.м.н., профессор, кафедра общей патологии и патологической физиологии им. В.А. Фролова, Медицинский институт, РУДН, г. Москва, Россия

БЫКОВ Илья Михайлович, д.м.н., профессор, кафедра фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия

ВАЛЕНТА Рудольф, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия

ВЕСЕЛКИН Николай Петрович, д.м.н., профессор, академик РАН, лаборатория 9, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

ВУКСАНОВИЧ Александр, д.м.н., профессор, профессор Медицинского факультета Университета г. Белград, Белград, Сербия

ГАБИБОВ Александр Габибович, академик РАН, д.х.н., профессор, директор Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

ДЕЕВ Сергей Михайлович, д.б.н., профессор, академик РАН, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

ДРАПКИНА Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, г. Москва, Россия

ЕЛЬЧАНИНОВ Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, г. Москва, Россия

ЕФРЕМОВ Анатолий Васильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия

КАНОНИКА Вальтер, д.м.н., профессор, Директор Центра персонализированной медицины в исследовательской больнице, г. Роззано, г. Милан, Италия

КОСТИН Андрей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

КУСТОВИЧ Аднан, профессор, Имперский колледж Лондона, Лондон, Великобритания

МЕРКЭЛИ Бела, профессор, директор Кардиоцентра Университета Земмельвейса, г. Будапешт, Венгрия

НАПАРСТЕК Яков, профессор, Университет Хадасса, Иерусалим, Израиль

НОЙХАУС Йохен, д.б.н., профессор, Лейпцигский университет, заведующий научно-исследовательской лабораторией кафедры урологии, г. Лейпциг, Германия

ПОЛЕВЩИКОВ Александр Витальевич, д.б.н., профессор, заведующий отделом иммунологии Института экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург, Россия

РЕЙМЮЛЛЕР Райнер, д.м.н., профессор, Медицинский университет, кафедра радиологии, г. Грац, Австрия

РОДИН Сергей Александрович, д.б.н., профессор, старший научный сотрудник отделения хирургических наук Университета г. Упсала, г. Упсала, Швеция

РОЩЕВСКИЙ Михаил Павлович, д.м.н., профессор, академик РАН, отдел сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия

ТИМАНН Маркус, д.м.н., профессор, Институт гематопатологии, г. Гамбург, Германия

ХАВИНСОН Владимир Хацкелевич, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

ХЕ Джи, д.м.н., профессор, Онкологический институт и больница, Китайская академия медицинских наук и Медицинский колледж Пекинского союза, Пекин, Китай



RUDN University

RUDN JOURNAL OF MEDICINE

2024 Volume 28 No. 1

Theme of the issue: DENTISTRY

DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1

<http://journals.rudn.ru/medicine>

Founded in 1997

Founder: Peoples' Friendship University of Russia Named After Patrice Lumumba

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Zhanna D. KOBALAVA, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine with a course of cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Deputy Editors - in - Chief

Timur Kh. FATKHUDINOV, MD, Professor, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia

Svetlana V. GURYANOVA, Ph.D., Associate Professor, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia

Members of Editorial Board

Aleksey Y. ABRAMOV, MD, Professor, Director of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Mubacel AKDIS, MD, Professor, Research Institute for Allergy and Asthma, Davos, Switzerland

Vladimir N. ANISIMOV, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Carcinogenesis and Oncogerontology and the Laboratory of Carcinogenesis and Aging of the Research Institute of Oncology n.a. N.N. Petrov, St. Petersburg, Russia

Madina M. AZOVA, D. Sc., Professor, Department of Biology and General Genetics, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Sami BAHNA, MD, Professor, University of Louisiana, Shreveport, USA

Mikhail L. BLAGONRAVOV, MD, Professor, Frolov Department of General Pathology and Pathological Physiology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Ilya M. BYKOV, MD, Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Walter CANONICA, MD, Professor, Director of the Center for Personalized Medicine at the Research Hospital Humanitas IRCCS, Rozzano, Milan, Italy

Adnan CUSTOVIC, MD, Professor, Imperial College of London, London, Great Britain

Sergey M. DEEV, Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia

Oksana M. DRAPKINA, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Anatoly V. EFREMOV, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Andrey V. ELCHANINOV, MD, Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Alexander G. GABIBOV, D. Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia

Jie HE, Professor, Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China

Jochen NEUHAUS, PhD, Professor, University of Leipzig, Head of Research Laboratory, Department of Urology, Leipzig, Germany

Vladimir Kh. KHAVINSON, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology RAS, St. Petersburg, Russia

Andrei A. KOSTIN, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Urology with courses oncology, radiology and andrology, the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Bela MERKELY, MD, PhD, Professor and Chairman of Heart and Vascular Center, Rector of the University of Semmelweis, Budapest, Hungary

Yakov NAPARSTEK, MD, Professor, Director of the Hadassah Center for Clinical Immunology and Rheumatology at the Hadassah University Medical Center, Jerusalem, Israel

Alexander V. POLEVSHCHIKOV, D.Sc, Professor, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

Rainer RIENMUELLER, MD, Professor Medical University, Department of Radiology, Graz, Austria

Sergey A. RODIN, PhD, Professor, Senior Researcher, Department of Surgical Sciences, Uppsala. University, Uppsala, Sweden

Mikhail P. ROSHCHEVSKY, MD, Professor, RAS Academician, Comparative Cardiology Department, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia

Markus TIEMANN, MD, Professor, Institute of Hematopathology, Hamburg, German

Rudolph VALENTA, MD, Professor MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Nikolai P. VESELKIN, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Laboratory 9, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, St. Petersburg, Russia

Alexander VUKSANOVICH, MD, Professor, Professor of the Medical Faculty of the University, Belgrade, Serbia

Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: МЕДИЦИНА

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

Периодичность: 4 выпуска в год (ежеквартально).

Входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ.

Языки: русский, английский.

Материалы журнала размещаются на платформе РИНЦ Российской научной электронной библиотеки, Scopus, Научной электронной библиотеки КиберЛенинка, Directory of Open Access Journals (DOAJ).

Цели, задачи и тематика журнала

Научный рецензируемый медицинский журнал «Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина» выходит ежеквартально с 1997 года.

Цель журнала – интегрировать результаты научных исследований и богатый опыт отечественных и зарубежных специалистов в области клинической медицины и медико-биологических проблем, в первую очередь в области онкологии, физиологии и нейробиологии, аллергологии и иммунологии, медицинской генетики и микробиологии, инфекционных болезней.

Каждый выпуск является тематическим. Тематика каждого выпуска объявляется заранее. Для публикаций принимаются оригинальные статьи, обзоры, а также описание клинических случаев и современных методов диагностики.

Публикации в журнале принимаются по отдельности как на русском или английском языках, так и на двух языках одновременно.

Авторы должны гарантировать, что статья не была опубликована раньше, в том числе частично и на других языках, и не находится на рассмотрении в других научных журналах.

Журнал ориентирован на ученых и преподавателей, аспирантов и молодых ученых, практических врачей, ведущих поисковые работы по разработке новых и по усовершенствованию существующих профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных методов.

На основании решения ВАК Министерства образования и науки РФ журнал входит в «Перечень периодических изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук по специальностям: с 01.02.22 — 1.5.5. Физиология человека и животных (биологические науки), 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки); с 22.11.22 — 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.1.31. Геронтология и гериатрия (медицинские науки), 3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки), 3.2.7. Аллергология и иммунология (биологические науки)».

Редакционная коллегия журнала приглашает к сотрудничеству ученых и научные коллективы по подготовке специальных тематических выпусков журнала: <http://journals.rudn.ru/medicine/announcement/view/327>

Электронный адрес: medj@rudn.ru

Литературный редактор *К.В. Зенкин*
Компьютерная верстка: *М.В. Рогова*

Почтовый адрес редакции
ул. Миклухо-Маклая, д. 10, Москва, Россия, 117198
e-mail: medj@rudn.ru

Адрес издательства:
115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3
Тел.: (495) 955-07-16; e-mail: publishing@rudn.ru

Подписано в печать 12.03.2024. Выход в свет 29.03.2024. Формат 84×108/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Tinos, Roboto».
Усл. печ. л. 10,67. Тираж 500 экз. Заказ № 4. Цена свободная.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН)
117198, Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Отпечатано в типографии ИПК РУДН
115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3,
тел. +7 (495) 952-04-41; publishing@rudn.ru

RUDN Journal of Medicine

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

Publication frequency: 4 issues per year (quarterly).

Included in the list of peer-reviewed scientific publications of the higher attestation Commission of the Russian Federation.

Languages: Russian, English.

The journal articles are posted at databases: Russian Index of Science Citation, Scopus, Electronic Journals Library Cyberleninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ).

Aim, tasks and topics of the journal

The “RUDN JOURNAL OF MEDICINE” is a quarterly journal that publishes peer-reviewed medical research papers since 1997.

A major goal of the journal is to integrate the results of basic and clinical research and rich experience of domestic and foreign experts in the field of clinical medicine and biomedical problems. Primary areas covered range from oncology, physiology and neurobiology, allergology and immunology, to medical genetics and microbiology, as well as infectious diseases.

Each issue is devoted to a specific medical topic that is announced in advance. We accept original research including important new tools and techniques, reviews, and clinical cases.

Papers may be submitted in Russian and/or English.

Authors must ensure that the article was not published elsewhere before, either as a whole or in part, in Russian or other languages. They should also guarantee that the paper submitted is not under consideration in other scientific journals.

The journal is intended for researchers, lecturers, graduate students and young scientists, practitioners who do research to develop new and improve existing preventive, diagnostic, therapeutic and rehabilitation methods.

The Editorial Board of the journal encourages individual researches and research teams to collaborate in preparing issues devoted to specific topics: <http://journals.rudn.ru/medicine/announcement/view/327>

Contact e-mail: medj@rudn.ru

Review editor *K.V. Zenkin*
Computer design: *M.V. Rogova*

Postal Address of the Editorial Board:
Miklukho-Maklaya str., 10, Moscow, Russia, 117198
e-mail: medj@rudn.ru

Address of the Publishing House
3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russian Federation
Ph. +7 (495) 952-04-41
e-mail: publishing@rudn.ru

Printing run 500 copies. Open price.

Peoples' Friendship University of Russia Named After Patrice Lumumba (RUDN University)
6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russian Federation

Printed at RUDN Publishing House:
3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russian Federation,
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: publishing@rudn.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ТЕМА НОМЕРА: СТОМАТОЛОГИЯ

Muraev A.A., Manukyan G.G., Salekh K.M., Bonartsev A.P., Volkov A.V.

Magnetic field application in bone tissue regeneration: issue current status and prospects for method development (Применение магнитного поля в регенерации костной ткани: современное состояние вопроса и перспективы развития метода).....9

Симоненко Д.А., Журбенко В.А., Карлаш А.Е.

Комплексный подход к диагностике, лечению и профилактике кариеса у детей раннего и дошкольного возрастов.....23

Almokaddam H., Tuturov N.S., Katbeh I.

Study of various adhesive systems' bond strength for bracket placement (Исследование прочности соединения адгезивных систем различных поколений для фиксации брекетов)35

Лупейчинкова К.Н., Сорокина Д.С., Журбенко В.А., Карлаш А.Е.

Роль управления поведением ребенка в формировании позитивных ассоциаций со стоматологом46

Burlakova L.A., Dymnikov A.B.

Techniques for conservative treatment of peri-implantitis (Методы консервативного лечения периимплантита)57

Dagher S., Dymnikov A.B.

Impact of three types of music on patients during dental implant surgery and wisdom tooth extractions (Влияние трех видов музыки на пациентов во время дентальной имплантации и удаления зубов мудрости)68

ГИНЕКОЛОГИЯ

Колесникова Е.В., Жаров А.В., Осипова Л.К., Дуплеев А.И.

Прогнозирование развития склеротического лишена вульвы76

Осипова Л.К., Колесникова Е.В., Жаров А.В., Пенжоян М.А.

Акушерские, соматические и инфекционные факторы риска склеротического лишена вульвы86

ФИЗИОЛОГИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Dhunpuh N., Petrova M.V., Moroz V.V., Butrov A.V., Magomedov M.A.

Combination of neuromuscular block monitoring and hand grip strength assessment for patients undergoing emergency abdominal surgery (Комбинация мониторинга нервно-мышечного блока и оценки силы захвата рук у пациентов, перенесших экстренную абдоминальную операцию)104

Сметанина М.В., Чучкова Н.Н., Кормилина Н.В., Пазиненко К.А.

Структурно-клеточный состав белой пульпы селезенки при экспериментальной фурсемид-индуцированной гипомagneмией114

CONTENTS

THEME OF THE ISSUE: DENTISTRY

- Muraev A.A., Manukyan G.G., Salekh K.M., Bonartsev A.P., Volkov A.V.**
Magnetic field application in bone tissue regeneration: issue current status and prospects for method development...9
- Simonenko D.A., Zhurbenko V.I., Karlash A.E.**
An integrated approach to the diagnosis, treatment and prevention of caries in early and preschool age children .. 23
- Almokaddam H., Tuturov N.S., Katbeh I.**
Study of various adhesive systems' bond strength for bracket placement 35
- Lupeychinkova K.N., Sorokina D.S., Zhurbenko V.A., Karlash A.E.**
Role of child behavior management in forming positive associations with the dentist..... 46
- Burlakova L.A., Dymnikov A.B.**
Techniques for conservative treatment of peri-implantitis 57
- Dagher S., Dymnikov A.B.**
Impact of three types of music on patients during dental implant surgery and wisdom tooth extractions..... 68

GYNECOLOGY

- Kolesnikova E.V., Zharov A.V., Osipova L.K., Dupleev A.I.**
Predicting the development of vulvar lichen sclerosus..... 76
- Osipova L.K., Kolesnikova E.V., Zharov A.V., Penzhoyan M.A.**
Obstetric, somatic and infectious risk factors for vulvar lichen sclerosus..... 86

PHYSIOLOGY. EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY

- Dhunpath N., Petrova M.V., Moroz V.V., Butrov A.V., Magomedov M.A.**
Combination of neuromuscular block monitoring and hand grip strength assessment for patients undergoing emergency abdominal surgery 104
- Smetanina M.V., Chuchkova N.N., Kormilina N.V., Pazinenko K.A.**
Spleen white pulp structural and cellular composition in experimental furosemide-induced hypomagnesemia 114









ТЕМА НОМЕРА: СТОМАТОЛОГИЯ THEME OF THE ISSUE: DENTISTRY

DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-9-22
EDN: TMYOTY


REVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Magnetic field application in bone tissue regeneration: issue current status and prospects for method development

Alexandr A. Muraev¹ , George G. Manukyan¹ , Karina M. Salekh¹  ,
Anton P. Bonartsev² , Alexey V. Volkov¹ 

¹RUDN University, Moscow, Russian Federation

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

 ms.s.karina@mail.ru

Abstract. *Relevance.* Magnets have long been used to treat various diseases, especially in inflammatory processes. According to existing historical data, magnetotherapy was already used in ancient times by the Chinese, Egyptians and Greeks. Different magnetic field strengths affect cells in different ways, with medium-strength magnetic fields being the most widely used. The review presents a brief history and current state of the issue of using a magnetic field in bone tissue regeneration. Modern knowledge about the mechanisms of physiological and reparative regeneration, restoration of bone tissue is clarified, and modern areas of bone tissue engineering are considered, taking into account the characteristics of microcirculation and the effect of a magnetic field on the physiology of bone tissue and reparative regeneration. One of the key findings of the review is that the magnetic field improves bone tissue repair by influencing the metabolic behavior of cells. Studies show that magnetotherapy promotes the activation of cellular processes, accelerates the formation of new bone tissue and improves its quality. It is also noted that the magnetic field has a positive effect on microcirculation, improving the blood supply to tissues and facilitating a better supply of nutrients to the site of injury. This contributes to faster wound healing and early rehabilitation of patients. *Conclusion.* Magnetotherapy is one of the effective physical and rehabilitation methods of treatment that will become increasingly important in modern medicine. However, further research is needed to better understand the mechanisms of action of a magnetic field on bone tissue and to determine the optimal parameters for its application.

© Muraev A.A., Manukyan G.G., Salekh K.M., Bonartsev A.P., Volkov A.V., 2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Keywords: magnetic field, bone tissue, regeneration, magnetotherapy, pulsed electromagnetic fields

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation grant no. 20–64–47008 (under affiliation of the Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University).

Author contribution. Manukyan G.G., Salekh K.M. — literature review, text writing; Muraev A.A., Bonartsev A.P, Volkov A.V. — preparing and editing the manuscript. All authors made a significant contribution to the development of the concept, preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements — not applicable.

Ethics approval — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 14.07.2023. Accepted 07.02.2024.

For citation: Muraev AA, Manukyan GG, Salekh KM, Bonartsev AP, Volkov AV. Magnetic field application in bone tissue regeneration: issue current status and prospects for method development. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(1):9–22. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–9–22

Introduction

The effect of a magnetic field (MF) on human health has been of interest to researchers since the beginning of the New Time. The English physicist and physician William Gilbert, who went down in the history of science as a scientist who was the first to find an explanation for the operation of the magnetic needle of a compass and suggested the existence of the Earth's magnetic poles, and also as the author of the first London Pharmacopoeia, suggested that magnets can cause mental disorders, leading even to death, but also restore beauty and health to girls suffering from pallor and bad complexion, due to the fact that they dry and tighten strongly without causing harm [1]. That is, the discoverers of the magnetic field have already pointed out its versatile effect on the human body. The Russian scientist Alexander Middendorf was the first scientist who started a fundamental study of the influence of a magnetic field on the organisms of living beings. In particular, he discovered that the ability of migratory birds to navigate in space is similar in nature to the orientation of a magnetic compass needle to the magnetic pole of the Earth [2].

The use of electricity and electromagnetism in medicine began in the 18th century. However, all these attempts can be compared with medieval magic, which has nothing to do with traditional and even more evidence-based medicine.

So, in the 1750s, German doctors applied permanent magnets to various parts of the body, hoping for their positive effect on the body in the treatment of various diseases [3].

In 1774, Anton Franz Mesmer, a Viennese doctor, gave patients to drink a liquid with a suspension of iron and then drove permanent magnets through the body. He believed that in this way he affects «animal magnetism», which in turn is the basis of the life of any living organism. He also healed people with his own biomagnetism. In 1784, in Paris, a commission of the Academy of Sciences and the Academy of Medical Sciences in a series of «blind» experiments studied Mesmer's method — *mesmerism*. The conclusions of the commission refuted the effectiveness of the method and recognized it as a «figment of the imagination» and charlatanism.

After the discovery by the Italian physician, physicist and physiologist Luigi Galvani of «animal

electricity» («Treatise on the Forces of Electricity in Muscular Movement», 1791) in 1796, the American physician Elisha Perkins patented and actively used metal sticks made of copper and steel, called pullers, for the treatment of any disease: from pain to rheumatism. In 1798–1799, as a result of placebo-controlled studies conducted by the British physician John Highgart, the action of pullers was recognized as an ineffective medical remedy, having in some cases only a placebo effect [4].

Reparative regeneration of bone tissue and modern trends in bone tissue engineering

Recent studies have led to a clear understanding that the successful healing of fractures, as well as bone defects, is based on carefully coordinated cross-talk between inflammatory and bone-forming cells [5]. Bone tissue renewal is a complex mechanism based on the interaction of angiogenic and osteogenic processes that can lead to its formation. The process of bone regeneration is focused on the primary role of the occurrence of vascularization, in particular, the turning point is the ability to vascularize volumetric scaffolds in order to deliver enough nutrients, growth factors, oxygen for its restoration [6].

The supply of oxygen and nutrients is limited to a size of no more than 200 microns due to diffusion. The cells will not survive and new bone formation will be hampered in the center of a bone defect without a vasculature [7]. It is necessary to take into account the important fact in which macrophages play inflammatory cells that contribute to the recruitment and regulation of mesenchymal stem cell (MSC) differentiation during bone regeneration. Indeed, animal studies have comprehensively demonstrated that fractures do not heal without the direct involvement of macrophages [5, 8].

To this day, the standard clinical methods for bone restoration are the use of autografts and allografts. However, there are some limitations in the use of these techniques, manifested in a limited amount of bone, complications at donor sites, the risk of disease transmission, etc. [9, 10].

Bone engineering goes beyond the limitations of traditional methods. An actively developing and promising direction striving to overcome these limitations, which attracts a lot of attention from researchers [11–13]. The main goal of tissue engineering is to imitate natural processes, in particular, remodeling and regeneration, by creating scaffolds that can send regenerative signals to cells [14–16].

The nanostructure of bone and the interaction between organic components play a key role in the creation of a biomaterial with properties similar to natural bone tissue [17].

Numerous types of materials are currently in use, which generally have good biocompatibility and mechanical properties. In this process, natural or synthetic scaffolds, cells, and growth factors combine to form a construct that is structurally, functionally, and mechanically similar to native tissue that requires repair [18].

However, these materials cannot be artificially controlled after implantation, which can lead to poor recovery efficiency [19]. Currently, tissue engineering strategies have demonstrated a completely new promising direction in bone tissue regeneration associated with biophysical stimulation of osteogenesis processes generated by a magnetic field [20].

Physicochemical and biological mechanisms of magnetic field action

In modern medicine, electricity is used in various forms: direct exposure to currents (microcurrents), electrophoresis, electromagnetic induction, magnetic fields, etc. The purpose of this article is to review modern methods of exposure to constant and variable magnetic fields on bone tissue and its regeneration.

Magnetic fields are an integral part of the electric field, changing in the process of its change in time. In addition, magnetic fields can be created by charged particles, either by the current of electrons (a non-permanent magnet), or by the magnetic moment of electrons. The main characteristic of a magnetic field is its strength, which is determined by the magnetic induction vector.

Under the action of a magnetic field, the liquid crystal structures (lipoproteins, membrane mitochondria, etc.) that are part of tissues can orient themselves relative to the magnetic induction vector due to the anisotropy of their properties. As a result of this orientational shift and the interaction of the arising own magnetic field with the external one, reversible structural changes occur in cell membranes, their permeability, intensity and direction of biochemical reactions change. The movement of charged particles through membranes changes. The magnetic field induces an induction electromotive force in conductive tissues [21].

Special magnetic receptors, except for particles of biomagnetin, do not exist in living organisms. Therefore, it is important to know how magnetic field signals are transformed in response to biological signals.

Primary processes of interaction of a MF with particles of matter is a purely physical process [21]. The action of the MF field on any charged bodies, including living objects, is described in the classical approximation by means of the Lorentz force. The Lorentz force is the force with which the electromagnetic field, according to classical (non-quantum) electrodynamics, acts on a point charged particle [22, 23]. The Lorentz effect in a living organism is accompanied by structural and functional changes at all levels where there are charged particles (ions and molecules) and elementary and bioelectrical processes occur [24].

The magnetic moments of atoms and molecules are mediators in the transmission of magnetic field signals to the biochemical level. The fine regulation of protein activity, carried out by biophysical mechanisms involving magnetically sensitive intermediates, leads to a shift in metabolic processes. Starting from this level, one can observe the effect of MF on changing the concentration of metabolic products [21]. Also, the interaction of magnetic fields with biological systems can be carried out due to ion parametric resonance [25].

Another possible mechanism is the influence of the magnetic field on the intermediate singlet-triplet (S-T) state of the reacting radicals and, consequently, on the reaction yield. Singlet-triplet transitions can occur in pairs of radicals that are in a spin-correlated state, which is precisely magnetically sensitive. They

occur as intermediates in chemical reactions involving free radicals, such as many enzyme-substrate reactions. The MF, modulating the singlet-triplet transformation, thereby changes the yield of free radicals, which changes the parameters of the reaction.

Through such mechanisms of nonspecific transformation of physical stimuli caused by the action of a magnetic field into biochemical stimuli, a number of processes in the cell can change: the rate of enzymatic reactions, ion current in channels, membrane permeability, expression of various proteins, and changes in gene regulation. However, the specific mechanisms of the implementation of the effects of a magnetic field on living cells and tissues are still poorly understood, because in such experimental studies, it is very difficult to achieve reproducibility of results due to the significant influence of a large number of side factors, such as temperature, electric fields, humidity, pressure, lighting, as well as chemical, physiological, and genotypic factors [26].

The influence of the magnetic field on the physiology of bone tissue and reparative regeneration

Biophysical stimulation is a non-invasive manipulation aimed at increasing and enhancing the reparative and anabolic activity of tissues. Clinical biophysics forms the basis of the «new pharmacology», which uses physical stimuli to treat various human diseases. The complexity of the interaction between physical agents and biological systems especially complicated the work of researchers, but contributed to the discovery of new directions [7].

Many human tissues (bone, cartilage, skin and ligament tissues) have piezoelectric properties, i. e. the ability to generate an electric field in response to mechanical deformation of the material. It is known that the human body, when moving, can generate microcurrents and, thus, an electric field, which creates a potential gradient in the range from -10 to -90 mV along the cell membrane. Even small electrical fields and potentials can affect the migration, proliferation and phenotype of various cell types (e.g., epithelial

and endothelial cells), as well as induce tissue regeneration (e.g., nerve fibers, bones, ligaments) or directly affect electrically sensitive tissues (nerves, cardiac myocardium, smooth muscle layer of blood vessels) [27, 28].

Electromagnetic and magnetic fields are widely used in orthopedic clinical practice to accelerate bone healing processes. In a study by Fukada E. et al. piezoelectric properties of bone have been demonstrated. Bone tissue has a piezoelectric constant of about 7–8 pC/N [29], and the piezoelectric properties of bone tissue play a crucial role in its regeneration and restructuring in response to mechanical loads [27, 28]. Thus, a study by Fukada et al. showed that in areas of compression, the bone is electronegative and causes bone resorption, while areas of tension are electropositive and form bone [30].

In cellular engineering of musculoskeletal tissue, physical stimuli induce MSC proliferation, modulate their behavior, and maintain their differentiation by modulating their intracellular signaling pathways. This suggests that the use of such stimuli may be a promising strategy to improve bone fracture healing and cartilage regeneration. To date, some physical manipulations have already been introduced into clinical use for bone and cartilage regeneration [18].

Piezoelectric effects that occur in bone tissue under load [31], the presence of mechanotransduction [32], and molecular mechanosensors in osteocytes [33, 34] suggest that an external electromagnetic or magnetic effect will also have a physiological effect on metabolic processes in bone tissue.

In clinical practice, pulsed electromagnetic fields (PEMFs) are widely used to accelerate bone healing [7]. Over the past decades, substantial and growing evidence has emerged showing that PEMF therapy as an alternative non-invasive method is able to provide a satisfactory therapeutic effect in a wide range of bone diseases. The basic principle of the pulsed magnetic field is to influence cell differentiation and proliferation by influencing various metabolic pathways, stimulate angiogenesis and bone formation, and thus promote fracture healing [35]. Stimulation of PEMFs has been shown to promote the proliferation and

mineralization of osteoblasts in vitro, as well as to inhibit osteoclastogenesis. Stimulation of PEMFs has also been demonstrated to be capable of stimulating osteoblast functions in vitro [36].

For example, in a study by Umiatin U. et al. presented the results of a histological analysis of the results of fracture healing in vivo after stimulation with PEMFs. The study showed that the bone cartilage in the PEMFs group of laboratory animals was higher than in the control group throughout the entire observation period. In addition, the PEMFs group had less fibrous tissue at the onset of healing [37]. These results indicate that stimulation of PEMFs has an effect on the induction of osteogenesis during fracture healing and reduces the risk of delayed union.

Inductive coupling is the basis for the application of PEMFs. PEMFs consist of a coil of wire through which a current flow and a pulsed magnetic field is generated. Pulsed magnetic fields are inductive in bone tissue, which leads to a change in the secondary electric field. Secondary electric fields depend on pulsed magnetic fields and tissue properties.

Magnetic fields ranging from 0.1 to 20 Hz are commonly used to generate electrical fields in the range of 1 mV/cm to 100 mV/cm in bone. The PEMFs device generates a time-varying electrical field to mimic the normal physiological response of bone cells to mechanical stress. This electric field initiates enhanced bioeffects of bone growth and remodeling. A systematic review and meta-analysis show the potential impact of PEMF on several human cell types, including bone marrow mesenchymal stem cells. However, mesenchymal stem cells from human adipose tissue are less sensitive to PEMF. Studies also indicate that frequencies above 100 Hz with a flux density of 1 to 10 mT and long-term exposure over 10 days are more effective in achieving cellular response when using PEMF [38].

Studies have shown that magnetic fields affect the intracellular calcium concentration, which in turn activates cellular processes that promote bone tissue regeneration. A special role in this process is played by voltage-gated calcium channels (VGCC), which are activated under the influence of magnetic fields. This leads to accelerated

osteogenic differentiation of MSC, increased expression of osteogenic markers, and extracellular calcium deposition. All these facts point to the important role of calcium signaling in the process of bone tissue repair under the influence of magnetic fields [39].

In a study by Zhai M. et al. 2016 studied the effects and potential molecular signaling mechanisms of PEMFs on osteoblasts *in vitro*. Osteoblast-like MC3T3-E1 cells were exposed to PEMFs (0.5, 1, 2 or 6 h/day) at a frequency of 15.38 Hz at different intensities (5 G (0.5 mT), 10 G (1 mT) or 20 G (2 mT)) for 3 consecutive days. PEMF stimulation at 20 G (2 mT) for 2 hours per day showed the most prominent stimulatory effects on osteoblast proliferation when analyzed with Cell Counting Kit-8. Exposure to PEMFs induced a well-organized cytoskeleton and contributed to the formation of extracellular matrix mineralization nodes.

After stimulation with PEMFs, including Ccnd 1 and Ccne 1, there was a significant increase in the expression of genes associated with proliferation. Moreover, PEMFs increased gene and protein expression of collagen type 1, transcription factor 2 associated with Runt, and Wnt/ β -catenin signaling during the proliferation and differentiation phases. Taken together, these results highlight that PEMFs stimulated osteoblast function through a mechanism associated with Wnt/ β -catenin signaling and therefore regulates the expression of genes/proteins associated with osteogenesis [40].

Numerous studies have demonstrated the effect of strong MFs (up to 0.6 T) on osteoblast differentiation, orientation of cells or matrix proteins. However, the influence of weak MFs (with amplitudes of 0–200 μ T) on the orientation of bone formation has not been sufficiently studied and is the subject of numerous discussions. So, in the study by Okada R. et al. assessed the effect of low MF on osteoblast differentiation, bone formation, and orientation of both cells and newly formed bone. An apparatus was prepared with two magnets (190 mT) aligned in parallel to create a parallel MF. *In vitro*, rat bone marrow stromal cells were used to evaluate the effect of low MF on cell orientation, osteoblast differentiation, and mineralization. A model of ectopic bone induced by bone morphogenetic protein (BMP-2) was used to elucidate the effect of low MT

on microstructural indices, trabecular orientation, and orientation of newly formed bone apatite crystals.

Low MF led to an increase in the proportion of cells oriented perpendicular to the direction of the MF and contributed to the differentiation of osteoblasts *in vitro*. Moreover, *in vivo* analysis has shown that low MFs promote bone formation and change the orientation of trabeculae and apatite crystals in a direction perpendicular to the MF. These changes led to an increase in the mechanical strength of the bone induced by BMP-2. These results suggest that the use of low MF can promote bone regeneration with sufficient mechanical strength by controlling the orientation of the newly formed bone [41].

In another study by Kamei N. et al. demonstrated the effectiveness of magnetic targeting of bone marrow MSCs using a rabbit forelimb bone defect model. In this study, a rabbit forelimb bone defect was occluded with artificial bone having interlocking porous hydroxyapatite. The magnetic effect on bone marrow MSCs enhanced MSC infiltration into artificial bone and bone formation. Magnetically labeled bone marrow MSCs were injected into the site of a bone fracture in the presence or absence of a magnetic field. As observed using *in vivo*, magnetic targeting was found to enhance the proliferation and survival of transplanted MSCs. Radiographic and histological evaluations showed that magnetic targeting improved bone repair at four and eight weeks after treatment [42].

Despite a large amount of data on the use of MFs to influence bone regeneration, a number of meta-analyses of the literature on this topic provide mixed results. The effect of PEMF on bone healing remains uncertain and has not been established as a standardized treatment.

The aim of the systematic review and meta-analysis by Peng L. et al. there was an evaluation of the effect of PEMF on bone healing in patients with fractures; a pooling of 14 studies ($n = 1,131$ patients) showed a healing rate of 79.7 % (443/556 patients) in the PEMF group and 64.3 % (370/575); PEMF increased healing rate by Mantel — Haenssel analysis (RR = 1.22; 95 % confidence interval [CI] = 1.10–1.35; I² = 48 %) and relieved pain by inverse analysis of variance (standardized mean difference [SMD] = -0.49,

95 % CI = - 0.88, I2 = 60 %). 0.10; I2 = 60 %) and accelerated healing time by inverse analysis of variance (SMD = -1.01; 95 % CI = -2.01 to -0.00; I2 = 90 %). Moderate-quality evidence indicates that PEMF s increase the healing rate and relieve fracture pain, while very low-quality evidence indicates that PEMF s accelerate healing time. Therefore, larger, high-quality randomized controlled trials and preclinical studies of optimal frequency, amplitude, and duration parameters are needed [43].

There is currently no clear understanding of the effect of PEMF on bone healing. This is likely due to the different parameter settings used. In addition, a different reaction of cells involved in the process of bone healing was recorded. As is known, the biological effects caused by PEMF can vary depending on many parameters, including frequency, duration of continuous exposure, amplitude, and even directionality [44]. However, the available data show the possible efficacy of PEMF as a non-invasive, inexpensive, and safe method of improving bone healing. But success rates for PEMF vary greatly between published trials for the treatment of both acute and delayed or non-consolidated fractures, as well as other clinical conditions. Different animal models consider heterogeneous settings and different outcome measures [45].

The positive effect of a permanent MF on the regeneration and remodeling of bone tissue has been demonstrated in many works [46–49], while a smaller number of studies have also shown the beneficial effect of a low-frequency rotating magnetic field on bone tissue [50–52]. For example, in 2006 Zhang et al. demonstrated that treatment with a rotating magnetic field with a frequency of 8 Hz and an induction of 400 mT for 30 days for 30 minutes. per day in combination with the introduction of calcium preparations contributed to an increase in the effectiveness of treatment by increasing the density of the bone tissue of the femur, increasing its strength properties, as well as elasticity and elasticity in the model of osteoporosis in ovariectomized rats. In addition, it was shown that the activity of alkaline phosphatase and the content of phosphate and calcium in the blood serum were higher in the experimental group of rats exposed to MF compared with control rats

without treatment. Moreover, even after a cycle of MF therapy in rats, bone density and the level of calcium ions in the blood serum continued to gradually increase compared to the control group, which may indicate a delayed effect of MF exposure on bone tissue [50].

Other authors have shown that a rotating MF with a frequency of 8–10 Hz and an induction of 320–600 mT, when exposed to it 2 hours a day for 1–2 months, significantly accelerates the regeneration of tissues of the femoral head in rats in a model of steroid-induced osteonecrosis. At the same time, there was a decrease in blood viscosity, cholesterol levels in blood serum, there was also a drop in triglyceride levels and a decrease in pressure in the cavity of the hip joint [51].

It was also shown that exposure to a rotating MF with a frequency of 7.5 Hz and an induction of 400 mT 2 hours a day for 15–21 days suppresses the differentiation of MSC along the adipogenic pathway through the JNK/Wnt/PPAR γ 2 signaling pathway, but MF does not affect osteogenic differentiation of MSC [52]. However, other researchers have not found a noticeable effect of a rotating MF with similar parameters on the processes of regeneration and remodeling of bone tissue [53]. In the case of using a rotating magnetic field as a therapy, its parameters, such as frequency and induction, as well as pathophysiological features of an experimental model of a disease or bone defect in animals or a clinical case, are of great importance, which requires additional preclinical and clinical studies.

Microvasculature and magnetic fields

As it turned out, the process of bone regeneration is focused on the primary role of the occurrence of vascularization, which is called the angiomesenchymal phase [54, 55]. In the angiomesenchymal phase, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) regulates the process of angiogenesis, which is closely related to osteogenesis. The VEGF pathway is a key regulator of vascular regeneration.

Both osteoblasts and hypertrophied chondrocytes have been shown to express high levels of VEGF, thereby promoting invasion into blood vessels and transformation of the avascular cartilage matrix into

vascularized bone. VEGF promotes both vasculogenesis, promoting aggregation and proliferation of endothelial mesenchymal stem cells into the choroid plexus, and angiogenesis, stimulating the growth of new vessels from existing ones. Therefore, VEGF plays a critical role in neoangiogenesis and revascularization at the fracture site. It is noted that the presence of VEGF promotes fracture healing, and the blocking of VEGF receptors leads to a delay or interruption of regenerative processes. Many studies have suggested that PEMFs have a stimulating effect not only on osteogenesis, but also on angiogenesis, in various cellular models in both physiological and pathological conditions [56, 57].

PEMF can promote bone repair by inducing the activation of various signaling pathways that enhance both osteogenesis and angiogenesis. The Fibroblast Growth Factor (FGF) and VEGF signaling pathways have been shown to be involved in the regulation of osteoblast proliferation and differentiation and in the angiogenesis required for bone formation. The study showed that in the human umbilical vein after exposure of endothelial cells to PEMFs, there was a 150 % increase in FGF-2 mRNA and a 5-fold increase in protein, a molecular shift responsible for the increase in endothelial cells, cell proliferation and tubulization, key steps in the formation of new vessels [58].

In a study by Hyldahl F. et al. demonstrated the effect of PEMFs on VEGF by microglial transmitters. They generated electromagnetic fields using PEMFs, identical to those that appear outside neurons when action potentials propagate. As a result, PEMFs increased mRNA synthesis for VEGF. The authors of the study found that PEMFs enhance the secretion of VEGF proteins from microglia, which have angiogenic and proliferative profiles [59].

In another study by Peng L. et al. studied the effects and associated mechanisms of PEMFs in mice with myocardial infarction. Mice with myocardial infarction were treated with PEMFs (15 Hz, 1.5 mT or 30 Hz, 3.0 mT) for 45 minutes per day for 2 weeks. In addition, an *in vivo* matrigel assay was used to monitor the effect of PEMFs in stimulating angiogenesis. Compared to the sham PEMFs group, treatment with 30 Hz 3.0 mT PEMFs significantly improved cardiac function.

Treatment with PEMFs at 15 Hz 1.5 mT and 30 Hz 3.0 mT increased capillary density, decreased infarct size, increased expression of VEGF protein and S1177, phosphorylated endothelial nitric oxide synthase, as well as increased levels of VEGF mRNA and hypoxia inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) in the border zone of the infarction. In addition, treatment with 30 Hz 3.0 mT also increased the level of FGF2 protein and mRNA and the level of β 1 integrin protein and showed a stronger therapeutic effect [60].

Thus, PEMFs contribute to the regulation of angiogenesis by VEGF, which enhances vascularization, which is an integral part of reparative regeneration.

Osteoplastic materials with magnetically sensitive nanoparticles

Nanoparticles (NPs) are particles that have at least one dimension in the range of nanometer sizes up to \approx 100 nm. Such nanostructures are classified by their high surface area to volume ratio and are therefore particularly strong, versatile and reactive compared to the bulk state. These specific properties open up new and interesting optimization possibilities among the optical, mechanical, and magnetic properties of NPs [61].

A special class is made up of nanoparticles with electromagnetic properties — magnetic nanoparticles (MNPs), an important class of nanoparticles made from pure metals or mixtures of metals and polymers [62]. MNPs are an advanced tool in medicine, since they can be simultaneously functionalized and controlled by a magnetic field [63]. MNPs are widely used in the biomedical field, including magnetic resonance imaging (MRI), cancer therapy, tissue engineering, biosensors, etc.

In maxillofacial surgery and surgical dentistry, therapeutic devices are actively used that have an electromagnetic effect on soft and hard tissues, as well as have anti-inflammatory and reparative effects [64, 65]. The scheme of the electromagnetic device's effect on the processes of reparative osteogenesis and osseointegration of a dental implant is shown in figure 1.

MNPs have unique physicochemical properties that differ significantly from those of conventional materials. One of these properties is the «surface effect». Due

to their influence, nanoparticles exhibit much greater chemical activity compared to macroparticles and, therefore, bind to a particular compound much more efficiently. Another property is magnetism. Magnetic

nanoparticles consist of ferromagnets with a magnetic permeability much higher than unity, and they are capable of being magnetized in the absence of an external magnetic field [66, 67].

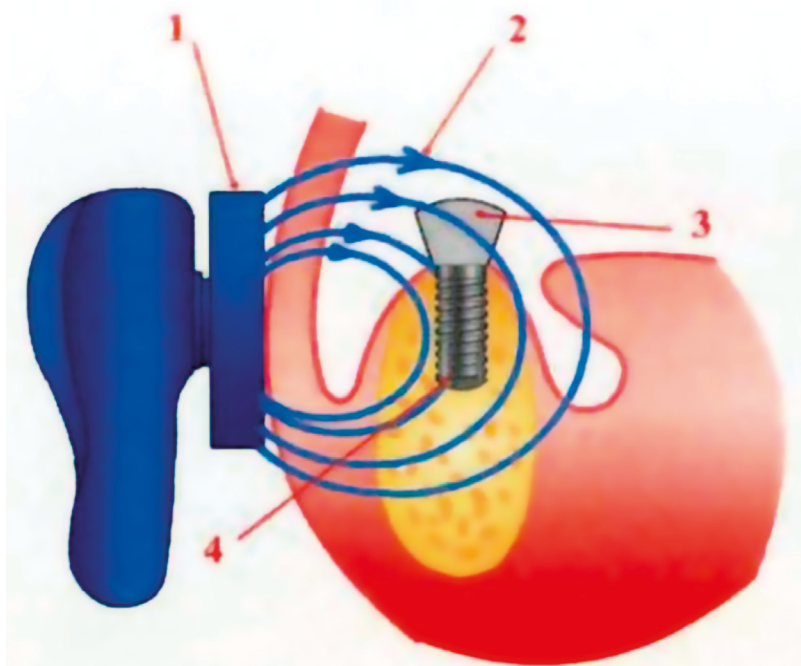


Fig. 1. Schematic representation of an external therapeutic electromagnetic inductor in the buccal region, the propagation of electromagnetic waves and their effect on soft tissues, bone tissues and dental implants. 1 – external inductor, 2 – magnetic flux, 3 – healing abutment, 4 – dental implant

In recent years, much attention has been paid to the interaction between MNPs and cells, which indicates that MNPs can promote cell growth due to their ability to reduce intracellular H_2O_2 through internal peroxidase-like activity and accelerate the progression of the cell cycle. In addition, MNPs can respond to magnetic fields, which makes them suitable for, for example, targeting drugs and separating molecules and cells. The forces generated by magnetic nanoparticles in a magnetic field can significantly affect the behavior of cells. The magnetic force generated by the magnetic field together with MNPs can affect the microenvironment around materials and thus cause a number of changes in cell behavior [68, 69].

Based on these data, in the field of tissue engineering, the inclusion of MNPs in bone scaffolds for the manufacture of magnetic scaffolds is being actively studied. This is advantageous because MNPs can become

an integral component of the scaffold, allowing them to generate a large amount of miniature magnetic forces in the scaffold under the action of an external magnetic field to continuously stimulate osteogenic cell proliferation and extracellular matrix secretion [70].

The most interesting molecules in terms of binding magnetic nanoparticles to target cells are aptamers, synthetic single-stranded RNA or DNA molecules that can specifically bind to any molecular and cellular targets, proteins, small organic molecules, viral particles, bacteria, antibodies, whole cells, cell lysates. and even tissues [71].

The appearance of the material with a magnetic response allows the frameworks to have the appropriate ability to interact with an external magnetic field. In a magnetic field, a material with a magnetic response can provide targeted drug release, improve scaffold performance, and further have a positive effect on bone

formation. The combination of magnetic field treatments will bring significant advances in regenerative medicine and help improve the treatment of bone defects and promote bone repair.

For the effective treatment of extensive bone defects, the development and fabrication of multifunctional biomaterials remains a significant challenge. In a study and Lu J.W. et al. 2018, using the example of a bone tissue defect caused by a tumor process, bone tissue regeneration with antitumor activity was demonstrated. The study used magnetic nanoparticles of modified mesoporous bioglass included in porous scaffolds. The radiated magnetic field from the porous scaffold promoted the expression of genes associated with osteogeny and new bone regeneration due to the activated BMP-2/Smad/Runx2 pathway. Moreover, the magnetic nanoparticles in the porous framework improved the photothermal conversion property. When irradiated with a near-infrared laser, the increased temperature of tumors co-cultivated with the scaffold triggered apoptosis and tumor ablation. Thus, magnetic nanoparticles in the scaffold not only accelerated stem cell proliferation, osteogenic differentiation, and new bone regeneration, but also increased the efficiency of photothermal therapy in bone tumors [72]. Research by Qing Li. et al. showed that a magnetic nanoparticle coated with n-HA is a promising biomagnetic material for future applications [73]. The response of cells and tissues to PEMF in the presence of titanium devices for orthopedic or dental use has been investigated using a wide range of PEMF approaches and settings. The most recent studies narrow their focus to 15 Hz PRF PEMF stimulation or 75 Hz trapezoidal stimuli with higher intensity, around 1–2 mT [74].

Conclusion

Bone tissue regeneration is a complex multi-stage process. Despite the ability of bone to self-heal, the presence of non-standard situations in clinical practice, as well as the growing need for the use of bone materials, determines the strategic search for new methods of its restoration. These new directions include the creation of magnetically

sensitive osteoplastic materials that stimulate osteogenesis and improve the healing of fractures and bone defects.

References / Библиографический список

1. Gilbert W. De Magnete. Dover Publication Inc.: New York, NY, USA, 1958.
2. Von Middendorff AT. Die Iseiptesen Russlands. Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften: St. Petersburg, Russia, 1855.
3. Schott H. Zur Geschichte der Elektrotherapie und ihrer Beziehung zum Heilmagnetismus. In Naturheilverfahren und Unkonventionelle Medizinische Richtunge. Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 1996.
4. Talantov PV. Evidence-based medicine from magic to the search for immortality. *AST Publishing House: CORPUS*. 2019. 560 p. (In Russian). [Талантов П.В. Доказательная медицина от магии до поисков бессмертия. М.: Издательство АСТ: CORPUS, 2019. 560 с.]
5. Pajarinen J, Lin T, Gibon E, Kohno Y, Maruyama M, Nathan K, Lu L, Yao Z, Goodman SB. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing. *Biomaterials*. 2019;196:80–89. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.12.025
6. Diomede F, Marconi GD, Fonticoli L, Pizzicanella J, Merciaro I, Bramanti P, Mazzon E, Trubiani O. Functional Relationship between Osteogenesis and Angiogenesis in Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3242. doi: 10.3390/ijms21093242
7. Massari L, Benazzo F, Falez F, Perugia D, Pietrogrande L, Setti S, Osti R, Vaienti E, Ruosi C, Cadossi R. Biophysical stimulation of bone and cartilage: state of the art and future perspectives. *Int Orthop*. 2019;43(3):539–551. doi: 10.1007/s00264-018-4274-3
8. Majidinia M, Sadeghpour A, Yousefi B. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration. *J Cell Physiol*. 2018;233(4):2937–2948. doi: 10.1002/jcp.26042
9. Shang F, Yu Y, Liu S, Ming L, Zhang Y, Zhou Z, Zhao J, Jin Y. Advancing application of mesenchymal stem cell-based bone tissue regeneration. *Bioact Mater*. 2020;6(3):666–683. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.08.014
10. Zhang S, Li X, Qi Y, Ma X, Qiao S, Cai H, Zhao BC, Jiang HB, Lee ES. Comparison of Autogenous Tooth Materials and Other Bone Grafts. *Tissue Eng Regen Med*. 2021;18(3):327–341. doi: 10.1007/s13770-021-00333-4
11. Muraev AA, Ivanov SY, Ivashkevich SG, Gorshenev VN, Teleshev AT, Kibardin AV, Kobets KK, Dubrovin VK. Organotypic bone grafts-a prospect for the development of modern osteoplastic materials. *Dentistry*. 2017;96(3):36–37. doi: 10.17116/stomat201796336-39. (In Russian). [Мураев А.А., Иванов С.Ю., Ивашкевич С.Г., Горшечнев В.Н., Телешев А.Т., Кибардин А.В., Кобец К.К., Дубровин В.К. Органотипичные костные трансплантаты — перспектива развития современных остеопластических материалов // Стоматология. 2017. Т. 96. № 3. С. 36–37.]
12. Chocholata P, Kulda V, Babuska V. Fabrication of Scaffolds for Bone-Tissue Regeneration. *Materials (Basel)*. 2019;12(4):568. doi: 10.3390/ma12040568

13. Battafarano G, Rossi M, De Martino V, Marampon F, Borro L, Secinaro A, Del Fattore A. Strategies for Bone Regeneration: From Graft to Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1128. doi: 10.3390/ijms22031128
14. Liang B, Liang JM, Ding JN, Xu J, Xu JG, Chai YM. Dimethylxaloylglycine-stimulated human bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes enhance bone regeneration through angiogenesis by targeting the AKT/mTOR pathway. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):335. doi: 10.1186/s13287-019-1410-y
15. Naudot M, Garcia A, Jankovsky N, Barre A, Zabijak L, Azdad SZ, Collet L, Bedoui F, Hébraud A, Schlatter G, Devauchelle B, Marolleau JP, Legallais C, Le Ricousse S. The combination of a poly-caprolactone/nano-hydroxyapatite honeycomb scaffold and mesenchymal stem cells promotes bone regeneration in rat calvarial defects. *J Tissue Eng Regen Med*. 2020;14(11):1570–1580. doi: 10.1002/term.3114
16. Wubneh A, Tsekoura EK, Ayranci C, Uludag H. Current state of fabrication technologies and materials for bone tissue engineering. *Acta Biomater*. 2018;80:1–30. doi: 10.1016/j.actbio.2018.09.031
17. Iaquinta MR, Mazzoni E, Bononi I, Rotondo J, Mazziotta C, Montesi M, Sprio S, Tampieri A, Tognon, Martini F. Adult Stem Cells for Bone Regeneration and Repair. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2019;7:268. doi: 10.3389/fcell.2019.00268
18. Huang X, Das R, Patel A, Nguyen TD. Physical Stimulations for Bone and Cartilage Regeneration. *Regen Eng Transl Med*. 2018;4(4):216–237. doi: 10.1007/s40883-018-0064-0
19. Li S, Wei C, Lv Y. Preparation and Application of Magnetic Responsive Materials in Bone Tissue Engineering. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2020;15(5):428–440. doi: 10.2174/1574888X15666200101122505
20. Zhu F, Liu W, Li P, Zhao H, Deng X, Wang HL. Electric/Magnetic Intervention for Bone Regeneration: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Tissue Eng Part B Rev*. 2023;29(3):217–231. doi: 10.1089/ten.TEB.2022.0127
21. Bingi VN. Principles of electromagnetic biophysics. *FIZMATLIT*. 2011. 592 p. [Бинги В.Н. Принципы электромагнитной биофизики. // М.: ФИЗМАТЛИТ. 2011. 592 стр.] (In Russian).
22. Miller MA, Suvorov EV. Lorentz force. *Soviet Encyclopedia*. 1988. 704 p. [Миллер М.А., Суворов Е.В. Лоренца сила // М.: «Советская энциклопедия». 1988. 704 стр.] (In Russian).
23. Bulygin VS. Lorentz Force. *Great Russian Encyclopedia*. 2004–2017. (In Russian). [Булыгин В.С. Сила Лоренца. М.: Большая российская энциклопедия, 2004–2017.]
24. Ulashchik VS. Physiotherapy. The latest methods and technologies: Reference manual. *Knizhny dom*. 2013. 448 p. (In Russian). [Улащик В.С. Физиотерапия. Новейшие методы и технологии: Справочное пособие. М.: Книжный дом. 2013. 448 с.]
25. Maksimov AV, Shiman AG. Therapeutic application of magnetic fields. *Textbook*. 1991. 49 p. (In Russian). [Максимов А.В., Шиман А.Г. Лечебное применение магнитных полей: Учебное пособие. Л., 1991. 49 стр.]
26. Binhi VN, Rubin AB. Theoretical Concepts in Magnetobiology after 40 Years of Research. *Cells*. 2022;11(2):274. doi: 10.3390/cells11020274
27. Ning C, Zhou Z, Tan G, Zhu Y, Mao C. Electroactive polymers for tissue regeneration: Developments and perspectives. *Prog. Polym. Sci*. 2018;81:144–162. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2018.01.001
28. Ribeiro C, Sencadas V, Correia DM, Lanceros-Méndez S. Piezoelectric polymers as biomaterials for tissue engineering applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2015;136:46–55. doi:10.1016/j.colsurfb.2015.08.043
29. Halperin C, Mutchnik S, Agronin A, Molotskii M, Urenski P, Salai M, Rosenman G. Piezoelectric effect in human bones studied in nanometer scale. *Nano Letters*. 2004;4(7):1253–1256, doi: 10.1021/nl049453i
30. Fukada E, Yasuda I. On the Piezoelectric Effect of Bone. *J. Phys. Soc. Jpn*. 1957;12:1158–1162. doi: 10.1143/JPSJ.12.1158
31. Zhou T, Gao B, Fan Y, Liu Y, Feng S, Cong Q, Zhang X, Zhou Y, Yadav PS, Lin J, Wu N, Zhao L, Huang D, Zhou S, Su P, Yang Y. Piezo1/2 mediate mechanotransduction essential for bone formation through concerted activation of NFAT-YAP1- β -catenin. *Elife*. 2020;9: e52779. doi: 10.7554/eLife.52779
32. Wolfenson H, Yang B, Sheetz MP. Steps in Mechanotransduction Pathways that Control Cell Morphology. *Annu Rev Physiol*. 2019;81:585–605. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121245
33. Qin L, Liu W, Cao H, Xiao G. Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Res*. 2020;8:23. doi: 10.1038/s41413-020-0099-y
34. Xu X, Liu S, Liu H, Ru K, Jia Y, Wu Z, Liang S, Khan Z, Chen Z, Qian A, Hu L. Piezo Channels: Awesome Mechanosensitive Structures in Cellular Mechanotransduction and Their Role in Bone. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6429. doi: 10.3390/ijms22126429
35. Qi Y, Zhang S, Zhang M, Zhou Z, Zhang X, Li W, Cai H, Zhao BC, Lee ES, Jiang HB. Effects of Physical Stimulation in the Field of Oral Health. *Scanning*. 2021;2021:5517567. doi: 10.1155/2021/5517567
36. Jing D, Zhai M, Tong S, Xu F, Cai J, Shen G, Wu Y, Li X, Xie K, Liu J, Xu Q, Luo E. Pulsed electromagnetic fields promote osteogenesis and osseointegration of porous titanium implants in bone defect repair through a Wnt/ β -catenin signaling-associated mechanism. *Sci Rep*. 2016;6:32045. doi: 10.1038/srep32045
37. Umiatin U, Hadisoebroto Dilogio I, Sari P, Kusuma Wijaya S. Histological Analysis of Bone Callus in Delayed Union Model Fracture Healing Stimulated with Pulsed Electromagnetic Fields (PEMF). *Scientifica (Cairo)*. 2021;2021:4791172. doi: 10.1155/2021/4791172
38. Yuan J, Xin F, Jiang W. Underlying Signaling Pathways and Therapeutic Applications of Pulsed Electromagnetic Fields in Bone Repair. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(4):1581–1594. doi: 10.1159/000489206
39. Mansourian M, Shanei A. Evaluation of Pulsed Electromagnetic Field Effects: A Systematic Review and Meta-Analysis on Highlights of Two Decades of Research In Vitro Studies. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6647497. doi: 10.1155/2021/6647497
40. Zhai M, Jing D, Tong S, Wu Y, Wang P, Zeng Z, Shen G, Wang X, Xu Q, Luo E. Pulsed electromagnetic fields promote in vitro osteoblastogenesis through a Wnt/ β -catenin signaling-associated mechanism. *Bioelectromagnetics*. 2016;37(3):152–162. doi: 10.1002/bem.21961
41. Okada R, Yamato K, Kawakami M, Kodama J, Kushioka J, Tateiwa D, Ukon Y, Zeynep B, Ishimoto T, Nakano T, Yoshikawa H, Kaito T. Low magnetic field promotes recombinant human BMP-2-induced bone formation and influences orientation of trabeculae and bone marrow-derived stromal cells. *Bone Rep*. 2021;14:100757. doi: 10.1016/j.bonr.2021.100757

42. Kamei N, Adachi N, Ochi M. Magnetic cell delivery for the regeneration of musculoskeletal and neural tissues. *Regen Ther.* 2018;9:116–119. doi: 10.1016/j.reth.2018.10.001
43. Peng L, Fu C, Xiong F, Zhang Q, Liang Z, Chen L, He C, Wei Q. Effectiveness of Pulsed Electromagnetic Fields on Bone Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Bioelectromagnetics.* 2020;41(5):323–337. doi: 10.1002/bem.22271
44. Zhao H, Liu C, Liu Y, Ding Q, Wang T, Li H, Wu H, Ma T. Harnessing electromagnetic fields to assist bone tissue engineering. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):7. doi: 10.1186/s13287-022-03217-z
45. Di Bartolomeo M, Cavani F, Pellacani A, Grande A, Salvatori R, Chiarini L, Nocini R, Anesi A. Pulsed Electro-Magnetic Field (PEMF) Effect on Bone Healing in Animal Models: A Review of Its Efficacy Related to Different Type of Damage. *Biology (Basel).* 2022;11(3):402. doi: 10.3390/biology11030402
46. Yang J, Zhou S, Lv H, Wei M, Fang Y, Shang P. Static magnetic field of 0.2–0.4 T promotes the recovery of hindlimb unloading-induced bone loss in mice. *Int J Radiat Biol.* 2021;97(5):746–754. doi: 10.1080/09553002.2021.1900944
47. Naito Y, Yamada S, Jinno Y, Arai K, Galli S, Ichikawa T, Jimbo R. Bone-Forming Effect of a Static Magnetic Field in Rabbit Femurs. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2019;39(2):259–264. doi: 10.11607/prd.3220
48. Zhang J, Ding C, Ren L, Zhou Y, Shang P. The effects of static magnetic fields on bone. *Prog Biophys Mol Biol.* 2014;114(3):146–52. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2014.02.001
49. Zhang J, Meng X, Ding C, Shang P. Effects of static magnetic fields on bone microstructure and mechanical properties in mice. *Electromagn Biol Med.* 2018;37(2):76–83. doi: 10.1080/15368378.2018.1458626
50. Zhang XY, Xue Y, Zhang Y. Effects of 0.4 T rotating magnetic field exposure on density, strength, calcium and metabolism of rat thigh bones. *Bioelectromagnetics.* 2006;27(1):1–9. doi: 10.1002/bem.20165
51. Pan X, Xiao D, Zhang X, Huang Y, Lin B. Study of rotating permanent magnetic field to treat steroid-induced osteonecrosis of femoral head. *Int Orthop.* 2009;33(3):617–23. doi: 10.1007/s00264-007-0506-7
52. Du L, Fan H, Miao H, Zhao G, Hou Y. Extremely low frequency magnetic fields inhibit adipogenesis of human mesenchymal stem cells. *Bioelectromagnetics.* 2014;35(7):519–30. doi: 10.1002/bem.21873
53. Jing D, Cai J, Wu Y, Shen G, Zhai M, Tong S, Xu Q, Xie K, Wu X, Tang C, Xu X, Liu J, Guo W, Jiang M, Luo E. Moderate-intensity rotating magnetic fields do not affect bone quality and bone remodeling in hindlimb suspended rats. *PLoS One.* 2014;9(7):e102956. doi: 10.1371/journal.pone.0102956
54. Lee EJ, Jain M, Alimperti S. Bone Microvasculature: Stimulus for Tissue Function and Regeneration. *Tissue Eng Part B Rev.* 2021;27(4):313–329. doi: 10.1089/ten.TEB.2020.0154
55. Lopes D, Martins-Cruz C, Oliveira MB, Mano JF. Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. *Biomaterials.* 2018;185:240–275. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.09.028
56. Wiszniak S, Schwarz Q. Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A. *Biomolecules.* 2021;11(1):128. doi: 10.3390/biom11010128
57. Li Y, Baccouche B, Olayinka O, Serikbaeva A, Kazlauskas A. The Role of the Wnt Pathway in VEGF/Anti-VEGF-Dependent Control of the Endothelial Cell Barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(12):17. doi: 10.1167/iovs.62.12.17
58. Calìogna L, Medetti M, Bina V, Brancato AM, Castelli A, Jannelli E, Ivone A, Gastaldi G, Annunziata S, Mosconi M, Pasta G. Pulsed Electromagnetic Fields in Bone Healing: Molecular Pathways and Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7403. doi: 10.3390/ijms22147403
59. Hyldahl F, Hem-Jensen E, Rahbek UL, Tritsaris K, Dissing S. Pulsed electric fields stimulate microglial transmitter release of VEGF, IL-8 and GLP-1 and activate endothelial cells through paracrine signaling. *Neurochem Int.* 2023;163:105469. doi: 10.1016/j.neuint.2022.105469
60. Peng L, Fu C, Liang Z, Zhang Q, Xiong F, Chen L, He C, Wei Q. Pulsed Electromagnetic Fields Increase Angiogenesis and Improve Cardiac Function After Myocardial Ischemia in Mice. *Circ J.* 2020;84(2):186–193. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0758
61. Cardoso VF, Francesko A, Ribeiro C, Bañobre-López M, Martins P, Lanceros-Mendez S. Advances in Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications. *Adv Healthc Mater.* 2018;7(5). doi: 10.1002/adhm.201700845
62. Farzin A, Etesami SA, Quint J, Memic A, Tamayol A. Magnetic Nanoparticles in Cancer Therapy and Diagnosis. *Adv Healthc Mater.* 2020;9(9):e1901058. doi: 10.1002/adhm.201901058
63. Shubayev VI, Pisanic TR, Jin S. Magnetic nanoparticles for theragnostics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009;61(6):467–467. doi: 10.1016/j.addr.2009.03.007
64. Shustov MA, Shustova VA. Physiotherapy in dentistry and maxillofacial surgery. *SpetsLit.* 2019. 167 p. (In Russian). [Шустов М.А., Шустова В.А. Физиотерапия в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. С.: СпецЛит, 2019. 167 с.]
65. Vyckov AI. Electromagnetic stimulation of regeneration processes during dental implantation: dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. М. 2005. 186 p. (In Russian). [Бычков А.И. Электромагнитостимуляция процессов регенерации при дентальной имплантации: дисс. мед. наук. М., 2005. 186 с.]
66. Dagaev ND. Properties of magnetic iron oxide nanoparticles and their applications. *Science and education: topical issues of theory and practice: materials of the International scientific and methodological conference, Orenburg.* 2021;223–225. (In Russian). [Дзагев Н.Д. Свойства магнитных наночастиц оксида железа и области их применения // Наука и образование: актуальные вопросы теории и практики: материалы Международной научно-методической конференции, Оренбург, 2021. С. 223–225.]
67. Kuklina AS. Magnetite nanoparticles: preparation methods and properties (literature review). *Modern science.* 2019;6(2):8–12. (In Russian). [Куклина А.С. Наночастицы магнетита: методы получения и свойства (литературный обзор) // Modern science. 2019. Т. 6. № 2. С. 8–12.]
68. Aghajanian AH, Bigham A, Sanati A, Kefayat A, Salamat MR, Sattary M, Rafienia M. A 3D macroporous and magnetic Mg₂SiO₄-CuFe₂O₄ scaffold for bone tissue regeneration: Surface modification, in vitro and in vivo studies. *Biomater Adv.* 2022;1(37):212809. doi: 10.1016/j.bioadv.2022.212809
69. Wu D, Chang X, Tian J, Kang L, Wu Y, Liu J, Wu X, Huang Y, Gao B, Wang H, Qiu G, Wu Z. Bone mesenchymal stem cells stimulation by magnetic nanoparticles and a static magnetic field: release of

exosomal miR-1260a improves osteogenesis and angiogenesis. *J Nanobiotechnology*. 2021;19(1):209. doi: 10.1186/s12951-021-00958-6

70. Xia Y, Chen H, Zhao Y, Zhang F, Li X, Wang L, Weir MD, Ma J, Reynolds MA, Gu N, Xu HNK. Novel magnetic calcium phosphate-stem cell construct with magnetic field enhances osteogenic differentiation and bone tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;98:30–41. doi: 10.1016/j.msec.2018.12.120

71. Zamai TN, Tolmacheva TV. New strategies for bone tissue regeneration using magnetomechanical transduction. *Siberian Medical Review*. 2021;6:5–11 (In Russian). [Замай Т.Н., Толмачева Т.В. Новые стратегии регенерации костной ткани с помощью магнитомеханической трансдукции // Сибирское медицинское обозрение. 2021. № 6. С. 5–11.]

72. Lu JW, Yang F, Ke QF, Xie XT, Guo YP. Magnetic nanoparticles modified-porous scaffolds for bone regeneration and photothermal therapy against tumors. *Nanomedicine*. 2018;14(3):811–822. doi: 10.1016/j.nano.2017.12.025

73. Qing L, Gang Z, Tong W, Yongzhao H, Xuliang D, Yan Wei. Investigations into the Biocompatibility of Nano-hydroxyapatite Coated Magnetic Nanoparticles under Magnetic Situation. *Journal of Nanomaterials*. 2015;10. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/835604>

74. Galli C, Pedrazzi G, Mattioli-Belmonte M, Guizzardi S. The Use of Pulsed Electromagnetic Fields to Promote Bone Responses to Biomaterials In Vitro and In Vivo. *Int J Biomater*. 2018;2018:8935750. doi: 10.1155/2018/8935750

Применение магнитного поля в регенерации костной ткани: современное состояние вопроса и перспективы развития метода

А.А. Мураев¹ , Г.Г. Манукян¹ , К.М. Салех¹  ✉,
А.П. Бонарцев² , А.В. Волков¹ 

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация

✉ ms.s.karina@mail.ru

Аннотация. *Актуальность.* Магниты с давних времен использовались для лечения различных заболеваний, особенно при воспалительных процессах. Согласно существующим историческим данным, магнитотерапию применяли уже в древности китайцы, египтяне и греки. Разная сила магнитного поля по-разному влияет на клетки, при этом наиболее широко используются магнитные поля средней силы. В настоящем обзоре литературы представлены краткая история и современное состояние вопроса применения магнитного поля в регенерации костной ткани. Уточнены современные знания о механизмах физиологической и репаративной регенерации, восстановления костной ткани, а также рассмотрены современные направления инженерии костной ткани с учетом особенностей микроциркуляции и влияние магнитного поля на физиологию костной ткани и репаративную регенерацию. Одним из ключевых выводов обзора является то, что магнитное поле улучшает восстановление костной ткани, влияя на метаболическое поведение клеток. Исследования показывают, что магнитотерапия способствует активации клеточных процессов, ускоряет образование новой костной ткани и повышает ее качество. Также отмечается, что магнитное поле оказывает положительное влияние на микроциркуляцию, улучшая кровоснабжение тканей и способствуя лучшему поступлению питательных веществ к месту повреждения. Это способствует более быстрому заживлению ран и ранней реабилитации пациентов. *Выводы.* Магнитотерапия является одним из эффективных физических и реабилитационных методов лечения, которые будут приобретать все большее значение в современной медицине. Однако необходимо проводить дальнейшие исследования для более полного понимания механизмов действия магнитного поля на костную ткань и определения оптимальных параметров его применения.

Ключевые слова: магнитное поле, костная ткань, регенерация, магнитотерапия, импульсивные электромагнитные поля

Информация о финансировании. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 20–64–47008 (по аффилиации Биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова).

Вклад авторов: Манукян Г.Г., Салех К.М. — обзор литературы, написание текста; Мураев А.А., Бонарцев А.П., Волков А.В. — подготовка и редактирование рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 14.07.2023. Принята 07.02.2024.

Для цитирования: *Muraev A.A., Manukyan G.G., Salekh K.M., Bonartsev A.P., Volkov A.V.* Magnetic field application in bone tissue regeneration: issue current status and prospects for method development // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 1. С. 9–22. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–9–22

Corresponding author: Salekh Karina Mustafaevna — PhD student of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Institute of Medicine, RUDN University, 117198, Miklukho- Maklaya str., 10, Moscow, Russian Federation. E-mail: ms.s.karina@mail.ru

Salekh K.M. ORCID 0000–0003–4415–766X

Manukyan G.G. ORCID 0009–0007–8636–994X

Muraev A.A. ORCID 0000–0003–3982–5512

Bonartsev A.P. ORCID 0000–0001–5894–9524

Volkov A.V. ORCID 0000–0002–5611–3990

Ответственный за переписку: Салех Карина Мустафаевна — аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, медицинский институт РУДН, Российская Федерация, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10. E-mail: ms.s.karina@mail.ru

Салех К.М. SPIN 1798–1439; ORCID 0000–0003–4415–766X

Манукян Г.Г. ORCID 0009–0007–8636–994X





Мураев А.А. SPIN 1431–5936; ORCID 0000–0003–3982–5512

Бонарцев А.П. SPIN 1688–2226; ORCID 0000–0001–5894–9524

Волков А.В. SPIN 1126–1347; ORCID 0000–0002–5611–3990

DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-23-34
EDN: UIZFLIОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW

Комплексный подход к диагностике, лечению и профилактике кариеса у детей раннего и дошкольного возрастов

Д.А. Симоненко  , В.А. Журбенко , А.Е. Карлаш Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Российская Федерация
 vip.simonenko02@bk.ru

Аннотация: *Актуальность.* Кариес зубов, по мнению всемирной организации здравоохранения, является одним из наиболее распространенных заболеваний у детей во всем мире. При отсутствии своевременной диагностики и лечения, кариозный процесс может повлиять не только на эффективность жевательной функции, но и на речь, улыбку и, как следствие, психосоциальную адаптацию, а также на качество жизни ребенка и семьи. Несмотря на то, что этиологические факторы хорошо известны уже много лет, снижение количества пораженных кариесом зубов у детей по-прежнему остается актуальной задачей. Данное исследование представляет собой обзор информационных источников о распространенности, этиологии и комплексном подходе к диагностике, лечению и профилактике кариеса зубов у детей. Авторами был проведен анализ научных данных в поисковых системах PubMed, Google Scholar и eLibrary. *Выводы.* На основе литературного обзора был выявлен ряд современных тенденций, которые определяют череду ключевых гипотез, обобщающих накопленный материал и подтверждают перспективность и актуальность проблемы. Цель состоит в том, чтобы помочь клиницистам распознать общие закономерности течения кариеса у детей и принять соответствующие решения относительно диагностики, лечения и профилактики кариозных поражений, принимая во внимание доступные методы, материалы, знания, возраст и особенности анамнеза пациента. Также важно создать комфортную и безопасную атмосферу во время приема, поскольку незнакомство с новым физическим взаимодействием может спровоцировать тревогу как стандартную реакцию на неопределенность, следствием которой часто бывает детская стоматофобия, способствующая поведенческому сопротивлению при повторных посещениях. В целом, на основании проведенного анализа, можно сделать вывод о том, что применение комплексного подхода при диагностике и лечении имеет большой потенциал для достижения лучших результатов в работе со стоматологическими пациентами раннего и дошкольного возрастов, развитие и совершенствование которого должно оставаться приоритетной задачей для обеспечения более полноценного и эффективного лечения детей и поддержания их здоровья в долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: кариес, диагностика кариеса, лечение кариеса, начальный кариес, кариес у детей, неинвазивные методы, профилактика

Информация о финансировании. Авторы не получали финансовую поддержку для исследования, написания и публикации данной статьи.

© Симоненко Д.А., Журбенко В.А., Карлаш А.Е., 2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Вклад авторов: Симоненко Д.А. — обработка материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Журбенко В.А. — концепция и дизайн исследования; Карлаш А.Е. — сбор материала, обработка материала

Информация о конфликте интересов — авторы декларируют отсутствие конфликта интересов

Этическое утверждение — неприменимо

Благодарности — неприменимо

Информированное согласие на публикацию — неприменимо


Поступила 20.11.2023. Принята 15.01.2024

Для цитирования: Симоненко Д.А., Журбенко В.А., Карлаш А.Е. Комплексный подход к диагностике, лечению и профилактике кариеса у детей раннего и дошкольного возрастов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 1. С. 23–34. doi: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-23-34

An integrated approach to the diagnosis, treatment and prevention of caries in early and preschool age children

Daniil A. Simonenko  , Veronika A. Zhurbenko , Anastasiya E. Karlash 

Kursk state medical university, Kursk, Russian Federation

 vip.simonenko02@bk.ru

Abstract. Relevance. Dental caries, according to World Health Organization, is one of the most common diseases in children throughout the world. In the absence of timely diagnosis and treatment, the carious process can affect not only the efficiency of chewing function, but also speech, smile and, as a consequence, psychosocial adaptation, as well as the quality of life of the child and family. Despite the fact that the etiological factors have been well known for many years, reducing the number of teeth affected by caries in children still remains an urgent task. This article is a review of information sources about the prevalence, etiology and integrated approach to the diagnosis, treatment and prevention of dental caries in children. The authors analyzed scientific data in the search engines PubMed, Google Scholar and eLibrary. **Conclusion.** Based on the literature review, a number of modern trends were identified that define a series of key hypotheses that summarize the accumulated material and confirm the prospects and relevance of the problem. The goal is to help clinicians recognize common patterns of caries in children and make appropriate decisions regarding the diagnosis, treatment and prevention of carious lesions, taking into account available methods, materials, knowledge, age and patient history. It is also important to create a comfortable and safe environment during the appointment, as unfamiliarity with a new physical interaction can provoke anxiety as a standard response to uncertainty, which often results in childhood dental phobia, contributing to behavioral resistance to return visits. In general, based on the analysis, we can conclude that the use of an integrated approach to diagnosis and treatment has great potential for achieving better results in working with dental patients of early and preschool age, the development and improvement of which should remain a priority to ensure more complete and effective treatment of children and maintaining their health in the long term.

Keywords: caries, caries diagnosis, caries treatment, initial caries, caries in children, non-invasive methods, prevention, early childhood caries

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. Simonenko D.A. — processing of the material, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript; Zhurbenko V.A. — concept and design of the study; Karlash A.E. — collection of material, processing of material

Conflicts of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements — not applicable

Ethics approval — not applicable

Consent for publication — not applicable

Received 20.11. 2023. Accepted 15.01.2024.

For citation: *Simonenko DA, Zhurbenko VI, Karlash AE. An integrated approach to the diagnosis, treatment and prevention of caries in early and preschool age children. RUDN Journal of Medicine. 2024;28(1): 23–34. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–23–34*

Введение

В настоящее время научные достижения привели к заметному совершенствованию профилактики, диагностики и лечения кариеса зубов у детей, но несмотря на достаточное внедрение программ первичной профилактики, кариес молочных зубов (ранний детский кариес) остается серьезной проблемой общественного здравоохранения в мире [1, 2]. В России показатели развития кариеса у детей раннего возраста свидетельствует о том, что у каждого ребенка из данной возрастной группы обнаруживаются кариозные поражения практически 4 зубов (3,7 на основании индекса КП) с распространенностью от 15 % до 85 % [3]. На основании ранних сроков и быстрого прогрессирования у детей раннего и дошкольного возрастов, в зарубежной литературе предложены термины «кариес раннего детства», принятый на летней конференции NIDCR (National Institute of Dental and Craniofacial Research) в 1999 г., и «кариес позднего детства» [4]. Кариес раннего детства (Early childhood caries, ECC) — кариес зубов, характеризующийся наличием одной или более кариозной, удаленной или запломбированной поверхностью у детей до трехлетнего возраста, преимущественно на окклюзионных поверхностях [5]. У данной группы локализация развития сопряжена с незавершенной минерализацией эмали фиссур прорезывающихся зубов. Кариес позднего детства (Late Childhood Caries, LCC) — термин, появившийся в современной детской стоматологии

совсем недавно, позволивший отделить процесс развития кариеса у детей дошкольной возрастной группы от понятия ECC и характеризующий любое кариозное поражение в возрасте от трехлетнего возраста до момента сменного прикуса (5–6 лет), локализация которого включает уже и аппроксимальные поверхности зубов [6, 7]. Несмотря на достаточную полноту понятий, данные термины не получили широкого распространения среди стоматологической общественности России, тем не менее, ECC и LCC соответствуют кариесу у детей раннего и дошкольного возрастов соответственно, что делает их уместными в рамках данного обзора.

Кариес у детей раннего и дошкольного возрастов

На сегодняшний день предложено большое количество этиологических факторов, объясняющих развитие кариеса у детей, что делает данное заболевание полиэтиологичным [8]. В большинстве научно-исследовательских работ по изучению механизмов возникновения и развития кариеса ключевым фактором является результат сложного взаимодействия с течением времени между кислотообразующими бактериями, ферментируемыми углеводами и кариесрезистентностью [9, 8]. Данное положение наглядно иллюстрируется на рисунке 1 с помощью трилистника Кейза (P.H. Keyes, 1963), дополненного фактором вре-

мени и демонстрирующего, что кариес возникает только при одновременном воздействии всех вышеуказанных факторов: кариесогенной

микрофлоры, наличии углеводистых остатков, снижении кариесрезистентности и длительности взаимодействия [10, 11].

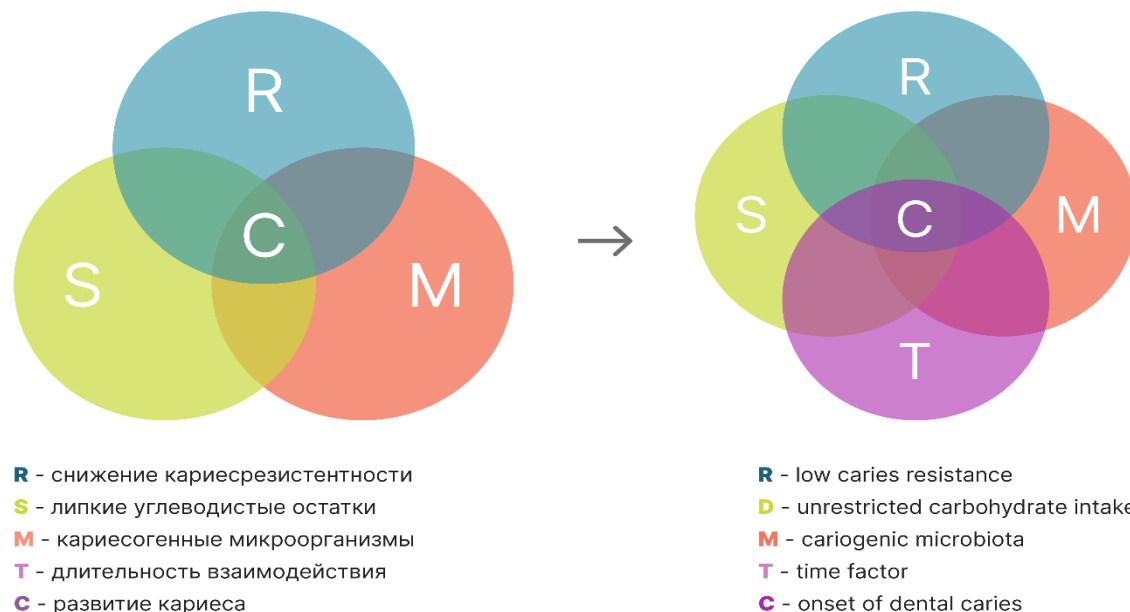


Рис. 1. «Трилистник Кейза» (слева), модифицированный фактором времени (справа), отражающий современное представление о возникновении кариеса

Fig. 1: Keyes Triad (left) expanded with time factor (right) explained the modern theory of caries development

Рацион детей раннего и дошкольного возраста часто сопряжен с потреблением большого количества простых углеводов, а именно продуктов, содержащих сахарозу, которая является субстратом кариесогенных микроорганизмов. Образующиеся кислоты снижают pH в зубной пленке, прикрепленной к поверхности эмали, что нарушает баланс процессов реминерализации эмали в сторону деминерализации и приводит к развитию кариесогенной ситуации, исход которой зависит от кариесрезистентности макроорганизма, уровня профилактики и срока её диагностики специалистом [12–14].

Методы диагностики кариеса у детей раннего и дошкольного возрастов

Принимая во внимание вышеизложенное, довольно остро встает вопрос о возможностях ранней

диагностики кариеса у детей раннего и дошкольного возрастов, к которым относятся основные и дополнительные методы обследования. К основным методам относят визуальный осмотр и зондирование.

Визуальный осмотр — основной метод диагностики кариеса, производят визуальную оценку состояния поверхностного слоя эмали исследуемого зуба.

Зондирование — с помощью острого или пуговчатого зонда оценивают шероховатость эмали, обращая внимание на «застревание» зонда в определенных участках.

Данные клинические методы являются одними из первостепенных на начальных этапах диагностики кариеса, однако, при выявлении ранних признаков кариеса у детей раннего и дошкольного возрастов, их применение не рекомендуется из-за низкой информативности, субъективизма и ятрогенных рисков,

таких как повреждение тонкого слоя эмали острым кончиком зонда и контаминации микроорганизмами соседних областей поверхности эмали [15, 16].

Более современным и точным методом является выявление кариеса по Международной системе обнаружения и оценки кариеса (ICDAS II, 2005). Данная концепция включает три основных этапа: выявление кариеса, оценка стадии кариозного процесса и оценка активности кариозного процесса [17]. Принцип основан на анализе гистологических изменений в твердых тканях зуба при витальном окрашивании поверхности [18]. Специфичность применения данной системы у детей для обнаружения начальных патологических изменений структуры эмали состоит в том, что она предназначена для предшествующих образованию полости стадий [19].

В контексте данного обзора, для выявления скрытых при визуальном осмотре начальных кариозных дефектов, применяют современные дополнительные методы обследования, представляющее, по нашему мнению, куда более значимую диагностическую пользу. К ним относят: цифровая рентгенодиагностика; метод лазерно-индуцированной флюоресценции (LIF); метод лазерной флуоресценции с усилением красителя (DELFL); метод количественной лазерно-индуцированной флуоресценции (QLF); методы аналоговой (FOTI) и цифровой фиброоптическую трансиллюминации (DIFOTI).

Цифровая рентгенодиагностика — рентгенологические методы обследования, применяемые у детей для выявления начального в труднодоступных областях кариеса (например, глубоких фиссурах и апроксимальных поверхностях) [20].

В последнее время в клиническую практику детского врача-стоматолога в дополнение к рентгенологическим методам исследования, одним из главных недостатков которых является радиационная нагрузка, ограничивающая применение у отдельных лиц раннего и дошкольного возрастов, активно внедряются современные методы диагностики начального кариеса, основанные на применении явлений флуоресценции и трансиллюминации.

Лазерно-индуцированная флуоресценция (Laser-induced fluorescence, LIF) — метод, предназначенный для обнаружения начальных стадий кариеса, преимущественно на окклюзионных поверхностях, с помощью устройства Diagnodent pen (KaVo). Его действие основано на лазерном диоде, генерирующем свет инфракрасного диапазона с длиной волны $\lambda = 655$ нм, который поглощается эмалью и, отражаясь, меняет изначальную длину волны [21]. Такое влияние инфракрасного света на твердые ткани объясняется возникающей пористостью эмали в результате её начинающейся деминерализации, а также выделением тетрапирольных ароматических метаболитов кариесогенными микроорганизмами, преимущественно порфиринов, которые вызывают изменение флуоресценции в ответ на инфракрасный спектр [22]. Степень деминерализации оценивают с помощью изменяющихся значений на светодиодном табло устройства от 0 до 99, при значениях более или равных 25 кариес считают верифицированным.

Лазерная флуоресценция, усиленная красителем (Dye-Enhanced Laser Fluorescence, DELFL) — усовершенствованная версия LIF путем применения флуоресцентных веществ тетракис-N-метилпиридилпорфирина (TMPyP), являющегося синтетическим аналогом порфирина кариесогенных микроорганизмов, или флуоресцеина натрия (SF). Метод заключается в проникновении нанесенного на исследуемую поверхность вещества в толщу эмали за счет капиллярного действия и дальнейшей адсорбции на деминерализованных участках твердых тканей. Далее, аналогично методу, описанному выше, с помощью излучателя инфракрасного спектра производят оценку флуоресценции, на основании которой ставится диагноз [23, 24].

Количественная свето-индуцированная флуоресценция (Quantitative Light-induced Fluorescence, QLF) — метод, основанный на явлениях светоиндуцированной флуоресценции, с возможностью количественного представления объема деминерализации участка твердых тканей путем оценки потери автофлуоресценции эмали в процентном соотношении. Проникающее в пораженную кариес-

сом эмаль излучение вызывает её флюоресценцию в более темном спектре по сравнению с интактной тканью из-за рассеивания волн в пористой, деминерализованной эмали. Из устройств, применяющих технологию QLF для диагностики кариеса, на рынке представлен аппарат VistaCam iX Proof, использующий в своей конструкции диод, излучающий свет с длиной волны $\lambda = 405$ нм, и светофильтр, принимающий отражение и интерпретирующий результат для количественной оценки. На сегодняшний день, QLF является одним из совершенных методов для выявления скрытых очагов деминерализации, так как обладает высокой специфичностью и абсолютной безопасностью [19, 21].

Аналоговая фиброоптическая трансиллюминация (Fiber-Optic Transillumination, FOTI) — технология визуализации начального кариеса, действующая на основе разности светопропускной способности здоровой и пораженной эмали. Оптический диод устройства испускает ярко-белый свет, который усиленно поглощается и преломляется деминерализованными тканями из-за нарушенной микроструктуры, в результате чего пораженный участок при облучении выглядит темнее, нежели здоровая эмаль. Данный метод дает представление о локализации и количестве очагов деминерализации. Однако, несмотря на удобство и быстроту интерпретации результатов, данный метод не получил широкого распространения среди клиницистов и является скорее экспериментальным, так как оценка интенсивности затемнения свечения является субъективной и зависит от многих посторонних факторов [19, 25].

Цифровая фиброоптическая трансиллюминация (Digital Imaging Fiber-Optic Transillumination, DIFOTI) — усовершенствованная версия традиционной фиброоптической трансиллюминации, в которой применяется камера и цифровой модуль для качественной и количественной оценки исследуемого участка. Принцип действия тот же, что и у метода FOTI: с помощью аппарата DIAGNOcam (Kavo), генерируется белый свет, проходящий через структуры эмали, в результате чего возникает трансиллюминация, которую фиксирует камера и оцифровывает в режиме реального времени для

изучения очага деминерализации. Невзирая на то, что данный метод зарекомендовал себя как более совершенная версия традиционного FOTI, он не лишен недостатков, а именно невозможность определения глубины поражения, невозможность применения во фронтальном участке, а также возможных ложноположительных результатов трансиллюминации из-за высокой степени рассеивания и разности поглощения света твердыми тканями [26, 27].

Подводя итоги по диагностике, можно сделать вывод, что описанные методы являются достаточно современными, удобными в применении, а главное безопасными для использования в клинике детской стоматологии, так как не несут в себе лучевой нагрузки, однако существуют и недостатки, которые необходимо учитывать при планировании диагностического плана. Тем не менее, комплексное применение представленных методов позволяет нивелировать большинство минусов отдельных технологий и достигнуть наилучших результатов в диагностике и лечении пациентов раннего и дошкольного возраста.

Комплексные методы лечения кариеса у детей раннего и дошкольного возрастов

Выбор метода лечения кариеса зубов у детей раннего и дошкольного возрастов является одной из актуальных проблем детской стоматологии. В рамках объема вмешательства, все нижеописанные методы можно разделить на инвазивные и малоинвазивные. Современные технологии позволяют все сильнее расширять диапазон применения неинвазивных технологий, что улучшает качество, прогноз лечения, а также оказывает меньшее травмирующее воздействие психоэмоциональное состояние ребенка.

К инвазивным методам лечения относят традиционное препарирование деминерализованных твердых тканей с помощью стоматологического наконечника. Несмотря на относительные простоту и малый объем необходимых инструментов, важно учитывать, что инвазивные методики являются одной из основных причиной развития стоматофобии у детей, проявляющейся постоянными и чрезмер-

ными неприятными эмоциональными реакциями на устрашающие стимулы, которые возникают до и во время стоматологического приема. В результате этого визит к врачу оказывается отсроченным на неопределенный срок, что в перспективе может сказаться на состоянии зубочелюстной системе ребенка. Особенно этому подвержены пациенты, впервые посещающие кабинет стоматолога — дети раннего и дошкольного возрастов [28]. Поэтому так важно уделять повышенное внимание изучению и повсеместному внедрению малоинвазивных техник лечения кариеса в отделениях детской стоматологии.

К малоинвазивным методам, применяемым для лечения кариеса у детей раннего и дошкольного возрастов относятся: инфильтрация ICON, технология водно-абразивного препарирования AquaCare, применение озона, серебрение, лазерная терапия, фторирование.

Лечение методом инфильтрации (Infiltration CONcept, ICON) — концепция, основанная на явлении инфильтрации, разработанная специалистами Н. Meyer-Lueckel и S. Paris в 2009 г. в Германии. Схема лечения заключается в пропитывании тканей эмали, подвергшихся деминерализации, препаратом на основе метакрилата, который выпускается компанией DMG, Германия. Принцип действия основан на инфильтрации твердых тканей специальным веществом, которое обеспечивает стабилизацию начального кариеса за счет заполнения пор в деминерализованной эмали [29, 30]. Данная технология позволяет без инвазивных манипуляций стабилизировать начальный кариозный процесс, по рентгенологической классификации соответствующий уровням E1-D1, сохранив окружающие очаг деминерализации здоровые ткани. Кроме того, нет потребности в местном обезболивании, так как процедура проводится без препарирования, что особенно важно при работе с детьми раннего и дошкольного возраста в целях предупреждения развития тревоги и стоматофобии [28].

Хочется отметить, что были проанализированы отечественные и зарубежные источники (eLibrary, PubMed, Google Scholar) на предмет выявления

аллергических реакций на препарат компании DMG, в результате информации о зафиксированных случаях у детей или взрослых не оказалось, что с одной стороны может свидетельствовать о низкой сенсибилизирующей способности компонентов, а с другой — о недостаточности данных о влиянии вещества на иммунную систему.

Водно-абразивного препарирование — технология щадящего препарирования твердых тканей, основанная на воздушно-водяной абразии. Дисперсная система состоит из твердой фазы в виде порошка оксида алюминия с размером частиц от 27 до 53 мкм и жидкой, представленной водой. Турбулентный поток воды под высоким давлением за счет своих механических свойств усиливает абразивное действие твердой фазы, а также связывает образующуюся пыль и орошает область вмешательства, что является преимуществами по сравнению с воздушной абразией [31]. В отличие от роторно-режущих инструментов, гидрокинетический метод позволяет произвести полноценную подготовку поверхности зуба с созданием шероховатой поверхности эмали без образования смазанного слоя, что обеспечивает хорошие адгезивные условия без использования травящих кислот. В клинике детской стоматологии огромным преимуществом использования технологии воздушно-водяной абразии является возможность работы без проведения местной анестезии, минимальный уровень шума и отсутствие вибрации, что способствует снижению тревоги у пациентов раннего и дошкольного возрастов. На текущий момент данная методика может быть реализована с использованием воздушно-водяного аппарата AquaCare от компании Veloplex [32].

Озонотерапия — развивающееся направление лечения и профилактики начального кариеса путем применения газообразного озона. Газообразный озон по химической структуре представляет собой трехатомную молекулу кислорода, которая при контакте с атмосферным воздухом диссоциирует на двух- и одноатомный кислород, последний из которых является мощным окислителем, обладающий выраженным антибактериальным эффектом. Применение озона в полости рта возможно благодаря использо-

ванию наиболее популярных устройств healOzone (KaVo) и Prozone (W&H). Воздействие строго дозированного количества озона с определенным временем экспозиции на поверхности пораженного зуба вызывает нарушение синтеза клеточной стенки, а также разрушение цитоплазматической мембраны кариесогенных микроорганизмов (преимущественно *S. Mutans*), что приводит к уменьшению их влияния на твердые ткани и стабилизации кариозного процесса. Кроме бактериостатического эффекта, озон стимулирует иммунный ответ и коллатеральное кровообращение. Актуальность применения озона в качестве неинвазивного метода лечения начального кариеса у детей раннего и дошкольного возрастов объясняется снижением тревоги и дискомфорта путем отсутствия инъекционного обезболивания и шума без падения эффективности терапии [28, 33].

Технология серебрения зубов — метод минимальноинвазивного консервативного лечения начального кариеса путем применения препаратов серебра в пределах эмали. Для процедуры серебрения чаще всего используют 38 % фторид диаминсеребра (ФДС) с щелочной средой, торговые наименования «Аргенат», «Saforide» и «Advantage arrest». Действие данных препаратов связано с их способностью связываться с гидроксиапатитом, в результате реакции образуется CaF_2 (лабильный фторид), служащий источником фтора для образования фторапатита. Применение препарата начинают с очищения поверхности пораженного зуба щетками с пастами, далее зуб изолируют и высушивают. После приступают к нанесению 38 % фторида диаминсеребра с временем экспозиции, соответствующей инструкции производителя. По прошествии времени, остатки препарата удаляют. Стабилизирующий эффект объясняется ингибированием метаболических процессов кариесогенных микроорганизмов активными фторидами, в результате чего снижается количество кислот, вызывающих деминерализацию твердых тканей. Кроме того, фториды способствуют усиленной реминерализации за счет их включения в гидроксиапатит, интенсивность которой зависит от активности и концентрации фторид-ионов. Главным недостатком данного метода является риск

возникновения серой окраски эмали в результате частого применения препаратов ФДС и накопления серебра в твердых тканях зуба. Поэтому, перед серебрением рекомендуется получить информированное письменное согласие родителей на процедуру [34, 35]. Тем не менее, серебрение зубов можно считать хорошей альтернативой инвазивным методам лечения начального кариеса, особенно временных зубов в боковых участках.

Метод атравматичного восстановительного лечения (Atraumatic Restorative Treatment, ART) — технология, разработанная ВОЗ, основывающаяся на химико-механическом препарировании твердых тканей и последующем пломбировании стеклоиономерными цементами. Для проведения ART-методики на рынке пользуется популярностью набор «Кариклинз» от российского производителя «Влад-МиВа». В комплект входят гель № 1, содержащий антисептик — цетримид, обладающий выраженным бактерицидным действием в отношении грамположительных и некоторых грамотрицательных бактерий, гель № 2 на основе гипохлорита натрия, размягчающий органическую часть пораженного дентина, и набор из восьми ручных инструментов с разной заточкой для удаления размягченных тканей. Особенностью гелей является их способность селективно размягчать пораженный кариесом дентин, сохраняя здоровые ткани. Отсутствие необходимости в анестезии, а также препарировании с помощью роторных инструментов является большим преимуществом метода ART при лечении пациентов раннего и дошкольного возрастов с поражением поверхностных слоев дентина [36].

Лазерные технологии — малоинвазивные методы, основанные на применении лазерного излучения. В стоматологической практике применяются различные виды лазеров, такие как рубиновый (Cr: Al₂O₃), углекислотный (CO₂), лазер на основе алюмо-иттриевого граната, легированный ионами неодима (Nd: YAG), эксимерный (ArF), эрбий, хром: итриево-скандиево-галиевый гранат (Er, Cr: YSGG) и лазеры на эрбий-иттрий-алюминиевом гранате (Er: YAG). Для лечения и профилактики кариеса самыми популярными являются лазеры Er: YAG. Наконечник

с лазерным излучателем генерирует волны длиной 2940 нм, которые активно поглощаются водой, содержащейся в твердых тканях зуба, что приводит к её мгновенному закипанию. В результате активного испарения воды происходят множественные микровзрывы, обеспечивающие контролируемое, послойное разрушение твердых тканей. Вместе с лазерным излучением, с наконечника подается струя воды, способствующая протекции здоровых тканей и очищению области вмешательства. Под воздействием лазерных волн на твердых тканях возникает микроскопическая текстура, усиливающая адгезию и ретенцию пломбировочного материала. Кроме способности микропрепарирования, лазерное излучение обладает выраженным бактерицидным эффектом, позволяющим произвести эффективную деконтаминацию кариозного очага. Применение лазерных технологий при лечении начального кариеса у детей раннего и дошкольного возрастов позволяет клиницисту производить минимальноинвазивное препарирование твердых тканей без подрезности в местном обезболивании. Однако, по сравнению с традиционными методами лечения кариеса, увеличивается время проведения, стоимость и, как следствие, доступность процедуры [28, 37, 38].

Профилактика кариозных поражений зубов детей раннего и дошкольного возрастов

Несмотря на успехи в области диагностики и лечения кариеса, важнейшим звеном в уходе за здоровьем полости рта ребенка является профилактика. Первичная постнатальная профилактика кариеса в раннем и дошкольном периодах заключается в санитарно-гигиеническом просвещении, нормализации состава питания и ранних профилактических визитах к стоматологу, и является одной из актуальных задач современной стоматологии, требующей более эффективных стратегий. На уровне индивидуума профилактика кариеса во многом зависит от личной гигиены полости рта в виде чистки зубов фторсодержащими зубными пастами, подобранными врачом-стоматологом. Родители с помощью различных методов взаимодействия, в том числе игровых, должны донести до ребенка

важность и необходимость процедуры ухода за зубами [39].

Учитывая информацию, что одним из факторов развития кариеса является употребление богатой углеводами пищи, родителю важно контролировать суточный рацион ребенка. Кроме того, врачи-стоматологи должны давать рекомендации родителям, направленные на модификацию диеты ребенка для уменьшения воздействия ферментируемых углеводов, так как сбалансированное питание является эффективным способом профилактики не только заболеваний полости рта, но и многих системных патологий [40].

Выводы

Анализ многочисленных источников информации, представленных в обзоре, свидетельствует о том, что в последнее время были достигнуты значительные успехи в точной диагностике, неинвазивном лечении и эффективной профилактике кариеса зубов у детей раннего и дошкольного возрастов. Комплексный подход, включающий использование разнообразных методов, позволяет точно установить диагноз и произвести качественное малоинвазивное лечение кариеса у ребенка. Каждый конкретный случай должен сопровождаться индивидуальным подходом — методы комплексной диагностики, лечения и профилактики кариеса должны соответствовать не только стадии и активности процесса, но и запросам родителя и степени адаптации ребенка к приему.

Библиографический список

1. Маслак Е.Е., Родионова А.С., Яновская М.Л., Ставская С.В. Современные концепции лечения кариеса молочных зубов у детей раннего возраста // Клиническая стоматология. 2015. Т. 75. № 4. С. 8–12.
2. Folayan M., Olatubosun S. Early Childhood Caries — A diagnostic enigma // European journal of paediatric dentistry. 2018. Vol. 19. № 2. P. 88. doi:10.23804/ejpd.2018.19.02.00
3. Журбенко В.А., Карлаш А.Е. Исследование распространенности и интенсивности кариеса зубов среди детей дошкольного возраста // Региональный вестник. 2020. Т. 44. № 5. С. 17–19.

4. Drury T.F., Horowitz A.M., Ismail A.I., Maertens M.P., Rozier R.G., Selwitz R.H. Diagnosing and reporting early childhood caries for research purposes. A report of a workshop sponsored by the National Institute of Dental and Craniofacial Research, the Health Resources and Services Administration, and the Health Care Financing Administration // *Journal of public health dentistry*. 1999. Vol. 59. № 3. P. 192–197. doi:10.1111/j.1752-7325.1999.tb03268.x
5. American Academy of Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs. Policy on Early Childhood Caries (ECC): Classifications, Consequences, and Preventive Strategies // *Pediatric dentistry*. 2018. Vol. 40. № 6. P. 60–62.
6. Alazmah A. Early Childhood Caries: A Review // *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2017. Vol. 18. № 8. P. 732–737. doi:10.5005/jp-journals-10024-2116
7. Keels M.A. Personalized Dental Caries Management in Children // *Dental Clinics of North America*. 2019. Vol. 63. № 4. P. 621–629. doi:10.1016/j.cden.2019.06.002
8. Глинкин В.В., Клемин В.А., Глинкина В.В. Аспекты возникновения кариеса зубов // *Инновационные процессы в науке, экономике и образовании: теория, методология, практика: монография*. Пенза. 2017. С. 191–201.
9. Старовойтова Е.Л., Антонова А.А., Стрельникова Н.В. Обзор литературы: кариес зубов детей раннего возраста как социально значимая проблема здравоохранения // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2018. № 3. С. 106–111.
10. Вечеркина Ж.В., Смолина А.А., Попова Т.А., Кубышкина К.П., Олейник О.И. Этиологические аспекты кариеса зубов и его профилактика // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2020. Т. 19. № 2. С. 79–86. doi:10.25987/VSTU.2020.19.2.012
11. Зайцев А.В., Бойченко О.Н., Николишин А.К. Методология в кариесологии, возможности состояние методологии в кариесологии и возможность ее улучшения // *Вестник проблем биологии и медицины*. 2015. Т. 2. № 2. С. 96–101.
12. Бароева А.Р., Мамиева С.Ч. Особенности патогенеза и профилактики раннего детского кариеса // *Современные вопросы биомедицины*. 2022. Т. 6. № 1. С. 12–19. doi:10.51871/2588-0500_2022_06_01_1
13. Шаковец Н.В., Антоненко А.Н. Эпидемиология, этиология, оценка риска, профилактика и лечение кариеса зубов у детей раннего возраста // *Современная стоматология*. 2019. Т. 76. № 3. С. 14–19.
14. Леонтьев В.К. Об этиологии кариеса зубов // *Институт стоматологии*. 2019. Т. 82. № 1. С. 34–35.
15. Иванова Г.Г., Жорова Т.Н. Исследование среднестатистического показателя электропроводности твердых тканей зубов с момента их прорезывания в динамике с целью диагностики патологических процессов зубов с незаконченной минерализацией эмали // *Институт стоматологии*. 2020. № 3. С. 87–90.
16. Яргин С.В. Минимально инвазивная стоматология: теория и перспективы // *Современная стоматология*. 2023. Т. 90. № 1. С. 2–6. doi:10.24108/preprints-3112664
17. Dikmen B. ICDAS II criteria (International Caries Detection and Assessment System) // *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*. 2015. Vol. 49. № 3. P. 63–72. doi:10.17096/jiufd.38691
18. Krämer N., Koch J.H., Emami-Namini A., Frankenberger R. Prävention, Diagnostik und Therapie der Fissurenkaries bei bleibenden Zähnen // *Oralprophylaxe & Kinderzahnheilkunde*. 2014. Vol. 36. № 3. P. 97–106. doi.org/10.3238/opkzh.2014.0097–0106
19. Шаковец Н.В., Наумович Д.Н., Чернявская Н.Д. Современные методы диагностики кариеса окклюзионных поверхностей зубов у детей // *Стоматология. Эстетика. Инновации*. 2022. Т. 6. № 4. С. 357–366. doi:10.34883/PI.2022.6.4.002
20. Чибисова М.А., Батюков Н.М. Методы рентгенологического обследования и современной лучевой диагностики, используемые в стоматологии // *Институт стоматологии*. 2020. Т. 88. № 3. С. 24–33.
21. Kabudan M., Bahrololoomi Z., Musavi S. In vitro evaluation of the efficacy of laser fluorescence (DIAGNOdent) to detect demineralization and remineralization of smooth enamel lesions // *Journal of Conservative Dentistry*. 2013. Vol. 16. № 4. P. 362–366. doi:10.4103/0972-0707.114360
22. Iranzo-Cortés J.E., Montiel-Company J.M., Almerich-Torres T., Bellot-Arcís C., Almerich-Silla J.M. Use of diagnodent and VistaProof in diagnostic of pre-cavitated caries lesions — a systematic review and meta-analysis // *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9. № 1. P. 20. doi:10.3390/jcm9010020
23. Mendes F.M., Leamari Vol.M., Wanderley M.T., Braga M.M., Mattos-Silveira J., Nicolau J. Dye-enhanced laser fluorescence detection on natural caries lesions in primary teeth // *Clinical and Laboratory Research in Dentistry*. 2015. Vol. 21. № 3. P. 145–155. doi:10.11606/issn.2357-8041.cldr.2015.97501
24. Park S.W., Kang S.M., Lee H.S., Kim S.K., Lee E.S., Kim B.R., de Josselin de Jong E., Kim B.I. Lesion activity assessment of early caries using dye-enhanced quantitative light-induced fluorescence. *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12. № 1. doi:10.1038/s41598-022-15862-8
25. Macey R., Walsh T., Riley P., Hogan R., Glennly A.M., Worthington H.Vol., Clarkson J.E., Ricketts D. Transillumination and optical coherence tomography for the detection and diagnosis of enamel caries // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021. № 2. doi:10.1002/14651858.cd013855
26. Гаврилова Е.П., Богдашкина А.Ю., Мошкова А.И., Леванов В.М. Возможности применения метода цифровой фиброоптической трансиллюминации при диагностике кариеса у детей // *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. 2019. Т. 21. № 12. С. 27–32. doi:10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-12-27-32
27. Столярова И.Е., Рухтер А.А. Применение цифровой фиброоптической трансиллюминации в диагностике заболеваний твердых тканей зубов // *Scientist (Russia)*. 2022. Т. 20. № 2. С. 66–72.
28. Федотова Ю.М., Александров А.В. Неинвазивные методы лечения кариеса // *Международный студенческий научный вестник*. 2016. № 6. С. 44.
29. Фатмаль Р.К., Аммаев М.Г., Мелехов С.В. Оценка эффективности инфильтрации начального кариеса материалом «ICON» (DMG, Германия) (клинико-лабораторное исследование) // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014. № 2–1. С. 188–193.
30. Огнерубова, М.Н. Новые технологии в лечении поверхностного кариеса // *Державинский форум*. 2020. Т. 4 № 15. С. 182–188.
31. Любезнов В.В. Анализ эффективности препарирования тканей зуба лазером в сравнении с классической методикой и ее аналогами // *Державинский форум*. 2019. Т. 3. № 12. С. 180–186.

32. Чечун Н.В., Токмакова С.И., Бондаренко О.В., Сысоева О.В. Микроинвазивное препарирование твердых тканей зубов при применении реставрационной системы Compeer // Клиническая стоматология. 2013. Т. 67. № 3. С. 14–18.
33. Родионова А.С., Маслак Е.Е., Огонян В.Р. Лечение кариеса зубов у детей с применением озона // Лекарственный вестник. 2016. Т. 10. № 4. С. 34–36.
34. Терехова, Т.Н., Бутвиловский А.В., Хрусталева В.В. Способ приостановления кариеса зубов с помощью фторида диамминсеребра // Современная стоматология. 2019. № 3. С. 28–30.
35. Хаитов А.К., Карнаухов И.С., Королев А.А. Частота использования метода серебрения твердых тканей зубов у детей раннего возраста (1–3 лет) // Всероссийский форум молодых исследователей; Март 25, 2021; Петрозаводск. Режим доступа: <http://medconfer.com/node/4128>. Дата обращения: 15.11.2023.
36. Абдуазимова Л.А., Джалилова Ш.А., Мухторова М.М., Ходжаев С.Б. Усовершенствование методов лечения кариеса и его осложнений // Вестник науки и образования. 2022. № 2–1. С. 75–80. doi:10.24411/2312-8089-2022-10204
37. Tao S., Li L., Yuan H., Tao S., Cheng Y., He L., Li J. Erbium laser technology vs traditional drilling for caries removal: A systematic review with meta-analysis // Journal of Evidence Based Dental Practice. 2017. Vol. 17. № 4. P. 324–334. doi:10.1016/j.jebdp.2017.05.004
38. Al-Maliky M.A., Frenzen M., Meister J. Laser-assisted prevention of enamel caries: a 10-year review of the literature // Lasers in Medical Science. 2020. Vol. 35. N 1. P. 13–30. doi:10.1007/s10103-019-02859-5
39. Зокирхонова Ш.А. Современные способы профилактики кариеса зубов у детей. Фторпрофилактика // Вестник науки и образования. 2021. № 14–3. С. 41–47.
40. Маслак, Е.Е. Распространенность кариеса зубов и современные направления профилактики кариеса // Медицинский алфавит. 2015. Т. 1. № 1. С. 28–31.
6. Alazmah A. Early childhood caries: A Review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2017;18(8):732–737. doi:10.5005/jp-journals-10024-2116
7. Keels MA. Personalized dental caries management in children. *Dental Clinics of North America*. 2019;63(4):621–9. doi:10.1016/j.cden.2019.06.002
8. Glinkin VV, Klemin VA, Glinkina VV. Modern view on the theory of caries development. In: Gulyaev GY, editors. Innovation processes in science, economy and education: theory, methodology, practice. Penza: Science and Enlightenment; 2017. p. 191–201. (In Russian).
9. Starovoytova EL, Antonova AA, Strelnikova NV. Literature review: dental caries in young children as a socially significant public health problem. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2018;3:106–111. (In Russian).
10. Vecherkina ZHV, Smolina AA, Popova TA, Kubyshkina KP, Oleinik OI. Etiological aspects of dental caries and its prevention. *System analysis and management in biomedical systems*. 2020;19(2):79–86. doi:10.36622/vstu.2020.19.2.012 (In Russian).
11. Zaitsev AV, Boychenko ON, Nikol'yshyn AK. Status of Methodology in Cariesology and Opportunities for its Improvement. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2015;2(2):96–101 (In Russian).
12. Baroeva AR, Mamieva SC. Features of pathogenesis and prevention of early child caries. *Modern Issues of Biomedicine*. 2022;6(1). doi:10.51871/2588-0500_2022_06_01_1 (In Russian).
13. Shakovets NV, Antonenko AN. Epidemiology, etiology, risk assessment, prevention, education and management of early childhood caries. *Sovremennaya stomatologiya*. 2019;76(3):14–19. (In Russ).
14. Leontyev VK. On Etiology of Dental Caries. *The Dental Institute*. 2019;82(1):34–35. (In Russian).
15. Ivanova GG, Zhorova TN. Study of the statistical average electrical conductivity of hard dental tissues from the moment of their eruption in dynamics in order to diagnose pathological processes of teeth with unfinished mineralization of enamel. *The Dental Institute*. 2020;88(3):87–90. (In Russian).
16. Jargin SV. Minimally invasive dentistry — theory and perspective. *Sovremennaya stomatologiya*. 2023; 90(1):2–6. doi:10.24108/preprints-3112664 (In Russian).
17. Dikmen B. ICDAS II criteria (international caries detection and assessment system). *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*. 2015;49(3):63. doi:10.17096/jiufd.38691
18. Krämer N, Koch JH, Emami-Namini A, Frankenberger R. Prävention, Diagnostik und Therapie der Fissurenkaries bei Bleibenden Zähnen. *Oralprophylaxe & Kinderzahnheilkunde*. 2014;36(3):97–106. doi:10.3238/opkzh.2014.0097-0106
19. Shakavets NV, Naumovich DN, Cherniauskaya ND. Modern methods of occlusal caries diagnosis in children. *Dentistry Aesthetics Innovations*. 2022;(4):357–366. doi:10.34883/pi.2022.6.4.002 (In Russian).
20. Chibisova MA, Batukov NM. Methods of x-ray examination and modern radiation diagnostics used in dentistry. *The Dental Institute*. 2020;88(3):24–33. (In Russian).
21. Kabudan M, Bahrololoomi Z, Musavi S. In vitro evaluation of the efficacy of laser fluorescence (diagnodent) to detect demineralization and remineralization of smooth enamel lesions. *Journal of Conservative Dentistry*. 2013;16(4):362. doi:10.4103/0972-0707.114360

References

1. Maslak EE, Rodionova AS, Yanovskaya ML, Stavskaya SV. Modern concepts of primary teeth caries treatment in young children. *Clinical dentistry*. 2015;75(3):8–12. (In Russian).
2. Folayan M, Olatubosun S. Early Childhood Caries — A diagnostic enigma. *Eur J Paediatr Dent*. 2018;19(2):88. doi:10.23804/ejpd.2018.19.02.00
3. Zhurbenko EE, Karlash AS. Study of the prevalence and intensity of dental caries among preschool children. *Regional'nyi vestnik*. 2020;44(5):17–19. (In Russian).
4. Drury TF, Horowitz AM, Ismail AI, Maertens MP, Rozier RG, Selwitz RH. Diagnosing and reporting early childhood caries for research purposes: A report of a workshop sponsored by the National Institute of Dental and Craniofacial Research, the Health Resources and Services Administration, and the Health Care Financing Administration. *Journal of Public Health Dentistry*. 1999;59(3):192–7. doi:10.1111/j.1752-7325.1999.tb03268.x
5. American Academy of Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs. Policy on Early Childhood Caries (ECC): Classifications, Consequences, and Preventive Strategies. *Pediatr Dent*. 2018;40(6):60–62.

22. Iranzo-Cortés JE, Montiel-Company JM, Almerich-Torres T, Bellot-Arcís C, Almerich-Silla JM. Use of diagnodent and VistaProof in diagnostic of pre-cavitated caries lesions — a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(1):20. doi:10.3390/jcm9010020
23. Mendes FM, Leamari VM, Wanderley MT, Braga MM, Mattos-Silveira J, Nicolau J. Dye-enhanced laser fluorescence detection on natural caries lesions in primary teeth. *Clinical and Laboratorial Research in Dentistry*. 2015;21(3):145. doi:10.11606/issn.2357-8041.clrd.2015.97501
24. Park S-W, Kang S-M, Lee H-S, Kim S-K, Lee E-S, Kim B-R, de Josselin de Jong E, Kim BI. Lesion activity assessment of early caries using dye-enhanced quantitative light-induced fluorescence. *Scientific Reports*. 2022;12(1). doi:10.1038/s41598-022-15862-8
25. Macey R, Walsh T, Riley P, Hogan R, Glenny A-M, Worthington HV, Clarkson JE, Ricketts D. Transillumination and optical coherence tomography for the detection and diagnosis of enamel caries. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2021(12). doi:10.1002/14651858.cd013855
26. Gavrilova EP, Bogdashkina AY, Moshkova AI, Levanov VM. Possibilities of using the method of digital fiberoptic transillumination in the diagnosis of caries in children. *Medical & pharmaceutical journal «Pulse»* 2019;21(12):27–32. doi:10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-12-27-32 (In Russian).
27. Stolyarova IE, Richter AA. Application of digital fiberoptic transillumination in the diagnosis of dental hard tissue diseases. *Scientist*. 2022;20(2):66–72. (In Russian).
28. Fedotova YM, Alexandrov AV. Non-invasive methods of caries treatment. *International student scientific journal*. 2016;6:44. (In Russian).
29. Fattal RK, Ammayev MG, Melekhov SV. Evaluation of the effectiveness of the primary caries infiltration by «ICON» material (DMG, Germany) (clinical and laboratory research). *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2014;2(1):188–193. (In Russian).
30. Ognierubova MN. New technologies in the treatment of superficial caries. *Derzhavinskii forum*. 2020;4(15):182–188. (In Russian).
31. Lyubeznov VV. Effectiveness analysis of the tooth tissues preparation by a laser in comparison with the classical method and its analogues. *Derzhavinskii forum*. 2020;3(12):180–186. (In Russian).
32. Chechun NV, Tokmakova SI, Bondarenko OV, Sysoeva OV. Microinvasive preparation of hard tooth tissues on application of restoration system Componeer. *Clinical Dentistry*. 2013;67(3):14–18. (In Russian).
33. Rodionova AS, Maslak EE, Ogonyan VR. Treatment of dental caries in children using ozone. *Lekarstvennyi vestnik*. 2016;10(4):34–36. (In Russian).
34. Terekhova TN, Butvilovsky AV, Khrustalev VV. The method of suspension of dental caries using diammin silver fluoride. *Sovremennaya stomatologiya*. 2019;76(3):28–30. (In Russian).
35. Khaitov AK, Karnaukhov IS, Korolev AA. Frequency of the using of the silvering method of hard tissues of teeth at an early age (from 1 to 3 years). (Conference proceedings) Vserossiiskii forum molodykh issledovatelei. Accessed 2021 Mar 25; Petrozavodsk. Available from: <http://medconfer.com/node/4128>. (In Russian).
36. Abduazimova LA, Jalilova SA, Mukhtorova MM, Khodzhaev SB. Improvement of methods of treatment of caries and its complications. *Vestnik Nauki i Obrazovaniya*. 2022;2(1):75–80. (In Russian).
37. Tao S, Li L, Yuan H, Tao S, Cheng Y, He L, Li J. Erbium laser technology vs traditional drilling for caries removal: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Evidence Based Dental Practice*. 2017;17(4):324–34. doi:10.1016/j.jebdp.2017.05.004
38. Al-Maliky MA, Frentzen M, Meister J. Laser-assisted prevention of enamel caries: A 10-year review of the literature. *Lasers in Medical Science*. 2019;35(1):13–30. doi:10.1007/s10103-019-02859-5
39. Zokirkhonova SA. Modern methods for the prevention of dental caries in children. Fluoride prophylaxis. *Vestnik Nauki i Obrazovaniya*. 2021;14(3):41–47. (In Russian).
40. Maslak EE. Dental caries prevalence and the recent trends in caries prevention. *Medical alphabet*. 2015;1(1):28–31. (In Russian).

Ответственный за переписку: Симоненко Даниил Алексеевич — студент 5 курса, стоматологический факультет, Курский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса д. 3. E-mail: vip.simonenko02@bk.ru

Симоненко Д.А. ORCID 0009–0005–8848–1682

Журбенко В.А. SPIN 4988–1429; ORCID 0000–0002–2457–7627

Карлаш А.Е. SPIN 3706–5462; ORCID 0000–0002–8998–9681

Corresponding author: Simonenko Daniil Alekseevich, MS student of the Dental Department, Kursk State Medical University, 305004, K. Marx str., 3, Kursk, Russian Federation. E-mail: vip.simonenko02@bk.ru

Simonenko D.A. ORCID 0009–0005–8848–1682

Zhurbenko V.A. ORCID 0000–0002–2457–7627

Karlash A.E. ORCID 0000–0002–8998–9681



DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-35-45
EDN: UJULTW

ORIGINAL RESEARCH
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Study of various adhesive systems' bond strength for bracket placement

Hayan Almokaddam  , Nikolay S. Tuturov , Imad Katbeh 

RUDN University, Moscow, Russian Federation
 Hayanalmokaddam5@gmail.com

Abstract. *Relevance.* Today, the dental market offers a large selection of adhesive systems developed based on various concepts. Improving adhesive technology in orthodontic practice is aimed at simplifying methods of use, improving the composition and ability of adhesion of orthodontic elements to the tooth structure. *The aim* of this study is to compare the shear bonding strength of different generations of adhesive systems for metal brackets placement. *Materials and Methods.* The study sample consisted of 40 recently extracted human upper premolars. The premolars were divided into four groups 10 each. The first group used the bond Transbond XT 3M Unitek (USA), the second — Beauty Ortho Bond (Japan), the third — Tetric N bond Universal (Vivapen) (USA) with acid etching with phosphoric acid (LI), the fourth — Tetric N bond Universal (Vivapen) (USA) without acid etching with phosphoric acid. The study used metal brackets for upper premolars (Gemini Bracket MBT, 3M Unitek, USA) with a micro-patterned base, the area of which was defined as 10.61 mm². Mechanical shear strength tests were carried out using the Instron Universal Test machine (USA). One-way analysis of variance and the TUKEY test were used to examine significant differences in adhesive strength and shear strength between study groups. *Results and Discussion.* The highest adhesive shear strength was established when using the Transbond XT adhesive system (12.28 MPa) and the Tetric N Bond Universal system using the total etching (12.66 MPa) and self-etching (11.44 MPa) techniques; statistically significant differences between these adhesives were not detected. The second group of Beauty Ortho Bond (5.34 MPa) demonstrated the lowest adhesion force among the studied adhesives, with a statistically significant difference from the other groups. *Conclusion:* This study concluded that there are no notable differences in the comparison of the universal system with or without etching with the Transbond system. Regarding the use of the beauty Ortho bond, it obtained the lowest strength with significant difference from the remaining groups.

Keywords: adhesive system, orthodontic adhesive, adhesive bond strength, enamel etching, self-etching adhesive, bracket placement

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. Tuturov N.S. — concept and design of research; Almokaddam H. — concept and design of research, literature review, data processing, collection and processing of materials; Katbeh I. — statistical data processing, writing text.

© Almokaddam H., Tuturov N.S., Katbeh I., 2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

All authors have made significant contributions to the development concepts, research and manuscript preparation, read and approved final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements — not applicable.

Ethics approval — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 06.01.2024. Accepted 08.02.2024.

For citation: Almkaddam H, Tuturov NS, Katbeh I. Study of various adhesive systems' bond strength for bracket placement. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(1):35–45. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–35–45

Introduction

In 1955, Dr. Michael Buonocore introduced the enamel acid etching technique as a preliminary preparation of bonding surfaces to achieve better adhesion [1, 2]. It was first discovered that the application of phosphoric acid to the enamel surface significantly improves the strong bond due to the formation of microporosity.

This technique has become widespread not only in orthodontic practice, but also in various areas of clinical dentistry.

However, treating the enamel surface with phosphoric acid causes the decomposition of the crystalline layer, respectively, destroying the enamel, as well as increasing the surface porosity caused by etching and the retention of resinous protrusions inside the enamel, leads to discoloration and pigmentation. Enamel damage is facilitated by the process of removing braces and removing residual adhesive from the tooth enamel after the end of orthodontic treatment. Since the main task of an orthodontist is to maintain the integrity of tooth enamel after braces are removed, except for its deformation [3–5] some undesirable aspects of this technique have caused great concern among researchers and practitioners. Thus, various adhesive systems have been developed.

The first and most common development is resin [6, 7]. However, the main drawback of this system is the limited working time [8–11], due to which the abutments are not able to comfortably handle the resin

and, accordingly, incorrect placement of the brackets on the tooth surface [12–16]. The desire to form a strong bond by reducing enamel damage and minimizing orthodontic manipulation led to the development of the image-processed adhesive system.

In 1979, photocuring adhesives were first used in the laboratory as an orthodontic adhesive, and the research was completed five years later. Thus, the curing of the adhesive under the abutment base occurs upon direct exposure to light from different directions with an ultraviolet lamp [17] and the penetration of visible light into the dental tissues [18, 19].

Tavas and Watles showed that transmission of visible light through enamel allows the photostable resin to cure under a metal arch base. One of the most important features of this system is to allow the orthodontist to place the braces in the correct place on the tooth surface [20–23]. This reduces the need to adjust the tooth axis at the end of treatment.

The main problem with dental binders is their ability to bond effectively to substrates of various characteristics. The enamel requires acid etching, usually from 30 % to 40 % phosphoric acid, before applying a liquid adhesive resin. Typical processes include etching with acid, application of a liquid adhesive resin, micromechanical and crosslinking for durability. These multistage binders have been on the market since the early 1990s and today can still be considered “gold standard” adhesives [24].

In response to market demand for simplified bonding procedures, self-etching adhesive has been significantly developed in line with broader simplification trends. Innovations in the form of starter materials and self-etching adhesives are aimed at mitigating the negative effects of excessive etching, excessive or insufficient conditioning. An advantage of using self-etching adhesives is that there is no need to remove the smear layer and smear plugs beforehand, as these systems can adapt the tooth surface to the adhesive [25].

Manufacturers are constantly introducing new adhesive systems for ease of use, improved texture, and ability to bond to tooth structure. As a result, researchers feel compelled to carefully examine and confirm these claims. Previous studies have shown that the bonding effectiveness of some materials is very low, while the bonds of other materials are more stable [26, 27].

A new class of bonding system was introduced, as the manufacturer claims that it can be used in systems with full etching, self-etching, and selective etching (Tetric N Bond Universal Vivapen,).

Recently, a new type of single-stage bonding system has been introduced for patient care, classified as “universal” or “multi-mode”, usable with or without acid pre-treatment. To overcome the low enamel bond strength reported for self-etching bonding systems, universal bonding systems can be used using either etching-with-rinse or self-etching methods [28].

According to Reynolds and his colleagues, the minimum adhesive limit capable of withstanding chewing force is (from 5,9 to 7,8) and the stronger bond (40–50) MPa increases the risk of damage to the enamel during disengagement.

The aim of this study is to compare the shear bonding strength of different generations of adhesive systems for metal brackets placement.

Materials and methods

The study sample consisted of 40 recently removed human upper premolars. The teeth were of normal shape and size, the surface was free from defects and distortions such as dysplasia, there were no calcifications, caries, restorations and defects visible to

the naked eye such as cracks and chips, and they were not subject to teeth whitening or fluoro diagnostics. The premolars were rinsed with running water, blood removed from them, the remnants of gum tissue and ligamentous fibers and left for storage for a week in packages containing 10 % formaldehyde solution to prevent bacterial accumulation on them. A root canal was used for mechanical fixation of teeth within acrylic resin cast in aluminum molds (cube-shaped, 10 cm long, 2 cm wide, 3 cm high) to the level of the enamel junction, bearing in mind that the longitudinal axis of the crown is perpendicular to the mold. Then expose the entire vestibular surface and return it to distilled water to ensure the hardening of the acrylic resin. The study used metal brackets for upper premolars (Gemini Bracket MBT, 3M Unitek, USA) with a micro-patterned base, the area of which was defined as 10.61 mm². After the teeth were removed from the distilled water, they were thoroughly dried with compressed air, then the vestibular surfaces of each premolar are brushed for 5–10 seconds with the brush to remove tartar and pumice powder, rinsed with a stream of water and compressed air for 5–10 seconds, then dried again with compressed air. This process was repeated on all teeth.

The first group used Transbond XT 3M Unitek.

Teeth were treated with 37 % phosphoric acid for 30 seconds, then rinsed thoroughly with a stream of water and dried with compressed air for 10 seconds until a uniform chalky spot appeared. Then a thin layer of base material Transbond XT 3M Unitek monovia, CA, USA. was applied to the etched area with a clean brush, a second layer of adhesive (Transbond XT 3M Unitek) was applied to the bracket base and glued to the marked area parallel to the longitudinal axis, removing excess glue from the edges of the base of the arch, taking care not to change the position of the arch. Then a light curing is performed for 30 seconds.

The second group used Beauty Ortho Bond (Japan).

It is a self-adhesive system that releases fluoride components, allowing brackets to be placed in one step, according to the company’s instructions, applying the solution to the surface with a clean brush for three seconds without pre-etching the enamel. Then the enamel

is dried with light pressure and the brackets are glued with a special paste from the same manufacturer. Then a light curing is performed for 20 seconds.

The third group the brackets are bonded using Tetric N bond Universal (Vivapen).

Teeth were treated with 37 % phosphoric acid for 30 seconds, and then rinsed thoroughly with a stream of water and compressed air for 10 seconds until a uniform chalky appearance appeared. Then, a thin layer of Tetric N bond Universal was applied with a clean brush to the prepared area, and Tetric N bond Universal (Vivapen) adhesive putty was applied to the base of the bracket and glued to the marked area parallel to the length of the longitudinal axis, removing excess adhesive (Table 1). Along the edges of the base of the mount, bearing in mind that the position of the mount does not shift or reposition if necessary, and light cured within 30 seconds.

The fourth group is Tetric N bond Universal (Vivapen).

The same previous steps were performed in the third group, but without acid etching with phosphoric acid and only applying the basic bond while stirring for 5 seconds and then applying a light curing for 30 seconds.

All teeth were preserved after gluing in 4ml of distilled water in closed vessels for 24 hours.

Shear strength test method. Mechanical tests were performed on a standard test machine (Instron Universal Test). When the teeth were attached to the apparatus so that the base of the arch was parallel to the shear force, and with a sharp-end metal blade attached to the movable upper jaw of a mechanical test apparatus, an occlusal shear force was applied at a rate of 1 mm/min, and a shear force was applied, at which adhesion would not occur, and the occlusal force was applied. Recorded in kilograms, then converted to Newtons, then the shear-resisting adhesion force was

calculated according to the following equation: Adhesion shear-resistance force (MPa = force (newtons)) ÷ arc base area (10.61) square millimeter.

Statistical analysis. Order to study the significant differences in the strength of adhesion and resistance to shear force between the study groups, one-way analysis of variance was used, and the TUKEY test, which is one of the methods of dimensional comparisons, provided that it is significant (F) in the table of analysis of variance and the most accurate to find out the reason for the significant differences If any, among the study groups. Before starting the analysis of variance, it is necessary to make sure of the conditions of the normal distribution of the dependent variable (on all study groups) and also check the homogeneity of the variance among them, where the Anderson-Darling test and the Leven test were used for each of them, respectively.

Results and discussion

1. Results of the normal distribution test

The results showed that the condition of the normal distribution was fulfilled for all study groups, where the value of the A-D test was estimated, 0,185, 0,105, 0,141, 0,187 with significance (P Value) of about 0,927, 0,85, 0,957, 0,873, all of which are greater than the level of significance (5 %) for groups from the first to the fourth respectively (fig. 1–4).

2. Results of the heterogeneity test

The results showed the condition of homogeneity of variance was fulfilled between the study groups, where the value of the Leven test was estimated at 0,149 (Fig. 5) (P_Value = 0.26 > 0.05) fig. (5).

Table 1

Statistical analysis			
Method		All variances are equal	
Null hypothesis		At least one variance is different	
Alternative hypothesis			
Significance level			
95 % Bonferroni Confidence Intervals for Standard Deviations			
Sample	N	StDev	CI
Transbond	10	4.53478	(2.51739, 10.8885)
Beauty ortho bond	10	1.91646	(1.06068, 4.6155)
Tetric N bond Universal, Vivapen	10	4.68064	(2.47380, 11.8047)
the fourth group	10	4.17451	(2.12052, 10.9540)
Individual confidence level = 98.75 %			

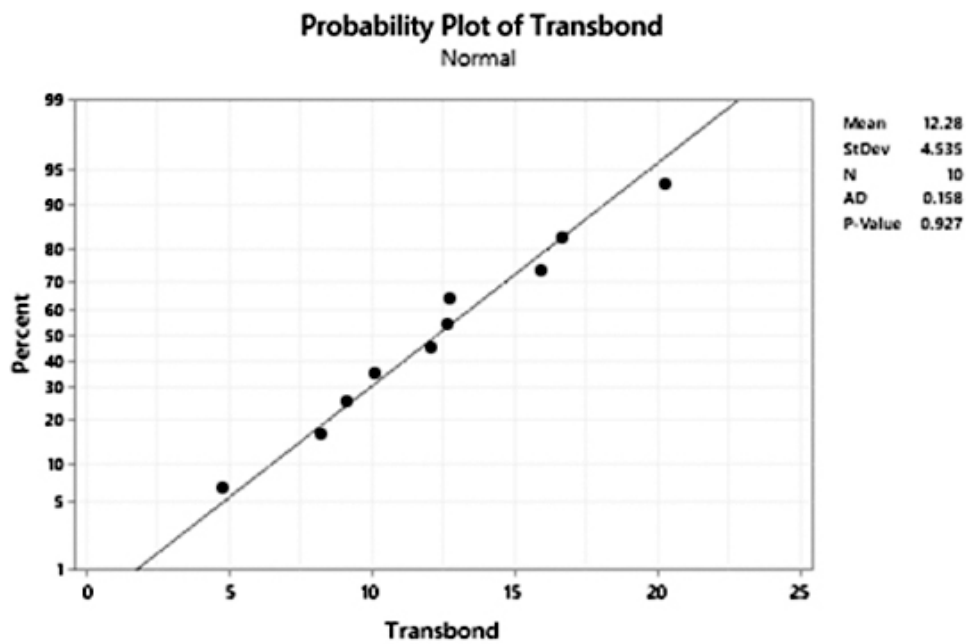


Fig. 1. Results of the Anderson-Darling normal distribution test group of the Transbond

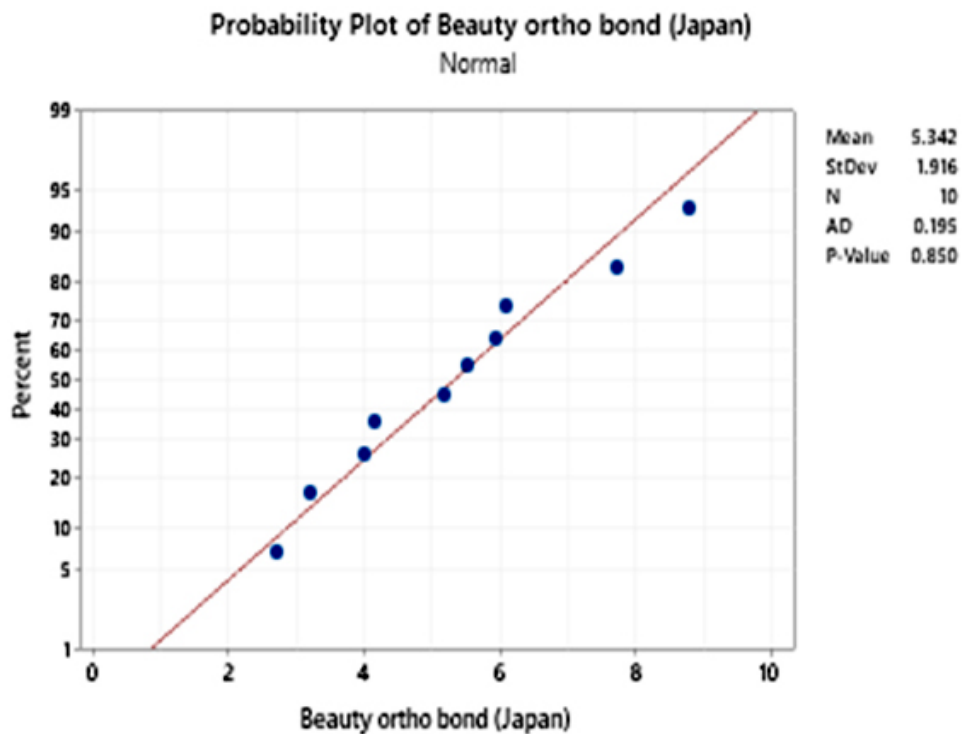


Fig. 2. Results of the Anderson-Darling normal distribution test group of the Beauty Ortho Bond

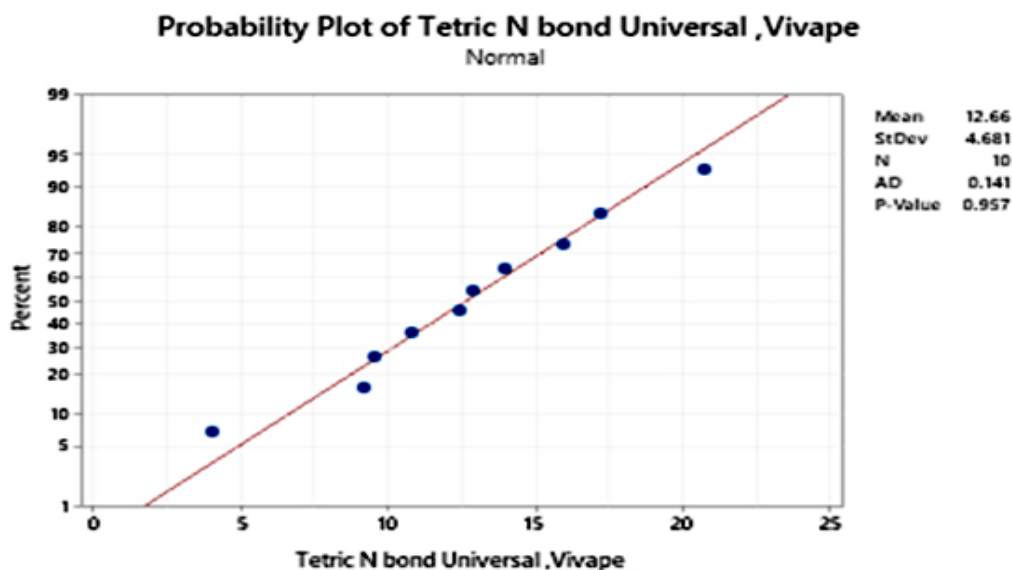


Fig. 3. Results of the Anderson-Darling normal distribution test group of the Tetric N bond Universal

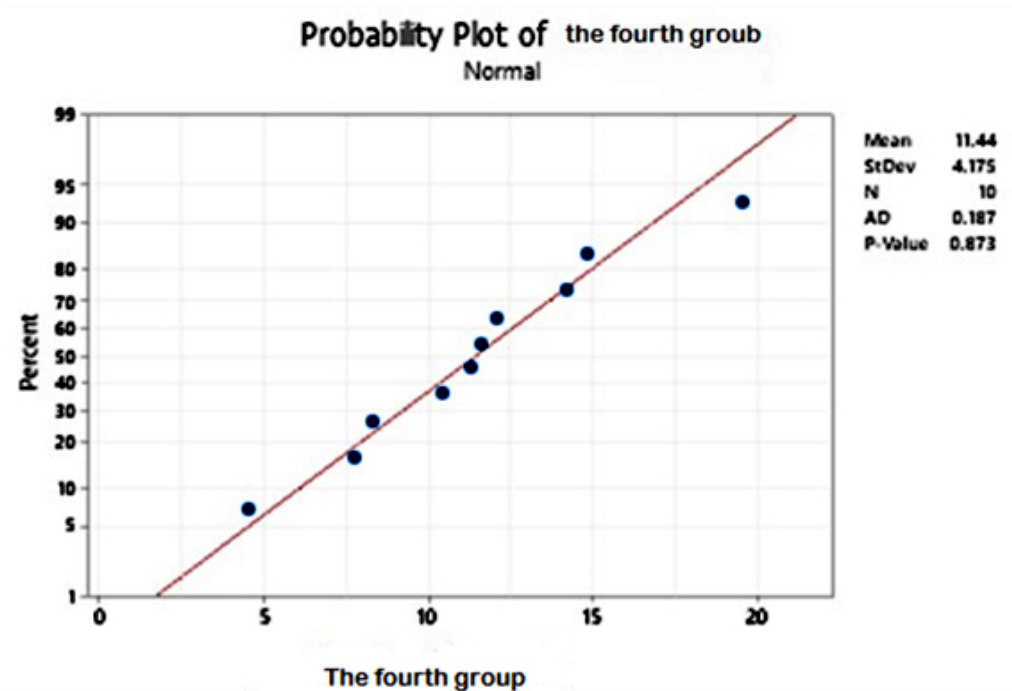


Fig. 4. Results of the Anderson-Darling normal distribution test group of the Tetric N bond Universal

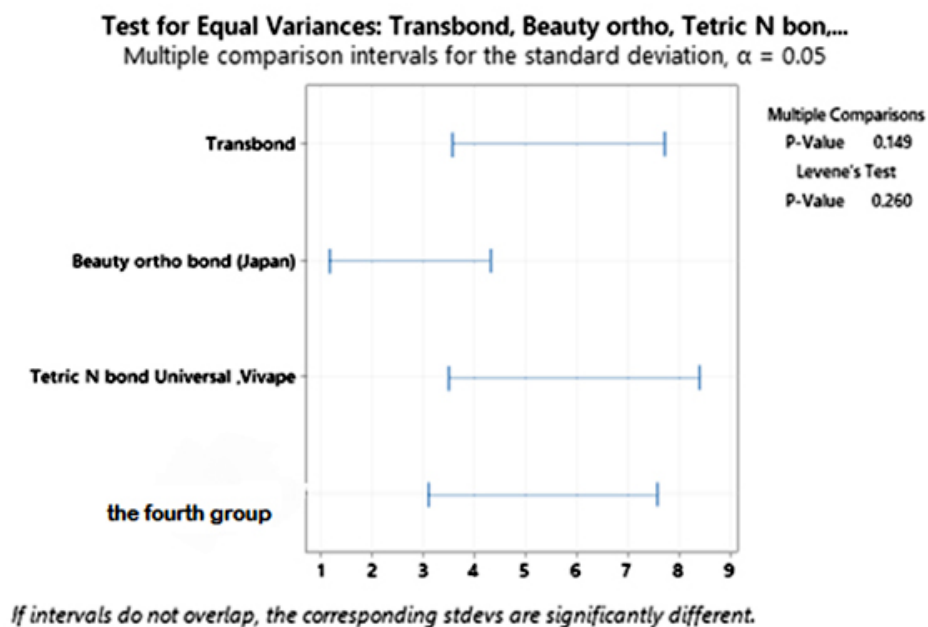


Fig. 5. Levene's test multiple comparison intervals of the deviation

3. Results of the analysis of variance and Tukey test

The results of the analysis of variance showed that significant differences in the strength of adhesion

resistance to shear force between study groups where the value of (F) was estimated at 7.4 and the value of significance was estimated at $0,001 > 0,05$ (Table 2).

Table 2

Results of the analysis of variance

Method					
Null hypothesis			All means are equal		
Alternative hypothesis			Not all means are equal		
Significance level					
Equal variances were assumed for the analysis					
Analysis of Variance					
Source	Df	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Factor	3	353.0	117.67	7.40	0.001
Error	36	572.1	15.89	-	-
Total	39	925.1	-	-	-
Means					
Factor	N	Mean	StDev	95 % CI	
Transbond	10	12.28	4.53	(9.72, 14.84)	
Beauty ortho bond (Japan)	10	5.342	1.916	(2.785, 7.899)	
Tetric N bond Universal, Vivape	10	12.66	4.68	(10.10, 15.21)	
The fourth group	10	11.44	4.17	(8.89, 14.00)	
Pooled StDev = 3.98660					

The results of the analysis of variance showed the results of the TUKEY test are significant, the difference between the average strength of adhesion resistance to shear strength of the group Ortho BeautyBond (Japan) and the average of the rest of the

groups, and that decrease, for example, the difference was estimated at 6,938 between them and the group Transbond XT, with the significance of the differences at the level of significance was established (Table 3 and fig. 6, 7).

Table 3

Tukey tests results Grouping information Using the Tukey Method and 95 % confidence

Factor	N	Mean	Grouping
Tetic N bond Universal, Vivape	10	12.66	-
Transbond	10	12.28	-
The fourth group	10	11.44	-
Beauty orth bond (Japan)	10	5.342	B

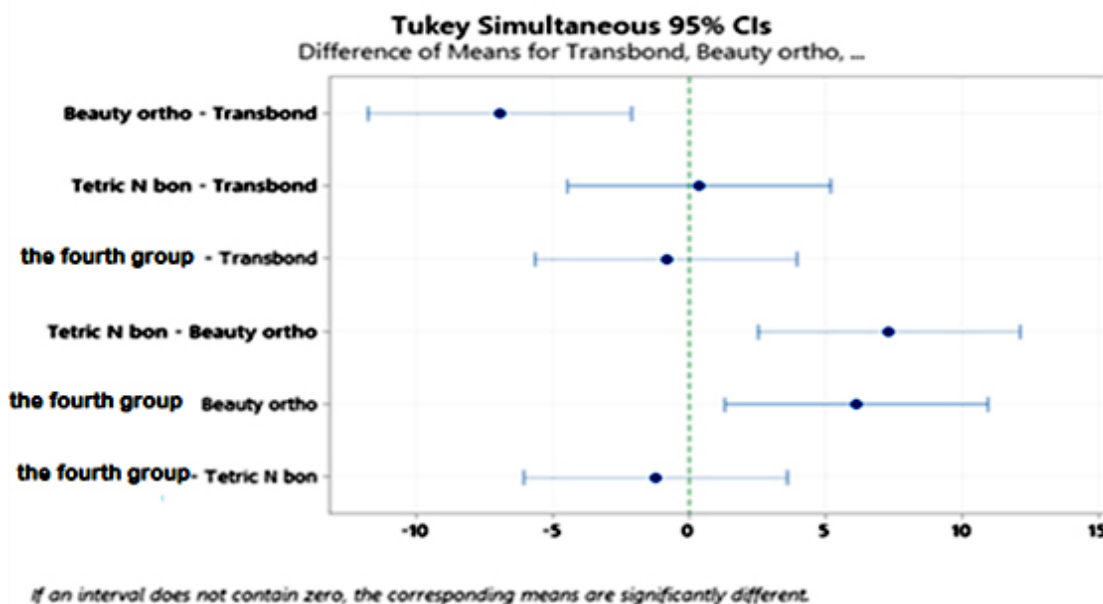


Fig.6. Difference of means of Transbond, Beauty ortho, Tetric N bond, the fourth group

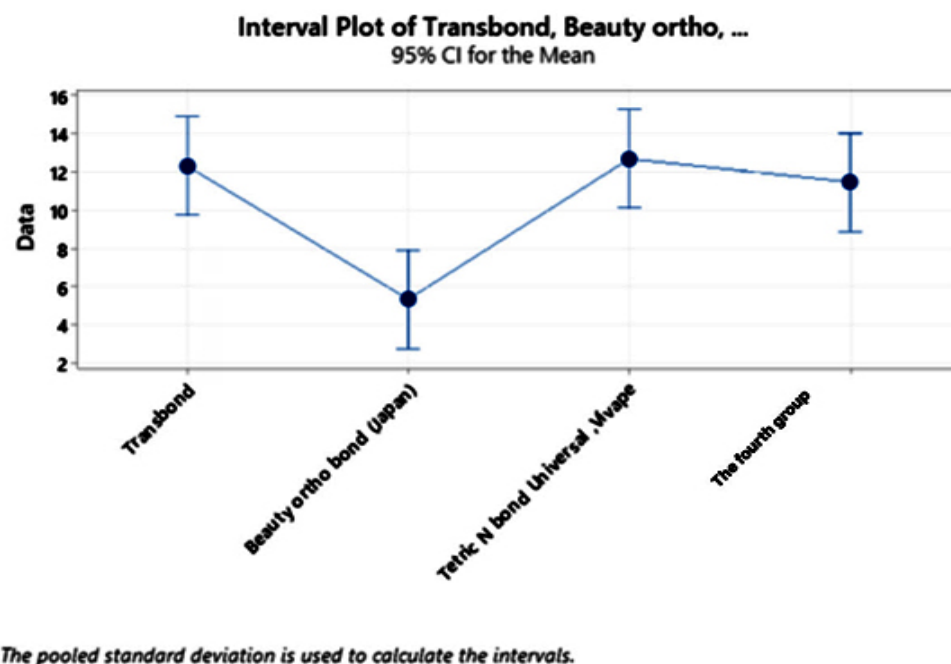


Fig. 7. 95% CL for the mean

Conclusion

This study concluded, in the circumstances in which it was conducted, that there are no statistically significant differences when comparing the Universal system with or without etching with the Transbond system. As for the use of Beauty Ortho Bond, it achieved the lowest adhesion force with a statistically significant difference from the rest of the groups, and this could make its use weak in practice, as the acceptable average strength is from 5.9 to 7.8 MPa. The average adhesive force in this study was 5.3 MPa.

References/Библиографический список

1. Toshniwal N, Singh N, Dhanjani V, Mote N, Mani S. Self etching system v/s conventional bonding: Advantages, disadvantages. *Int J Appl Dent Sci*. 2019;5:379–83.
2. Klein C, Connert T, von Ohle C, Meller C. How well can today's tooth-colored dental restorative materials reproduce the autofluorescence of human teeth?—Ambition and reality! *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2021;33(5):720–38. doi:10.1111/je:12729
3. Shayan AM, Behroozian A, Sadrhaghghi A, Dolatabadi A, Hashemzadeh S. Effect of different types of acid-etching agents and adhesives on enamel discoloration during orthodontic treatment. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*. 2021;15(1):7.
4. Han F, Liang R, Xie H. Effects of phosphoric acid pre-etching on chemisorption between enamel and MDP-containing universal adhesives: Chemical and morphological characterization, and evaluation of its potential. *ACS omega*. 2021;6(20):13182–91. doi: 10.1021/acsomega.1c01016
5. Kolumban A, Moldovan M, Țig IA, Chifor I, Cuc S, Bud M, Badea ME. An evaluation of the demineralizing effects of various acidic solutions. *Applied Sciences*. 2021;11(17):8270. doi:10.3390/app1178270
6. German MJ. Developments in resin-based composites. *British Dental Journal*. 2022;232(9):638–43.
7. Korkut B, Tarçın B, Atalı PY, Özcan M. Introduction of a New Classification for Resin Composites with Enhanced Color Adjustment Potential. *Current Oral Health Reports*. 2023;10(4):223–32. doi:10.1007/s40496–023–00351–2
8. Zeller DK, Fischer J, Rohr N. Viscous behavior of resin composite cements. *Dental Materials Journal*. 2021;40(1):253–9. doi:10.4012/dmj.2019–313.
9. Saritha T, Sunitha C, Chanikya SS, Kumar PK, Naveen R. High-Intensity Light-Emitting Diode and Reduced Curing Times — An In Vitro Study. *Journal of Indian Orthodontic Society*. 2023;57(1):10–6. doi:10.1177/03015742221080386
10. Alqaisy A, Kabbesh K, Alawwad M, Kosyрева TF, Katbeh I, Khasan AM. Evaluation of the effect of sodium hypochlorite gel on composite bonding strength to enamel of primary teeth after salivary contamination: in vitro study. *Stomatologiia*. 2021;100(1):15–8. doi: 10.17116/stomat202110001115.
11. Khasan AM, Tuturov NS, Ivanov SYu, Bulycheva EA, Bulycheva DS, Katbeh IKh, Saleh A. Comparison of laboratory indicators of adhesion of domestic adhesive complex and foreign

analogue. *Clinical Dentistry*. 2023;26(3):84–88. [Хасан А.М., Тутуров Н.С., Иванов С.Ю., Булычева Е.А., Булычева Д.С., Катбех И.Х., Салех А. Сравнение лабораторных показателей адгезии отечественного адгезивного комплекса и зарубежного аналога // Клиническая стоматология. 2023. Т. 26. № 3. С. 84–88.]. doi: 10.37988/1811–153X_2023_3_84 (In Russian).

12. Zhao Z, Wang Q, Zhao J, Zhao B, Ma Z, Zhang C. Adhesion of teeth. *Frontiers in Materials*. 2021;7:615225. doi: 10.3389/fmats.2020.615225

13. King S, Sood B, Ashley MP. Practical advice for successful clinical treatment with resin-bonded bridges. *British Dental Journal*. 2023;235(7):503–9.

14. Bhattacharjee D, Sharma K, Sahu R, Neha K, Kumari A, Rai A. Comparative Evaluation of shear bond strength of brackets bonded with self etch primer/adhesive and conventional etch/primer and adhesive system. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*. 2021;13(Suppl 2): S1168.

15. Jakavičė R, Kubiliūtė K, Smailienė D. Bracket Bond Failures: Incidence and Association with Different Risk Factors — A Retrospective Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(5):4452. doi: 10.3390/ijerph20054452

16. Oh C, Lee H, Kim J, Lee JH, Nguyen T, Kim KH, Chung CJ. The influence of age and orthodontic debonding on the prevalence and severity of enamel craze lines. *The Journal of the American Dental Association*. 2023;18. doi:10.1016/j.adaj.2023.04.004

17. Condò R, Mampieri G, Cioffi A, Cataldi ME, Frustaci I, Giancotti A, Campanella V, Mussi V, Convertino A, Maiolo L, Pasquantonio G. Physical and chemical mechanisms involved in adhesion of orthodontic bonding composites: in vitro evaluations. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):1–2.

18. Zheng BW, Cao S, Al-Somairi MA, He J, Liu Y. Effect of enamel-surface modifications on shear bond strength using different adhesive materials. *BMC Oral Health*. 2022;22(1):1–9.

19. Maliael MT, Subramanian AK. Effect of Curing Time on the Bond Strength of Orthodontic Brackets Bonded by Light Cure Resin-Modified Glass Ionomer Cement: An In vitro Evaluation. *Bioscience Biotechnology Research Communications* 2021;14(4):1871–1876. doi:10.21786/bbrc/14.4.72

20. Dallel I, Lahwar S, Jerbi MA, Tobji S, Amor AB, Kassab A. Impact of adhesive system generation and light curing units on orthodontic bonding: In vitro study. *International orthodontics*. 2019;17(4):799–805. doi:10.1016/j.ortho.2019.08.020

21. Nilesh suresh, Navaneethan R. A Comparison of Shear Bond Strength of Two Visible Light Cured Orthodontic Adhesives — An In-Vitro Study. *BBRC*. 2020;13(8):380–386. doi:10.21786/BBRC/13.8/167

22. Mäkinen E. Photoinitiated curing of orthodontic adhesive resin. *medica-odontologica*. 2021 .978–951–29–8375–9.

23. Rai S, Prasad RR, Jain AK. A comparative study of shear bond strength of four different light cure orthodontic adhesives: An in vitro study. *J. Contemp. Orthod*. 2022;6(3):94–9.

24. Alkattan R. Adhesion to enamel and dentine: an update. *Primary Dental Journal*. 2023;12(3):33–42. doi:10.1177/20501684231196756

25. Maaßen M, Wille S, Kern M. Bond strength of adhesive luting systems to human dentin and their durability. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2021;125(1):182–8. doi: 10.1016/j.prosdent.2019.07.012

26. Cavalheiro A, Cruz J, Sousa B, Silva A, Coito C, Lopes M, Vargas M. Dentin adhesives application deviations: Effects on permeability and nanoleakage. *Dental materials journal*. 2021;40(5):1160–8.


27. Cadenaro M, Josic U, Maravić T, Mazzitelli C, Marchesi G, Mancuso E, Breschi L, Mazzoni A. Progress in dental adhesive materials. *Journal of Dental Research*. 2023;102(3):254–62. doi:10.1177/00220345221145673

28. Brkanović S, Sever EK, Vukelja J, Ivica A, Miletić I, Krmek SJ. Comparison of Different Universal Adhesive Systems on Dentin Bond Strength. *Materials*. 2023;16(4):1530. doi:10.3390/ma16041530

Исследование прочности соединения адгезивных систем различных поколений для фиксации брекетов

Х. Алмокаддам  , Н.С. Тутуров , И. Катбех 

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

 Hayanalmokaddam5@gmail.com

Аннотация. *Актуальность.* На сегодняшний день на стоматологическом рынке представлен большой выбор адгезивных систем, разработанных на базе различных концептуальных платформ. Совершенствование адгезивных систем в ортодонтической практике направлено на упрощение способов использования, улучшение состава и способности адгезии ортодонтических элементов к структуре зуба. Цель исследования — сравнения адгезионной прочности на сдвиг адгезивных систем различных поколений для фиксации металлических брекетов. *Материалы и методы.* Выборка исследования состояла из 40 недавно удаленных верхних премоляров по медицинским показаниям. Премоляры были разделены на четыре группы, по 10 в каждой. В первой группе была использована адгезивная система пятого поколения Transbond XT 3М Unitek (США), во второй — самопротравливающий адгезив Beauty Ortho Bond (Япония), в третьей —

универсальная система Tetric N Bond Universal (Vivapen) с предварительным травлением эмали фосфорной кислотой, четвертая — Tetric N Bond Universal (Vivapen) (США) в технике самопротравливания. В исследовании применялись металлические брекет-системы для верхних премоляров (Gemini Bracket MBT, 3M Unitek, США) с микроотгравированным основанием площадь которого была определена как 10,61 мм². Испытания на механическую прочность на сдвиг проводились на универсальной испытательной машине Instron (США). Однофакторный дисперсионный анализ и тест ТУКЕУ использовались для изучения значительных различий в прочности адгезии на сдвиг между исследовательскими группами. *Результаты и обсуждение.* Наиболее высокий показатель адгезионной прочности на сдвиг установлена при применении адгезивной системы Transbond XT (12,28 МПа) и универсальной системы Tetric N Bond Universal в технике тотального протравливания (12,66 МПа) и самопротравливания (11,44 МПа), статистически значимых различий между этими адгезивами не выявлено. Наименьшую силу адгезии среди исследуемых адгезивов продемонстрировала вторая группа Beauty Ortho Bond (5,34 МПа), при статистически значимом отличии от остальных групп. *Выводы.* Это исследование пришло к выводу, что нет заметных различий при сравнении универсальной системы с травлением или без него с системой Transbond. Что касается использования системой Beauty Ortho, то она показала наименьшую прочность со значительным отличием от остальных групп.

Ключевые слова: адгезивная система, ортодонтический адгезив, адгезионная прочность, протравливание эмали, самопротравливающий адгезив, фиксация брекетов

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Тутуров Н.С. — концепция и дизайн исследования; Алмокаддам Х. — концепция исследования, обработка данных, обзор литературы; Катбех И. — статистическая обработка данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — не применимо.

Благодарности — не применимо.

Информированное согласие на публикацию — не применимо.

Поступила 06.01.2024. Принята 08.02.2024.

Для цитирования: *Almokaddam H., Tuturov N.S., Katbeh I. Study of various adhesive systems' bond strength for bracket placement // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 1. С. 35–45. doi:10.22363/2313–0245–2024–28–1–35–45*

Corresponding author: Hayan Almkaddam — PhD student of The Department of Pediatric Dentistry Orthodontics, Institute of Medicine, RUDN University, 117198, Miklukho- Maklaya str., 6, Moscow, Russian Federation. E-mail: Hayanalmokaddam5@gmail.com
Almokaddam H. ORCID 0000–0002–5131–8401
Tuturov N.S. ORCID 0000–0001–8048–5703
Katbeh I. ORCID 0000–0002–4591–7694

Ответственный за переписку: Хайян Алмокаддам — аспирант кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии, медицинский институт РУДН, Российская Федерация, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: Hayanalmokaddam5@gmail.com
Алмокаддам Х. ORCID 0000–0002–5131–8401
Тутуров Н.С. SPIN 4892–3880; ORCID 0000–0001–8048–5703
Катбех И. SPIN 8267–2898; ORCID 0000–0002–4591–7694




DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-46-56
EDN: TVYOOB

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW

Роль управления поведением ребенка в формировании позитивных ассоциаций со стоматологом

К.Н. Лупейчинкова  , Д.С. Сорокина , В.А. Журбенко , А.Е. Карлаш 

Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Российская федерация
 lupeychinkova.karina@gmail.com

Аннотация. *Актуальность.* Особую актуальность на сегодняшний день представляет психологическая адаптация ребенка к стоматологическому приему. Проведен анализ литературы по вопросу роли управления поведением ребенка в детской стоматологии. Рассмотрены причины стоматологического страха, его проявления и последствия. Также, озвучены различные методы адаптации ребенка, и проанализированы результаты исследований, оценивающих эффективность таких методов. Цель исследования — выяснить, какие способы управления поведением ребенка помогут сформировать положительные ассоциации с врачами-стоматологами, а также преодолеть тревожность и страх перед лечением. *Материалы и методы.* Обзор и анализ литературных источников проводился по ключевым словам на электронных ресурсах баз данных PubMed, Google Scholar, eLibrary, были использованы зарубежные и российские источники. Анализировалась научная литература, напечатанная с 2007 года по 2023 гг. Результаты анализа литературы свидетельствуют о том, что даже самые простые методы взаимодействия с детьми являются эффективными в уменьшении тревожности и боязни перед посещением врача-стоматолога. Кроме того, работа с родителями и использование различных форм интерактивного общения помогает создать положительную атмосферу в стоматологической клинике и формировать положительный опыт у детей. *Выводы.* В целом, на основании проведенного анализа, можно сделать вывод о том, что контроль поведения ребенка имеет большой потенциал для достижения лучших результатов в работе врача-стоматолога. Развитие и совершенствование методов контроля поведения детей в стоматологии должно оставаться приоритетной задачей для обеспечения более полноценного и эффективного лечения, а также поддержания их здоровья в долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: игра, страх, стресс, боль, стоматофобия, стоматологическая тревога

Информация о финансировании. Авторы не получали финансовой поддержки для проведения исследования, написания и публикации статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Лупейчинкова К.Н., Сорокина Д.С., Журбенко В.А., Карлаш А.Е., 2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 23.12.2023. Принята 08.02.2024.

Для цитирования: Лупейчинкова К.Н., Сорокина Д.С., Журбенко В.А., Карлаш А.Е. Роль управления поведением ребенка в формировании позитивных ассоциаций со стоматологом // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 1. С. 46–56. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–46–56

Role of child behavior management in forming positive associations with the dentist

Karina N. Lupeychinkova  , Daria S. Sorokina ,
Veronika A. Zhurbenko , Anastasia E. Karlash 

Kursk State Medical University, *Kursk, Russian Federation*
 lupeychinkova.karina@gmail.com

Abstract. Relevance. The psychological adaptation of a child to a dental appointment is of particular relevance today. This study analyzes the literature on the role of child behavior management in pediatric dentistry. The causes of dental fear, its manifestations and consequences are considered. Also, various methods of adaptation of the child and the results of studies evaluating the effectiveness of such methods are analyzed. *The goal* is to find out which ways of managing a child’s behavior are able to form positive associations with dentists as well as overcome anxiety and fear of treatment. *Conclusion.* The results of the literature analysis show that even the simplest methods of interaction with children are effective in reducing anxiety and fear before visiting a dentist. In addition, working with parents and using various forms of interactive communication helps to create a positive atmosphere in the dental clinic and form a positive experience for children. In general, based on the analysis, it can be concluded that the control of the child’s behavior has great potential to achieve better results in the work of a dentist. The development and improvement of methods of controlling the behavior of children in dentistry should remain a priority to ensure more complete and effective treatment, as well as maintaining their health in the long term.

Keywords: game, fear, stress, pain, stomatophobia, dental anxiety

Funding. The authors did not receive financial support for the research, authorship and publication of the review article.

Author contributions. All the authors made a significant contribution to the development of the concept and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements — not applicable.

Ethics approval — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 23.12. 2023. Accepted 08.02.2024.

For citation: *Lupeychinkova KN, Sorokina DS, Zhurbenko VA, Karlash AE.* Role of child behavior management in forming positive associations with the dentist. RUDN Journal of Medicine. 2024;28(1):46–56. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–46–56

Введение

Согласно Международной ассоциации по изучению боли, боль является неприятным ощущением, связанным с реальным или потенциальным повреждением тканей [1]. В стоматологической области основной причиной боли у взрослых и детей являются кариозные зубы, особенно с вовлечением пульпы в воспалительный процесс [2]. Чтобы облегчить эту боль и успешно провести лечение, широко применяется местная анестезия, которая зачастую вызывает страх и беспокойство у пациентов [3]. Страх перед стоматологическим лечением обычно является неприятной эмоциональной реакцией на устрашающие стимулы, которые возникают в процессе приема [4]. Страх — это всеобщее эмоциональное состояние, сопровождающее множество пациентов младшего возраста во время стоматологического лечения. Он варьируется в широком диапазоне — от легкой тревоги до тяжелой и изнуряющей стоматологической фобии [5]. У многих детей посещение стоматолога ассоциируется с ощущениями боли, неприятными манипуляциями и неожиданными звуками и запахами. Эти ожидания могут быть подкреплены негативным опытом в прошлом.

Страх может проявляться в физических и эмоциональных реакциях, таких как учащенное

сердцебиение, потливость, плач и нервозность. Coriat I.H. (1946) был первым учёным, кто использовал термин «стоматологическая тревога» для обозначения чрезмерного страха перед стоматологическим вмешательством, в результате которого любая стоматологическая манипуляция откладывается до тех пор, пока не приведет к серьезным последствиям для всей зубочелюстной системе. Стоматологическая фобия была признана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как реальная болезнь и обозначена как постоянный и чрезмерный страх перед стоматологическими раздражителями, который приводит к избеганию или значительному дистрессу. Различные исследования оценивали распространенность стоматологической тревожности от 5 до 20 % детского населения [6]. Негативные ожидания в отношении стоматологического лечения и недостаточное взаимопонимание между ребенком и стоматологом являются когнитивными факторами, которые усиливают стоматологическую тревогу по сравнению с некогнитивным фактором, таким как страх неизвестности [7]. Существуют четыре фактора стоматологической тревожности у детей: визуальные (например, вид игл, наконечников с борами, инструментов, перчаток), звуковые (звук сверления), физические ощущения (высокочастот-

ные вибрации) и запахи (клинические запахи, такие как эвгенол и адгезивные материалы). Ощущение боли и беспокойство, испытываемые в стоматологических клиниках, остаются в памяти человека. Очень тревожные дети часто переоценивают боль, которую они могут ощутить при посещении стоматолога, и поэтому избегают или пропускают визиты к доктору [8]. Процесс адаптации детей, склонных к деструктивному и тревожному поведению должен включать два этапа: внимательное наблюдение за психологическим состоянием ребенка во время лечения и обучение его различным методам управления тревогой на приеме у стоматолога [9].

Для специалистов важно уметь управлять страхом пациента и создавать доверительные отношения, чтобы сделать стоматологический прием более комфортным и безопасным для ребенка.

Рабочая среда предполагает дружелюбие и поддержку. Коммуникация с пациентом должна быть ясной и понятной. Помимо этого, используются различные методы устранения страха, такие как позитивное укрепление, ролевые игры, использование специальных инструментов и аналгезия, чтобы обеспечить максимальный комфорт пациенту. Важно помнить, что каждый ребенок уникален и может требовать индивидуального подхода.

Цель исследования. Провести анализ литературы по вопросу о том, как контроль детского поведения с помощью различных методов влияет на формирование положительных ассоциаций у детей с врачами-стоматологами, а также выяснить, насколько данные методы эффективны в преодолении тревожности и страха в процессе стоматологического лечения.

Материалы и методы

Обзор и анализ литературных источников проводился по ключевым словам на электронных ресурсах баз данных PubMed, Google Scholar, eLibrary. Для написания обзорной статьи были использованы зарубежные и российские источники. Анализировалась научная литература, напечатанная с 2007 года по 2023 г.

Результаты и обсуждение

Природа детской дентофобии

Ежедневно стоматологи лицом к лицу встречаются с проблемой дентофобии, что не позволяет качественно провести лечебные мероприятия. Именно ожидание болевых ощущений и страх ребенка препятствуют работе врача. У преобладающего большинства детей наблюдается эмоциональное напряжение- нарушение механизмов адаптации, вызванное чрезмерно сильными или патологическими раздражителями. Уровень эмоциональной перегрузки можно определить по изменению концентрации гормона кортизола и глюкозы в крови, которые могут служить индикатором степени стресса, получаемого ребенком во время стоматологического лечения [10]. Также, боль является сложным психоэмоциональным восприятием, которое возникает в ответ на ноцицептивные стимулы.

Она реализуется через систему болевой чувствительности и зависит от множества факторов, включая индивидуальные, ситуационные и социальные аспекты. Для врачей важно осознавать связь между страхом и болью. Боль, хотя и связана с физиологическими процессами, имеет также сильный психологический аспект. У людей, страдающих дентофобией, могут возникать преувеличенные ожидания насчет ощущения боли. Это связано с психологическим состоянием пациента, их опасениями и предубеждениями в отношении зубного лечения. Также существуют более общие проблемы, такие как чувство отсутствия контроля и непредсказуемость стоматологического опыта, которые могут быть ключевыми факторами в возникновении страха перед стоматологическими манипуляциями.

Существует мнение, что стоматологический страх и тревога родителей могут оказывать прямое влияние на страх, тревогу и поведение детей посредством моделирования и информации. Чаще всего взрослые, даже не подозревая этого, отражают свой отрицательный опыт от посещения врача в резких выражениях, тем самым транслируя тревогу и страх своим детям, создавая у них негативное впечатление о стоматологическом лечении. Преобладающее

большинство детей в раннем школьном возрасте начинают подражать своим родителям. Они, с большой вероятностью, усвоят ценности, взгляды и мировоззрения своих родителей, которые постепенно станут частью их собственной уникальной системы убеждений. Имеются умеренные доказательства в поддержку связи между родительским и детским стоматологическим страхом. Исследование показало, что более 40 % родителей дали своим детям негативную оценку их предыдущему посещению стоматолога, что, конечно, отразилось в подсознании и поведении ребенка во время похода к стоматологу. Это исследование также показало общую тревогу между родителями и их детьми, что говорит о ключевой роли родителей в развитии детской дентофобии. При изучении факторов, связанных с семьей в формировании детской стоматологической тревоги, полученные результаты показали, что негативное отношение к стоматологам является довольно распространенной проблемой, о которой сообщает около трети (33,1 %) детей. По сравнению с детьми из нуклеарных семей, дети из неполных семей имели более низкий балл тревожности. Анализ подгрупп показал, что страх мальчиков был связан с «наличием братьев и сестер», тогда как тревога девочек была ниже, когда они были из «неполных семей» [11].

Методы управления тревогой

Перед принятием решения о применении определенных методов управления тревогой необходимо понять характер страха и беспокойства пациента по поводу стоматологического лечения, так как это может оказаться ключевым фактором в решении данной проблемы. Хотя обычно считается, что главным источником беспокойства является неприятный опыт, природа детской дентофобии является более сложной, чем обычно предполагается. К примеру, существуют данные свидетельствующие о том, что личное восприятие стоматологической среды пациентом является гораздо более значимым фактором, определяющим страх и избегание стоматологической помощи, чем предыдущий негативный опыт посещения стоматолога [12].

Также стоит отметить, что беспокойство и страх при посещении врача могут быть связаны с различными аспектами процесса лечения. Пациенты могут испытывать беспокойство из-за ощущения тошноты, чувства удушья, страха перед инъекцией или сильного отвращения к виду или мысли о крови. Они также могут быть обеспокоены возможными проблемами с онемением, иметь низкий болевой порог или испытывать недоверие к стоматологам, которые проводят лечение. Индивидуальная готовность пациентов говорить о данных проблемах может существенно различаться. Важными факторами в таких случаях являются умение эффективно общаться и устанавливать взаимопонимание с пациентом. В целом стоматологи должны быть осведомлены о том, что в процессе осмотра и проведения лечения возможны различные неприятные ситуации. Пациентов обычно укладывают в полу лежащее положение, что может усилить их чувство беспомощности, а также ограничить контроль над ситуацией. Зондирование, перкуссия и сверление, осуществляемые стоматологом, могут быть пугающими для пациента, что усиливает ощущение потери контроля. Кроме того, стоматолог фактически находится внутри полости рта пациента, что представляет собой нарушение его личных границ и может вызывать серьезную тревогу у пациентов. В конечном итоге, у таких людей, из-за их избегающего поведения, часто наблюдается ухудшение состояния зубов [13].

Из-за дентофобии пациенты стараются минимизировать свои визиты к врачам, что может привести к усугублению существующих проблем с зубами. В итоге, для лечения необходимы более сложные и потенциально травматичные вмешательства. Это только усиливает страх пациентов и заставляет их продолжать избегать походов к стоматологу [14]. Такой порочный круг страха может также приводить к развитию более серьезных проблем с зубочелюстной системой, что усложняет своевременное и эффективное лечение (рис. 1).

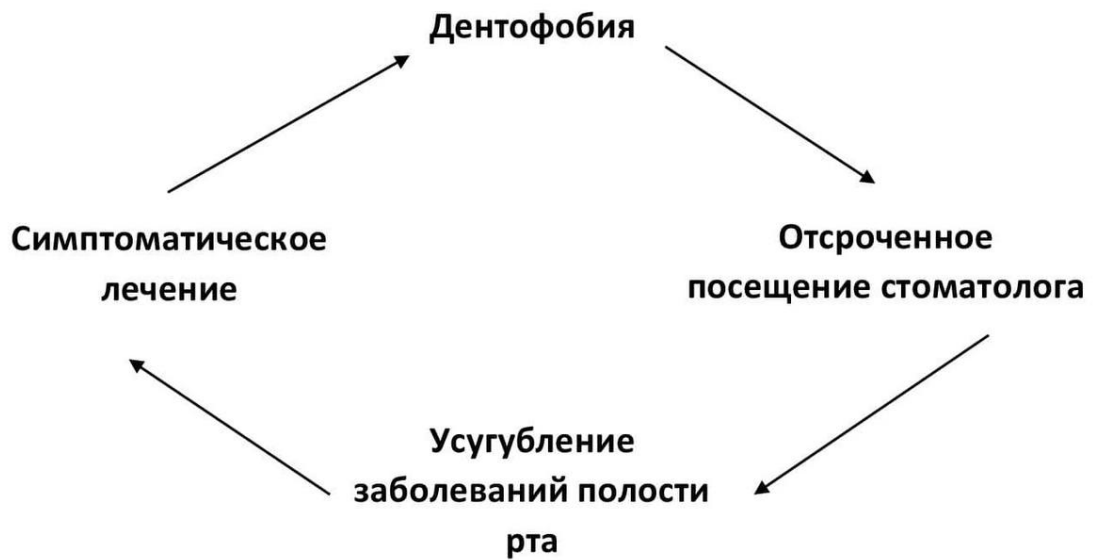


Рис. 1. Модель порочного круга страха при дентофобии

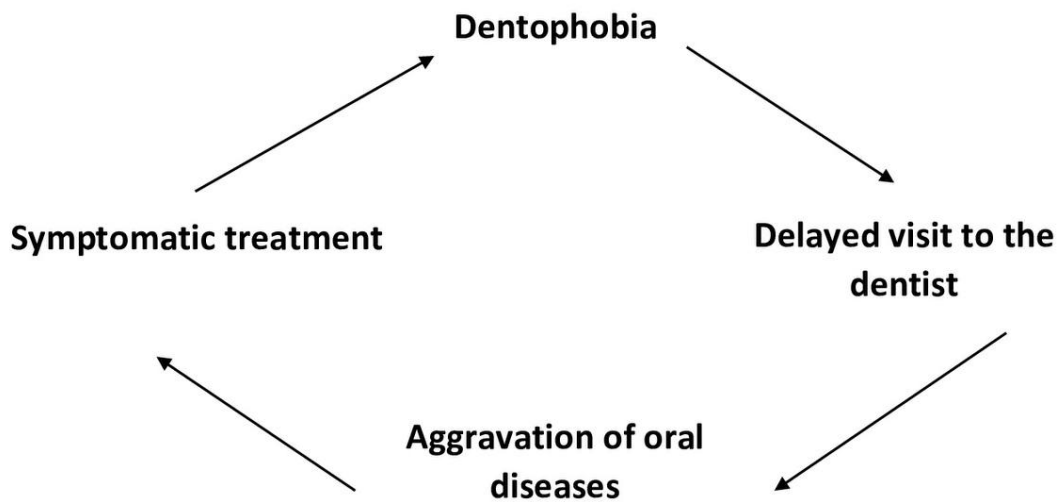


Fig. 1. Model of the vicious circle of fear in dentophobia

Профессионально ориентированный подход в современной стоматологии требует формирования у врача-стоматолога навыков коммуникации, способности установки благоприятного психоэмоционального контакта с ребенком, поскольку страх перед стоматологическим лечением у многих пациентов оказывается непреодолимым. Непринужденные и доверительные взаимоотношения врача и пациента улучшают результат лечения. Дети, которые с врачом чувствуют себя спокойно, легче переносят стоматологические вмешательства, нуждаются в меньших дозах седативных и анестезирующих препаратов. Большое волнение или страх пациента заставляют его сознательно или подсознательно сопротивляться действиям стоматолога, результатом чего являются неприятные ощущения как у пациента, так и у врача [15].

Исходя из этого, помощь детям с высокой тревожной реакцией на лечение зубов может представлять свои сложности. Оно требует затрачивать большое количество времени и сопровождается поведенческими проблемами, которые могут вызывать стресс у стоматолога и формировать негативные ассоциации с врачом у пациента. Исследования показывают, что попытки адаптации детей, испытывающими страх перед зубным лечением, могут стать источником значительного стресса для многих стоматологов. Поэтому важно разработать адаптивные стратегии и подходы, которые могут помочь эффективно взаимодействовать с этими пациентами, создать доверительные отношения и снизить тревожность во время зубного лечения. Это позволит облегчить процедуру и повысить качество детского стоматологического лечения [16].

Разные уровни, типы и особенности стоматологической тревоги и страха также должны определять различные подходы к лечению, которые применяются стоматологами в своей практике. Клиницисты должны уделять большее внимание тому, как обращаться с пациентами, страдающими дентофобией, поскольку от этого зависит успешность стоматологического лечения.

Американская Академия детской стоматологии и Американская Ассоциация стоматологов рекомендуют, чтобы первое посещение стоматолога

совпало с появлением первого зуба или до первого дня рождения. Это раннее посещение и частота последующих визитов имеют важное значение для предотвращения дентофобии. Регулярные походы к стоматологу с раннего возраста помогают детям привыкнуть к манипуляциям, проводимым в стоматологическом кресле и адаптироваться к новым стрессовым условиям. Это позволяет формировать положительные ассоциации со стоматологами и поддерживать здоровье ротовой полости на протяжении всей жизни [17].

При проведении лечения детей, у которых прогнозируется неблагоприятное поведение, рекомендуется использовать соответствующие методы управления поведением.

«Расскажи, покажи, сделай!»

Методика «Расскажи-покажи-сделай» основана на теории обучения, которая предполагает взаимодействие и обмен информацией между стоматологом и пациентом. В рамках этой методики используются игрушки, имитирующие зубы, стоматологические инструменты, щетки и перчатки, необходимые для проведения качественного лечения у стоматолога. Такая активно-игровая техника способствует развитию кооперативного поведения, увеличению уверенности и снижению страха и тревожности у пациента. В начале врач-стоматолог рассказывает пациенту об этапах стоматологического лечения, тем самым воздействуя на слуховое восприятие. Далее знакомит с инструментами и материалами, которые будут использоваться во время данной процедуры (зрительное восприятие). Заключительным этапом доктор предлагает пациенту самостоятельно выполнить простую манипуляцию, например осмотр зубов типодонта при помощи стоматологического зеркала. Выполнение этого метода требует значительных временных, психологических и физических вложений как у стоматолога, так и у родителей. Несмотря на это, родители выразили явное предпочтение данному неинвазивному методу вместо использования седативных препаратов. Исследование, проведенное Al-Halabi M.N., Bshara N., AlNerabieah Z., сравнило два метода — аудиовизуальное отвлечение и метод

«Расскажи, покажи, сделай». Оба метода оказались одинаково эффективными [18, 19].

Моделирование

Sharma A. и Tyagi R. изучили метод моделирования в работе с детьми и получили поразительные результаты в снижении их тревожности. В этом подходе используется способность ребенка подражать другим, и когда ребенок подражает, он усваивает любые сложные модели поведения. Врач-стоматолог показывает видео тревожному пациенту, на котором изображен его сверстник, демонстрирующий примерное, спокойное и благосклонное поведение в ответ на те же манипуляции, которые необходимы неадаптированному пациенту. Данная форма управления поведением эффективно уменьшает страх и тревогу у детей в отношении стоматологического лечения [20].

Аудиовизуальное отвлечение

Исследования, проведенные Asl Aminabadi N. и его коллегами, а также Shetty V., Niharika P., Nunna M., Rao D.G., Koticha P. и Pande P., подтверждают эффективность использования виртуальной реальности в качестве средства снижения тревожности. Виртуальная реальность объединяет аудио, визуальные и кинестетические сенсорные модальности, делая ее наиболее захватывающей среди всех других методов отвлечения внимания. Этот метод способствует значительному снижению внимания ребенка к окружающей обстановке, которая может вызывать страх, а также уменьшает активность мозга, связанную с ощущаемой болью [21–27].

В ходе исследования Al-Halabi M.N. и его коллег был проанализирован эффект применения виртуальной реальности в виде очков. Результаты этого исследования показали положительные изменения в уровне тревожности у детей. Однако, использование AV-очков «VR Box» может вызывать определенные проблемы для большинства стоматологов, поскольку они перекрывают или ограничивают обзор полости рта. В результате, стоматологическое лечение становится более сложными и требует гораздо больше времени на

выполнение, что может привести к увеличению тревожности не только пациента, но и самого врача. Тем не менее, виртуальная реальность имеет место быть и может оказаться полезной в работе с пациентами, нуждающимися в особом внимании, так как она позволяет полностью закрыть поле зрения пациента в стоматологическом кабинете. Например, пациенты с аутизмом, испытывающие страх перед ярким освещением, могут получить положительный эффект от использования таких очков виртуальной реальности в кресле врача-стоматолога.

Также, Al-Halabi M.N. и его коллеги сообщили о том, что использование аудиовизуального отвлечения с помощью планшетного устройства оказалось более эффективным, чем использование очков виртуальной реальности [19].

В исследовании, проведенном Nuvvula S. и его коллегами, было обнаружено, что 83,3 % детей проявляли положительное поведение в группе, где использовалось аудиовизуальное отвлечение, по сравнению с 60 % детей в группе, где использовалось аудиовизуальное отвлечение вместе с введением местной анестезии. Однако были выявлены некоторые ограничения при использовании очков, включая их малый размер, высокую стоимость, необходимость стерилизации и возможные проблемы с коммуникацией [28].

Об аналогичных ограничениях сообщили Khandelwal D. и соавторы. Также автор отметил, что не рекомендуется использование этого метода у детей с деструктивным поведением, которые стремятся контролировать ситуацию [29].

В другом исследовании, проведенном Mitrakul K. и его коллегами, также было обнаружено, что дети сообщали об уменьшении боли при использовании аудиовизуальных очков во время лечения. Однако было отмечено, что дети с высокой тревожностью реагировали плохо, так как они чувствовали себя неуверенно из-за ограничения поля зрения [30].

В работе Zakhary A. и ее соавторов было отмечено наличие фобии виртуальной реальности у двух детей, которые испытывали симптомы тошноты, повышенной потливости и ухудшения зрения [31].

Shetty V. и его соавторы также отметили высокую частоту головных болей у небольшой группы детей [22].

Viswanath и его коллеги провели сравнение отвлечения внимания при помощи очков виртуальной реальности и просмотра телевизора. Было обнаружено, что отвлечение при помощи просмотра телевизора оказалось более эффективным в управлении тревогой у детей [32].

Активное переключение внимания

Allani S. и Setty J.V. провели исследование, целью которого было изучить влияние отвлечения с помощью видеоигры на мобильном телефоне в сравнении с просмотром видео на телевизоре на тревожность детей, которым вводятся препараты при местной анестезии, и результаты показали, что активное переключение внимания, а именно игра на мобильном телефоне оказалось наиболее эффективным [33].

Rajeswari S.R. и соавторы провели сравнительное исследование эффективности когнитивно-поведенческой игровой терапии и аудиовизуального отвлечения внимания. Когнитивно-поведенческая терапия представляет собой активный метод дистракции, который стимулирует детей к участию в деятельности, направленной на снятие их беспокойства из-за стоматологического лечения — рисование, активное взаимодействие со стоматологом и инструментариум. Результаты показали, что 100 % детей показали положительный ответ на когнитивно-поведенческую игровую терапию по сравнению с 73,4 % на аудиовизуальное отвлечение внимания [34].

Мобильные стоматологические приложения

Исследование, проведенное Coutinho M.V. и его коллегами, включало модификацию методов управления поведением, позволяющую детям использовать стоматологические приложения. Эти приложения демонстрировали использование обычного стоматологического оборудования с помощью анимированных картинок и звуковых эффектов. Сравнивая с традиционными методами, такой

подход привел к двукратному снижению уровня тревожности.

Coutinho M.V. и его коллеги, Elicherla S.R. и ее соавторы получили аналогичные результаты [35, 36].

Выводы

Стоматологический страх — это мультифакторная проблема, с которой люди сталкиваются при первом визите стоматолога, то есть еще в детском возрасте, поэтому важно устранить ее на ранней стадии. Для решения данной проблемы самыми важными инструментами в арсенале любого врача-стоматолога должны быть различные методы управления детским поведением для выявления и искоренения дентофобии, становления внутренней уверенности и ощущения безопасности у пациента. Абсолютно все методы управления психологическим поведением у детей в той или иной мере работают. Все они помогают уменьшить уровень страха и стоматологической тревоги, адаптироваться к новым условиям и довериться своему лечащему врачу.

Очень важно уделять особое внимание каждому ребенку на стоматологическом приеме, вне зависимости от выделенного времени, и использовать простые методы управления поведением, которые могут оказать глубокое влияние на достижение нашей цели — научить детей правильному уходу за полостью рта и развить позитивное отношение к врачам. Оценка поведения поможет определить наиболее верный подход для проведения необходимого лечения у детей.

Не только врачам, но и родителям рекомендуется быть более чувствительными к признакам дентофобии у детей и прилагать все необходимые усилия для их подготовки к посещению стоматолога. Структура семьи (нуклеарная семья или семья с одним родителем) и наличие братьев и сестер являются важными определяющими факторами в формировании детской стоматологической тревожности.

Использование фармакологических препаратов при лечении неадаптированных детей может помочь в выполнении плана лечения. Однако,

важно понимать, что этот подход является крайней мерой, после многочисленных попыток установления контакта с ребенком.

References/ Библиографический список

1. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979;6(3):249.
2. Nomura LH, Bastos JL, Peres MA. Dental pain prevalence and association with dental caries and socioeconomic status in schoolchildren. *Braz Oral Res*. 2004;18(2):134–40. doi: 10.1590/s1806-83242004000200008
3. Bedi R, Sutcliffe P, Donnan PT, McConnachie J. The prevalence of dental anxiety in a group of 13- and 14-year-old Scottish children. *Int J Paediatr Dent*. 1992;2(1):17–24. doi: 10.1111/j.1365-263x.1992.tb00003.x
4. Klingberg G, Broberg AG. Dental fear/anxiety and dental behaviour management problems in children and adolescents: a review of prevalence and concomitant psychological factors. *Int J Paediatr Dent*. 2007;17(6):391–406. doi: 10.1111/j.1365-263x.2007.00872.x
5. Mustafa O, Parekh S, Ashley P, Anand P. Post-operative pain and anxiety related to dental procedures in children. *Eur J Paediatr Dent*. 2013;14(4):289–94.
6. Kvesić AJ, Hrelja M, Lovrić Ž, Šimunović L, Špiljak B, Supina N, Vranić L, Vranić DN. Possible Risk Factors for Dental Fear and Anxiety in Children Who Suffered Traumatic Dental Injury. *Dent J (Basel)*. 2023;11(8):190. doi: 10.3390/dj11080190
7. Carrillo-Díaz M, Crego A, Armfield JM, Romero-Maroto M. Assessing the relative efficacy of cognitive and non-cognitive factors as predictors of dental anxiety. *Eur J Oral Sci*. 2012;120(1):82–8. doi: 10.1111/j.1600-0722.2011.00924.x
8. Kent G. Cognitive processes in dental anxiety. *Br J Clin Psychol*. 1985;24(Pt4):259–64. doi: 10.1111/j.2044-8260.1985.tb00658.x
9. Allen KD, Stanley RT, McPherson K. Evaluation of behavior management technology dissemination in pediatric dentistry. *Pediatr Dent*. 1990;12(2):79–82.
10. Solonko HM. Determination of stress markers during dental treatment in children. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2014;2(06):41–47. (In Russian). [Солонько Г.М. Определение маркеров стресса при стоматологической санации детей // Педиатрия. Восточная Европа. 2014. № 2. С. 41–47]
11. Wu L, Gao X. Children's dental fear and anxiety: exploring family related factors. *BMC Oral Health*. 2018;18(1):100. doi: 10.1186/s12903-018-0553-z
12. Armfield JM. Towards a better understanding of dental anxiety and fear: cognitions vs. experiences. *Eur J Oral Sci*. 2010;118(3):259–64. doi: 10.1111/j.1600-0722.2010.00740.x
13. Armfield JM, Slade GD, Spencer AJ. Dental fear and adult oral health in Australia. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2009;37(3):220–30. doi: 10.1111/j.1600-0528.2009.00468.x
14. Armfield JM, Stewart JF, Spencer AJ. The vicious cycle of dental fear: exploring the interplay between oral health, service utilization and dental fear. *BMC Oral Health*. 2007;7:1. doi: 10.1186/1472-6831-7-1
15. Chechina IN, Gurevich YU, Podzorova EA, Voblova TV, Kudrina KO. Research of empathy and positive thinking of a dentist as a condition of professional competence. *Clinical Dentistry*. 2020;3(95):48–52. (In Russian). doi: 10.37988/1811-153X_2020_3_48 [Чечина И.Н., Гуревич Ю.Ю., Подзорова Е.А., Воблова Т.В., Кудрина К.О. Исследование эмпатии и позитивного мышления врача-стоматолога как условия профессиональной компетентности // Клиническая стоматология. 2020. № 3. С. 48–52]
16. Brahm CO, Lundgren J, Carlsson SG, Nilsson P, Corbeil J, Hägglin C. Dentists' views on fearful patients. Problems and promises. *Swed Dent J*. 2012;36(2):79–89.
17. Carrillo-Díaz M, Migueláñez-Medrán BC, Nieto-Moraleda C, Romero-Maroto M, González-Olmo MJ. How Can We Reduce Dental Fear in Children? The Importance of the First Dental Visit. *Children (Basel)*. 2021;8(12):1167. doi: 10.3390/children8121167
18. Bharath K, Neena I, Roshan N, Virupaxi SG. A Comparative Study of Filmed Modeling and Tell-show-do Technique on Anxiety in Children undergoing Dental Treatment. *J Oral Health Comm Dent*. 2018; 12 (1):20–24. DOI: 10.5005/jp-journals-10062-0020
19. Al-Halabi M.N, Bshara N, AlNerabieah Z. Effectiveness of audio visual distraction using virtual reality eyeglasses versus tablet device in child behavioral management during inferior alveolar nerve block. *Anaesth Pain & Intensive Care*. 2018;22(1):55–61.
20. Sharma A, Tyagi R. Behavior Assessment of Children in Dental Settings: A Retrospective Study. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2011;4(1):35–9. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1078
21. Asl Aminabadi N, Erfanparast L, Sohrabi A, Ghertasi Oskouei S, Naghili A. The Impact of Virtual Reality Distraction on Pain and Anxiety during Dental Treatment in 4–6 Year-Old Children: a Randomized Controlled Clinical Trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2012;6(4):117–24. doi: 10.5681/joddd.2012.025
22. Shetty V, Suresh LR, Hegde AM. Effect of Virtual Reality Distraction on Pain and Anxiety During Dental Treatment in 5 to 8 Year Old Children. *J Clin Pediatr Dent*. 2019;43(2):97–102. doi: 10.17796/1053-4625-43.2.5
23. Niharika P, Reddy NV, Srujana P, Srikanth K, Daneswari V, Geetha KS. Effects of distraction using virtual reality technology on pain perception and anxiety levels in children during pulp therapy of primary molars. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2018;36(4):364–369. doi: 10.4103/JISPPD.JISPPD_1158_17
24. Nunna M, Dasaraju RK, Kamatham R, Mallineni SK, Nuvvula S. Comparative evaluation of virtual reality distraction and counter-stimulation on dental anxiety and pain perception in children. *J Dent Anesth Pain Med*. 2019;19(5):277–288. doi: 10.17245/jdapm.2019.19.5.277
25. Rao DG, Havale R, Nagaraj M, Karobari NM, Latha AM, Tharay N, Shrutha SP. Assessment of Efficacy of Virtual Reality Distraction in Reducing Pain Perception and Anxiety in Children Aged 6–10 Years: A Behavioral Interventional Study. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2019;12(6):510–513. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1694
26. Koticha P, Katge F, Shetty S, Patil DP. Effectiveness of Virtual Reality Eyeglasses as a Distraction Aid to Reduce Anxiety among 6–10-year-old Children Undergoing Dental Extraction Procedure. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2019;12(4):297–302. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1640
27. Pande P, Rana V, Srivastava N, Kaushik N. Effectiveness of different behavior guidance techniques in managing children with

- negative behavior in a dental setting: A randomized control study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2020;38(3):259–265. doi: 10.4103/JISPPD.JISPPD_342_20
28. Nuvvula S, Alahari S, Kamatham R, Challa RR. Effect of audiovisual distraction with 3D video glasses on dental anxiety of children experiencing administration of local analgesia: a randomised clinical trial. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2015;16(1):43–50. doi: 10.1007/s40368-014-0145-9
29. Khandelwal D, Kalra N, Tyagi R, Khatri A, Gupta K. Control of Anxiety in Pediatric Patients using “Tell Show Do” Method and Audiovisual Distraction. *J Contemp DentPract.* 2018;19(9):1058–1064.
30. Mitrakul K, Asvanund Y, Arunakul M, Paka-Akekaphat S. Effect of audiovisual eyeglasses during dental treatment in 5–8 year-old children. *Eur J Paediatr Dent.* 2015;16(3):239–45.
31. Zakhary, Sherif & Eid, Mahmoud & Wassef, Nada. Audio-Visual Distraction Effect on Heart Rate in Children during Dental Treatment, A Randomized Clinical Trial. *Egyptian Dental Journal.* 2020;66:27–34. doi: 10.21608/edj.2020.77496
32. Viswanath, Deepak & Naithani, Madhumita. Child's dental anxiety: Management by audio and audio-Visual distraction technique — A comparative study. *Universal Research Journal of Dentistry.* 2014;4:101. doi: 10.4103/2249-9725.132974
33. Allani S, Setty JV. Effectiveness of Distraction Techniques in The Management of Anxious Children in the Dental Operator. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences.* 2016;15:69–73. doi: 10.9790/0853-1510026973
34. Rajeswari SR, Chandrasekhar R, Vinay C, Uloopi KS, RojaRamya KS, Ramesh MV. Effectiveness of Cognitive Behavioral Play Therapy and Audiovisual Distraction for Management of Preoperative Anxiety in Children. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2019;12(5):419–422. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1661
35. Coutinho MB, Damasceno JX, Cals de Oliveira PCM, Marinho IMA, Marçal EBF, Vieira-Meyer APGF. A Novel Mobile App Intervention to Reduce Dental Anxiety in Infant Patients. *Telemed J E Health.* 2020;27(6):694–700. doi: 10.1089/tmj.2020.0138
36. Elicherla SR, Bandi S, Nuvvula S, Challa RS, Saikiran KV, Priyanka VJ. Comparative evaluation of the effectiveness of a mobile app (Little Lovely Dentist) and the tell-show-do technique in the management of dental anxiety and fear: a randomized controlled trial. *J Dent Anesth Pain Med.* 2019;19(6):369–378. doi: 10.17245/jdapm
37. Roshan NM, Virupaxi SG, Bharath KP, Poornima P, Nagaveni NB, Neena IE. A Comparative Study of Filmed Modeling and Tell-show-do Technique on Anxiety in Children undergoing Dental Treatment. *J Oral Health Comm Dent.* 2018;12(1):20–24. doi: 10.5005/jp-journals-10062-0020.

Ответственный за переписку: Лупейчинкова Карина Николаевна — студент 5 курса стоматологический факультет, Курский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса д. 3. E-mail: lupeychinkova.karina@gmail.com
Лупейчинкова К.Н. ORCID 0009-0006-1075-7754
Сорокина Д.С. ORCID 0009-0009-1393-9125
Журбенко В.А. SPIN 4988-1429; ORCID 0000-0002-2457-7627
Карлаш А.Е. SPIN 3706-5462; ORCID 0000-0002-8998-9681

Corresponding author: Karina N. Lupeychinkova, MS student of the Dental Department, Kursk State Medical University, 305004, K. Marx str., 3, Kursk, Russian Federation. E-mail: lupeychinkova.karina@gmail.com
Lupeychinkova K.N. ORCID 0009-0006-1075-7754
Sorokina D.S. ORCID 0009-0009-1393-9125
Zhurbenko V.A. ORCID 0000-0002-2457-7627
Karlash A.E. ORCID 0000-0002-8998-9681




DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-57-67
EDN: UCWVAI

REVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Techniques for conservative treatment of peri-implantitis

Lyubov A. Burlakova  , Alexander B. Dymnikov 

RUDN University, Moscow, Russian Federation
 shererrrr9@gmail.com

Abstract. Relevance. Dental implants are widely used to restore the patient's teeth. They have become a worthy alternative to removable dentures. With the accumulation of clinical experience, the indications for dental implantation expanded, and as a result, the evaluation of long-term results became possible. In parallel with the expansion of clinical use of dental implants and the introduction of the technology into everyday practice, the experience of complications and errors accumulated, and from single publications in the 1990s, at the very beginning of development, to large-scale studies in the 10s. And if in the early period of implantology development the success of treatment was mainly associated with implant survival, then modern research focuses on the state of tissues around the implant, and the influence of processes in them on the overall outcome of treatment. One of the main complications is inflammation of peri-implant tissues — peri-implantitis. Modern authors define peri-implantitis as an inflammatory process affecting the tissues around a functionally integrated implant, resulting in loss of supporting bone. Continued bone loss around the implant can significantly impair implant stability and function. The authors review the scientific literature describing experimental conservative treatment protocols for peri-implantitis and attempts to achieve osseointegration. **Conclusion.** The reviewed literature advocated various methods of surgical regenerative treatment for peri-implantitis, including the use of bone substitutes, methods of detoxification of implant surfaces, and the administration of antimicrobial agents. There are many different protocols for the treatment of peri-implantitis; they all share the same goal of reducing disease progression and bone loss by eliminating bacterial infection. The controversy over the proper approach to treating peri-implantitis and restoring osseointegration clearly demonstrates the need for more research to answer this question.

Keywords: peri-implantitis, conservative treatment of peri-implantitis, osseointegration

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship and publication of this article.

Author contribution: Burlakova L. A. — literature review, text writing, Dymnikov A. B. — preparation and editing of the manuscript. All authors made a significant contribution to the development of the concept, preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Burlakova L.A., Dymnikov A.B., 2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 09.10.2023. Accepted 07.02.2024.

For citation: Burlakova LA, Dymnikov AB. Techniques for conservative treatment of peri-implantitis. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(1):57–67. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–57–67

Introduction

Implants are widely used to replace missing teeth [1–4]. The widespread use of implants has also led to the accumulation of experience with complications [5–8]. One of the main complications is inflammation of the peri-implant tissues — peri-implantitis [9–16].

Since the 1982 Toronto (Canada) conference devoted to the problems of morphofunctional interaction between implants and bone tissue recognized the process of osseointegration as the most optimal relationship between the implant surface and bone tissue [3, 11, 17], dental implantation has formed a separate independent financial and knowledge-intensive branch of medicine. For example, according to IData Research as of 2021, the dental implant market in the United States was \$1.1 billion and is projected to grow to \$1.5 billion by 2025 [18]. Domestic market research also notes the growth trend of the dental implant market in the Russian Federation [19]. So according to Discovery Research Group, the volume of the Russian market of dental implants in 2016 was 116 258 thousand dollars, for the first half of 2017 this figure was already 59 920.1 thousand dollars [20].

The analysis of scientific publications for the period from 2010 to 2020 shows the constant improvement of dental implant technologies and the search for ways of development. So the resource <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> on a request “dental implant” gives out 2108 publications in 2010, in 2015–3355, in 2020–3404. The bibliographic database of scientific publications in Russia eLibrary also shows a growing interest of Russian scientists in this field of research: from 104 publications in 2010 to 220 in 2019 by the request “dental implantation”.

In parallel with the expansion of clinical application of dental implants and introduction of the technology into daily practice, the experience of complications and errors was also accumulated, from single publications in the 1990s, at the very beginning of development [5–8], to large-scale studies in the 10s [9–14].

In the very first publication that we found in the sources available to us, dated February 1990, researchers from the University of Pennsylvania note the increased concentration of staphylococci and their role in implant rejection [21]. Also in 1990, French clinicians already published an article outlining the objectives of post-implant periodontal treatment, which are limited not only to eliminating the pocket around the implant, but also to creating keratinized attached gingiva around the implant neck and stating the importance of maintaining healthy gums around the implant and preventing the development of gingivitis into peri-implantitis [22].

As clinical experience accumulated, the indications for dental implantation became broader, making it possible to evaluate long-term results. In the early period of implantology, treatment success was mainly associated with implant survival, but modern research focuses on the state of the tissues around the implant and the influence of their processes on the overall treatment outcome [23–26]. It should be noted that from the very first publications and throughout the time of the issue research, peri-implant tissue diseases are quite logically compared with periodontal diseases [27–30], and mostly similarities in etiology and pathogenesis are found, but there are also modern publications, the authors of which question the similarity of mechanisms of these diseases development. Modern authors define peri-implantitis as an inflammatory process that affects the tissues around

a functionally integrated implant, resulting in loss of bone support. Continued bone loss around the implant can significantly impair implant stability and function [31].

Peri-implantitis is treated surgically: removal of the implant, or removal of the cause followed by regenerative therapy to restore the lost bone [32–35].

There are many different ways to antisepticise the implant surface during surgical treatment. For example, with citric acid, delmopinol, chlorhexidine irrigation, air-abrasive powder device, rotating pumice brush, carbon dioxide laser, or gauze/ cotton balls soaked in saline and/or chlorhexidine [36–38]. In addition to the above, autologous bone grafts and bone tissue analogues with or without a membrane may be used to promote osseointegration of the implants [39].

One of the main treatments for peri-implantitis is the regenerative technique, which involves flap lifting, mechanical treatment of the root, and placement of bone graft material with or without a membrane [40, 41]. F. Schwarz studied the treatment of moderate peri-implantitis in 22 patients using nanocrystalline hydroxyapatite (NHA) and natural bone mineral in combination with a collagen membrane [42]. The researchers

followed the patients for two years after treatment and found that there was a significant reduction in the depth of the pocket near the implant.

O.P. Mishler and H. J. Shiau developed an algorithm to help clinicians make decisions about the treatment of peri-implantitis [43]. The algorithm assumes a standard dental implant diameter of 11.5 mm. Patients with shorter implants should be warned about the risk of implant loss due to bone resorption around the implant. The authors suggested conservative treatment for mild peri-implantitis, while regenerative therapy is indicated for moderate to severe peri-implantitis. Based on the proposed methods of treatment of peri-implantitis in the reviewed scientific articles, a scheme of treatment tactics for patients with signs of peri-implantitis was drawn up in Figure 1.

The literature we reviewed advocated various methods for surgical regenerative treatment of peri-implantitis, including the use of bone substitutes, methods of detoxification of implant surfaces, and prescription of antimicrobial agents [44, 45]. This raises an important question: What is the best approach among the various methods of regeneration restoration?

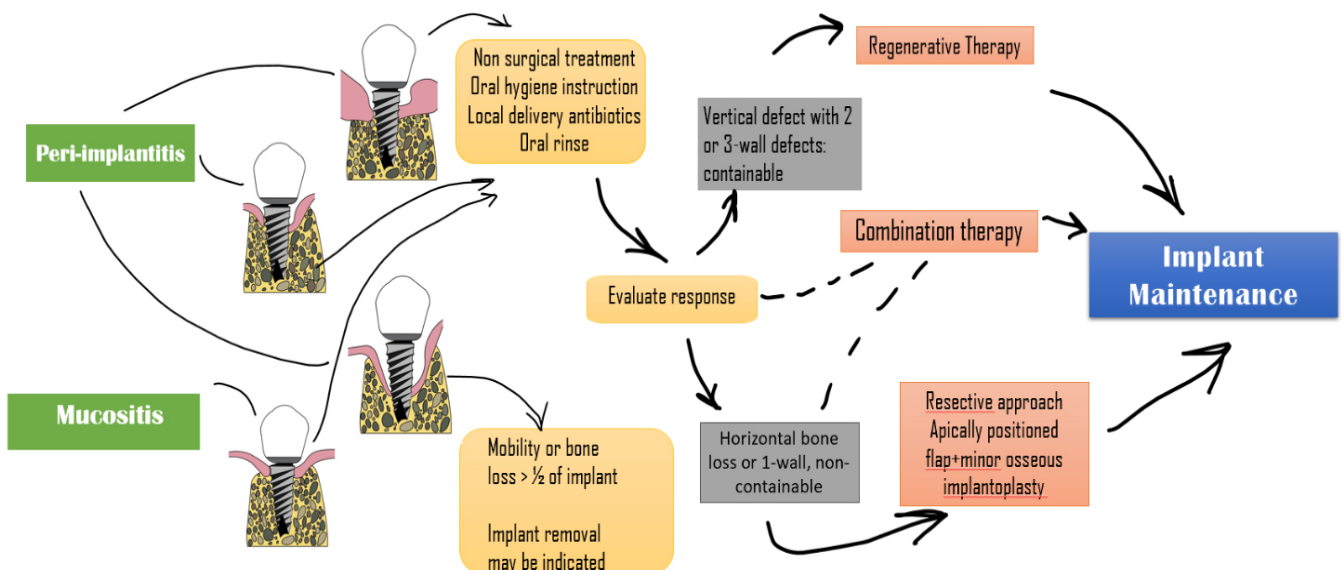


Fig. 1. Summary of peri-implant disease treatment

Materials and methods

Search Strategy

The PubMed database was searched electronically for experimental studies including induced peri-implantitis and attempts to achieve osseointegration reinsertion from 1997 to December 2020. A manual search of reference studies in previous articles on a similar topic was also performed.

Inclusion criteria:

1. Studies of induced peri-implantitis in animals (vivo studies).
2. Publications in English only.
3. Attempts or treatments to achieve re- osseointegration.
4. Surgical approaches only.

Exclusion criteria:

1. Studies involving pre-created defects prior to implant placement.
2. studies involving supracrestal implants (partial placement).
3. In vitro and clinical studies.
4. occlusal overload to initiate peri-implantitis.

The search strategy used was as follows: surgical treatment peri implantitis.

The results were combined with a manual search of the bibliographies of all full-text articles and relevant reviews selected from the electronic search.

An initial electronic search yielded 431 article titles. Independent rechecking of these titles and abstracts identified 8 articles that met our criteria for inclusion in this review. The main reasons for exclusion were articles not investigating bone implant contact, reviews, articles dealing with the etiology of peri-implantitis, clinical studies, lack of histologic findings, case reports, and surgically created peri-implantitis defects.

This review focused on the surgical treatment of peri-implantitis, thus all studies included open flap surgery to degranulate and mechanically treat infected implant surfaces and resulting bone defects. Several methods of decontamination of infected implant surfaces were evaluated.

Results and discussion

Antiseptic surface treatment

Chemicals

Several chemical solutions (liquids) for decontamination of infected or exposed implant surfaces have been tested. S. Schou and colleagues compared the surface cleansing ability of air-force abrasive block, citric acid, chlorhexidine, and saline; the results showed no significant difference [46–48]. Similar results were obtained in a study by L. G. Persson and colleagues, in which a combination of CO₂ laser and H was used in comparison with the use of cotton balls moistened with physiological solution [49]. It was stated that the simplest method of implant surface cleaning with gauze moistened alternately with chlorhexidine and saline was preferred for implant surface preparation in the surgical treatment of peri-implantitis. T. M. You and colleagues used gauze soaked alternately in chlorhexidine and saline, whereas F. Schwarz and colleagues used cotton balls soaked in saline and irrigation with saline [17, 50].

The study of L. Sennerby and colleagues used cotton balls soaked in saline to clean the contaminated implant surface, but their study was to analyze the use of resonance frequency techniques to detect bone-to-implant contact [51]. A Parlar and colleagues used specially designed implants that consisted of a basal part and a replaceable intraosseous implant cylinder (EIIC) to remove the infected and disintegrated implant part and sterilize it outside the oral cavity or replace it with a new implant part [52]. The purpose of this experiment was to evaluate different decontamination methods and implant surface configurations for the re- osseointegration of contaminated dental implants. The results did not prove the advantages of replacing EIIC with new or cleaned in situ by spraying saline solution under pressure for 3 minutes.

S.Y. Park and colleagues used Aqua-pikVR (Aqua-pik, Seoul, Korea) at high pressure (1200 pulses/min) and SuperflossVR thread (P&G, Cincinnati, Ohio) impregnated with chlorhexidine to decontaminate exposed surfaces treated with alumina and acid [53]. E.E. Machtei and colleagues used 24% EDTA after open flap debridement to decontaminate the surface

of thirty implants [54]. M. Htet and colleagues used citric acid to decontaminate the implant surface [55].

Mechanical method

Surgical treatment of peri-implantitis includes flap or open access surgery. Along with the previously mentioned techniques, the authors performed sanitation of the infected implant surface by several methods, from curettes to lasers. Debridement of granulation tissues and cleaning of the implant surface are important steps, thanks to which regeneration or even reintegration can be achieved. S. Schou and colleagues used a combination of flap surgery, citric acid irrigation and saline solution to decontaminate the surface, resulting in the highest re-integration rate (46%) compared to other study groups [46–48]. S. Stübinger and colleagues used CO₂ laser, air-powder abrasive and their combination to decontaminate titanium plasma implants in 6 dogs [56]. The results showed that the CO₂ laser alone (0.69%)

or in combination with air-powder abrasive (0.77%) was effective.

In the study by F. Schwarz and colleagues, implantoplasty was the method of choice. The experimental study was conducted on beagle dogs [57]. The sites of intraosseous defects were filled with particles of bone-plastic material of natural bovine origin.

Smoothing and polishing of the implant area was performed after cleaning the infected implant surface with cotton balls moistened with physiological solution. Diamond burs and Arkansas stones were used under abundant irrigation with sterile saline solution. It was concluded that implantoplasty is a safe and effective treatment for the supracrestal peri-implant defect. The importance of polishing the implant surface is illustrated in Figure 2. This figure shows the accumulation of plaque stones, after cleaning which the implant surface was polished.

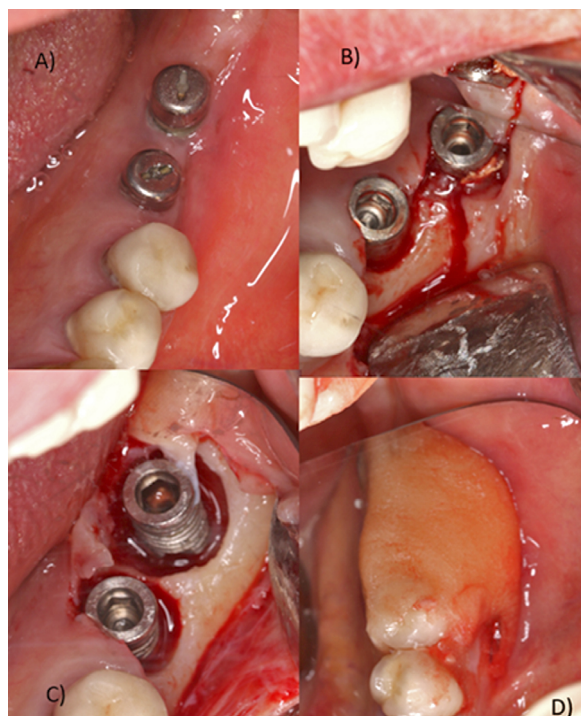


Fig. 2 Four treatment options were randomly distributed among the implants.

- A) Granulation tissue removal and surface debridement were performed using curettes; B) for surface debridement, CPS was homogeneously applied to all exposed areas of the implant surface and all remaining soft plaque was removed under moderate pressure; C) followed by thorough irrigation with sterile saline. Implantoplasty was performed around the implants; D) the experimental sites were left closed for healing for 12 weeks, modified [57].

Laser therapy has also been considered in some studies [50, 58–60]. Laser therapy is becoming increasingly common in dentistry. For example, photodynamic therapy (PDT), which works by using a low-density laser beam with a photosensitizer, targets specific cells, causing permanent cell damage. A study by JA Shibli et al used PDT using a GaAlAs diode laser and toluidine blue O as a photosensitizer to target bacteria and clean the implant surface after induced peri-implantitis [58].

Some studies have used laser devices to clean the infected implant surface without using a photosensitizer. L.G. Persson and colleagues evaluated the use of laser together with continuous activation of hydrogen peroxide solution [49].

F. Schwarz and colleagues used a YAG laser to study peri-implantation wound healing in comparison with a plastic curette with a gel containing metronidazole and an ultraviolet device in which energy from vertical vibration of the instrument was transmitted to the implant surface, tissues around the implant, and suspensions of hydroxyapatite particles and water [60]. As a result, the best result was observed for the Er: YAG laser, which was 44.8%. M Htet et al used the Er: YAG laser (wavelength 2.940 nm, 100 MJ/pulse, 10 Hz) for surface decontamination of anodized surface implants compared with PDT using a GaAlAs diode laser (830-nm, 50 MW, 4 J/cm²) versus a titanium drill (1 mm diameter round tip) at 800 rpm with plenty of irrigation with saline for 2 minutes [55].

Their results showed that the combined mechanical and chemical treatment (titanium drill with citric acid group) resulted in significantly greater vertical bone height than the other groups and significantly improved bone to implant contact (22.81% ± 14.45%) than the Er: YAG (13.76% ± 17.23%), PDT (2.7% ± 5.85%) and bur groups (8.09% ± 12.15%).

Regenerative therapy

The goal of all peri-implantitis treatments is to achieve osseointegration on the previously contaminated implant surface. After removal of granulation tissue and elimination of bacterial biofilm, several osseointegration techniques have been evaluated using bone substitutes or

bone graft\without a membrane. After surgical treatment of peri-implantitis, several methods have been tried by a number of investigators to promote osseointegration re-integration [46–48, 58, 59]. As a rule, they varied with or without using a membrane together, with or without a bone graft or bone substitutes.

S. Schou and colleagues performed 3 experiments on the surgical treatment of peri-implantitis. In the first 2 they studied an expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) membrane with an autologous bone graft and an ePTFE membrane with bio-Oss [46–48]. It is concluded that autogenous bone graft or bone substitutes (Bio-Oss) with ePTFE membrane was the best combination for reintegration. However, in the autologous bone graft group, reintegration was 45%, whereas in the Bio-Oss group it was 36%.

In another experiment analyzing 4 different strategies for antiseptic treatment of the implant surface, an autologous bone graft and an ePTFE membrane were used. The autogenous bone graft with ePTFE membrane, by its insignificant result, can promote a significant degree of osseointegration regardless of the surface disinfection methods.

The authors concluded that treatment with photosensitization could lead to significant bone repair with osseointegration re-integration. Later, they conducted another study in which they compared a mechanical treatment method with photosensitization and a mechanical treatment without photosensitization [58]. The results coincided with their previous study.

In addition, the study by Persson and colleagues used only flap surgery in combination with surface disinfection procedures [49]. They suggested that a contaminated surface does not prevent osseointegration, at least not in implants with a rough surface. They explained that the lack of significant results may indicate that surface characteristics are important for osseointegration reintegration.

Although it is impossible to assess the extent to which bacterial colonization in the implant area may have influenced bone regeneration and the subsequent establishment of new bone-implant contact, the Er: YAG laser promoted osseointegration.

In a study by T.M. You and colleagues, an autologous bone graft, with and without platelet-enriched fibrin, was tested after cleaning the contaminated implant surface with gauze soaked alternately in 0.1% chlorhexidine aqueous solution and physiological solution [17]. Repeated osseointegration (50.1%) was observed in the group treated with autologous bone graft in combination with platelet-enriched fibrin without using a membrane.

In the studies of L.G. Persson et al. and F. Schwarz and colleagues a layer of connective tissue appeared between the implant surface and the bone [50, 60]. The common fact is that these studies did not use a collagen membrane, which is usually used to prevent the growth of connective tissue and epithelium in peri-implant bone defects.

The S.Y. Park and colleagues study treated peri-implantitis with flap elevation in combination with three treatment modalities: Hydroxyapatite particles mixed with collagen gel (control group, n = 8), hydroxyapatite particles mixed with collagen gel containing autologous periodontal ligament stem cells (PDLSCs) (PDLSC group, n = 8) and hydroxyapatite particles with collagen gel containing BMP-2-expressing autologous PDLSCs (bone morphogenetic protein 2/PDLSC group, n = 8) [61].

In group 2/PDLSC, the histological results showed a significantly greater amount of osseointegration of the bone (2.1 mm). However, there were no significant differences between the groups with regard to the new contact with the bone implant.

For the regenerative procedure, E.E. Machtei and colleagues used beta-tricalcium phosphate (b-TCP) coated with resorbable membrane and injected with endothelial progenitor cells (EPC) loaded on b-TCP and coated with resorbable membrane and compared with the group without grafting [54].

The EPC group had a shorter distance to the first BIC (3.29 ± 0.69 mm) compared to 4.2 ± 0.92 mm (b-TCP) and 3.82 ± 0.73 mm (mechanical implant surface cleaning (dibredge) with open flap). Mean histologic BIC was 2–3 times higher in the EPC group ($17.65\% \pm 3.3\%$) compared with open flap debridement ($7.55\% \pm 2.24\%$, $P = 0.01$) and b-TCP ($5.68\% \pm 2.91\%$, $P = 0.05$). BIC greater than 25% was found only in the EPC group.

Conclusion

Since implantation is used more and more frequently every year, the number of complications is increasing. The increase in publications every year corresponds to the constant interest of researchers in the topic. The search for optimal treatment methods for peri-implantitis is ongoing. In this topic, methods of antiseptic treatment of the implant surface used either separately or simultaneously with and without directed bone regeneration were reviewed.

Despite the fact that in most cases flap surgery was performed, it is noted that, for the best treatment outcome, repeated antiseptic treatment by chemical or mechanical means is necessary. With regard to implant surfaces, the best osseointegration was observed with roughened implant surfaces combined with guided bone regeneration.

Treatment of peri-implantitis is unpredictable, but surgical treatment combined with chemical and mechanical antiseptic treatment of the implant surface may be considered the most reliable treatment. Laser therapy is a relatively new method of treatment that needs more research to determine the best laser parameters to use.

Currently, there is no consensus on the etiology of peri-implantitis, and new ways and approaches to prevent and treat this disease are still being sought.

References/ Библиографический список

1. Pjetursson BE, Thoma D, Jung R, Zwahlen M, Zembic AA. Systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) after a mean observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23:22. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02546.x
2. Lang NP, Pjetursson BE, Tan K. A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years: II. Combined tooth-implant-supported FPDs. *Clin Oral Implants Res*. 2004;15:643. doi:10.1111/j.1600-0501.2004.01118.x
3. Albrektsson T, Donos N, Working G. Implant survival and complications. The Third EAO consensus conference 2012. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23:63. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02557.x
4. Srinivasan M, Vazquez L, Rieder P. Survival rates of short (6 mm) micro-rough surface implants: a review of literature and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25:539. doi:10.1002/JPER.16-0350

5. Meffert RM. Periodontitis and periimplantitis: one and the same? *Pract Periodontics Aesthet Dent.* 1993;5(9):79. doi:10.18821/0869-2106-2019-25-5-324-327
6. Bower RC, Ann R. Peri-implantitis. *Australas Coll Dent Surg.* 1996;13:48. doi:10.1002
7. Forna N, Burlui V, Luca IC, Indrei A. Peri-implantitis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 1998;102(3-4):74.
8. Mombelli A. Etiology, diagnosis, and treatment considerations in peri-implantitis. *Curr Opin Periodontol.* 1997;4:127. doi:10.1111/j.1600-0757.1998.tb00124.x
9. Jordana F, Susbielles L, Colat-Parros J. Periimplantitis and Implant Body Roughness: A Systematic Review of Literature. *Implant Dent.* 2018;27(6):672. doi: 10.1097/ID.0000000000000834.
10. Pesce P, Canullo L, Grusovin MG, de Bruyn H, Cosyn J, Pera P. Systematic review of some prosthetic risk factors for periimplantitis. *J Prosthet Dent.* 2015;114(3):346. doi: 10.1016/j.prosdent.2015.04.002.
11. Belibasakis GN, Manoil D. Microbial Community-Driven Etiopathogenesis of Peri-Implantitis. *J Dent Res.* 2021;100(1):21-28. doi:10.1177/0022034520949851.
12. Berglundh T, Jepsen S, Stadlinger B, Terheyden H. Peri-implantitis and its prevention. *Clin Oral Implants Res.* 2019;30(2):150-155. doi: 10.1111/clr.13401
13. Kopetsky IS, Strandstrem EB, Kopetskaya AI. Modern aspects of periimplantitis treatment methods. *Medical Journal of the Russian Federation.* 2019;25(5):324. (in Russian). doi:10.18821/0869-2106-2019-25-5-6-324-327 [Копецкий, И.С., Страндстрем Е.Б., Копецкая А.И. Современные аспекты методов лечения периимплантитов // Российский медицинский журнал. 2019. Т. 25. вып. 5-6. С. 324-327]
14. Potrivailo A, Prikuls VF, Amkhadova MA, Prikule DV, Aleskerov E. Modern ideas about the prevention and treatment of periimplantitis: a literature review. *Medical alphabet.* 2020;1(12):8. (In Russian). doi:10.33667/2078-5631-2020-12-8-11 [Потривайло А., Прикул В.Ф., Амхадова М.А. и др.] Современное представление о профилактике и лечении периимплантита: обзор литературы // Медицинский алфавит. 2020. № 12. С. 8-11]
15. Dzhafarov EM, Edisherashvili UB, Dolgalev AA. Prospects for the use of probiotics in the treatment of peri-implantitis. Literature review. *Medical alphabet.* 2022;2:7. (In Russian). doi:10.33667/2078-5631-2022-2-7-10 [Джафаров Э.М., Эдишерашвили У.Б., Долгалева А.А. Перспективы применения пробиотиков при лечении периимплантита. Обзор литературы // Медицинский алфавит. 2022., вып 2. С. 7-10].
16. Singh P. Understanding peri-implantitis: A strategic review. *J Oral Implantol.* 2011;37:622. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-10-00134
17. You TM, Choi BH, Zhu SJ. Treatment of experimental peri-implantitis using autogenous bone grafts and platelet-enriched fibrin glue in dogs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:34. doi:10.1016/j.tripleo.2006.01.005
18. Dental Implants Market Size, Share & COVID19 Impact Analysis. United States. 2021-2027. MedSuite. Includes: Dental Implants (Premium, Value, Discount, Mini), Final Abutments (Stock, Custom Cast, CAD/CAM), Dental Implant Instrument Kits, Treatment Planning Software & Surgical Guides. 2021;285 U.S. Dental Implants Market & COVID19 Impact | 2021-2027 (idataresearch.com)
19. Discovery research group. Analysis of the dental implants market in Russia. 2018;82. (In Russian). [Анализ рынка стоматологических имплантов в России. 2018;82]. Дата обращения: 10 August 2023. <https://marketing.rbc.ru/research/27962/>
20. Zarb G. Proceedings of the Toronto conference on osseointegration in clinical dentistry. *Morsby: St. Louis.* 1983;89. doi:10.1016/0022-3913(90)90237-7
21. Rams TE, Feik D, Slots J. Staphylococci in human periodontal diseases. *Oral Microbiol Immunol.* 1990;5(1):29. doi: 10.1111/j.1399-302x.1990.tb00222.x
22. Saadoun AP. Imperatifs parodontaux en implantologie ostéointégrée et bio-intégrée. *Periodontal requirements in osseointegrated and biointegrated implantology.* 1990;(71):126. doi: 10.1111/j.1600-051x.1995.tb00123.x
23. Renvert S, Giovagnoli JL, Ostrovsky A. The ABC. 2014. 255 p. (In Russian). [Стефан Ренверт, Жан-Луи Джованьоли; пер. Александр Островский; Азбука, 2014. 255 с.]
24. Sirak SV, Didenko MO, Sirak AG, Shchetinina EE, Sirak ES, Pogozheva AV, Petrosyan GG, Lenev VN. Influence of load on modeling and remodeling of bone tissue in experimental perimplantitis. *Medical News of North Caucasus.* 2020;15(3):364-369. (In Russian). doi 10.14300/mnnc.2020.15086 [Сирак С.В., Диденко М.О., Сирак А.Г. и др. // Влияние нагрузки на процессы моделирования и ремоделирования костной ткани при экспериментальном периимплантите // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. вып. 3. С. 364-368.]
25. Shevela TL, Pohodenko-Chudakova IO, Kabak SL. Experimental and morphological substantiation of the differentiated approach to the treatment of peri-implantitis. *Collection of III All-Russian scientific-practical conference with international participation, Kirov, April 05-06, 2019. Edited by L.M. Zheleznova. Kirov: Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.* 2019: 255-257. (In Russian). [Шевела Т.Л., Походенько-Чудакова И.О., Кабак С.Л. // Морфологические изменения костной ткани в процессе развития периимплантита при избыточной нагрузке на имплантат // Актуальные вопросы стоматологии: сборник III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Киров, 05-06 апреля 2019 года / под ред. Л.М. Железнова. — Киров: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019. С. 255-257].
26. Bogacheva NV, Tuneva NA, Comparative assessment of microbioma in patients with periimplantitis and periodontitis. *Problems in medical mycology.* 2021;23(2):57. (In Russian). [Богачева Н.В., Тунева Н.А. // Сравнительная оценка микробиома у пациентов с периимплантитом и пародонтитом // Проблемы медицинской микологии. 2021. 23. вып. 2. С. 57.]
27. Meffert RM. Periodontitis vs. peri-implantitis: the same disease? The same treatment? *Crit Rev Oral Biol Med.* 1996;7(3):278. doi: 10.1177/10454411960070030501
28. Soehren SE. Similarities between the development and treatment of plaque-induced peri-implantitis and periodontitis. *J Mich Dent Assoc.* 1996;78(3):32. doi: 10.1007/BF02493289
29. Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *J Clin Periodontol.* 2011;38(11):188. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01672.x

30. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A. Periodontitis, implant loss and peri-implantitis. A meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2015. doi:10.1111/clr.12319
31. Lang NP, Berglundh T. Working Group 4 of Seventh European Workshop on Periodontology. Periimplant diseases: Where are we now? Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2011;38:178. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01674.x
32. Chvartzaid D, Koka S. On manufactured diseases, healthy mouths, and infected minds. *Int J Prosthodont*. 2011;24:102. doi: 10.1016/j.prosdent.2015.04.002
33. Koka S, Zarb G. On osseointegration: The healing adaptation principle in the context of osseosufficiency, osseoseparation, and dental implant failure. *Int J Prosthodont*. 2012;25:48.
34. Schwarz F, Bieling K, Latz T, Nuesry E, Becker J. Healing of intrabony peri-implantitis defects following application of a nanocrystalline hydroxyapatite (Ostim) or a bovine-derived xenograft (Bio-Oss) in combination with a collagen membrane (Bio-Gide). A case series. *J. Clin. Periodontol.*, 2006;33:491. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.00936.x
35. Subramani K, Wismeijer D. Decontamination of titanium implant surface and re- osseointegration to treat peri-implantitis: A literature review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011;27:1043.
36. Wetzel AC, Vlassis J, Caffesse RG. Attempts to obtain re-osseointegration following experimental peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 1999;10:111. doi:10.1034/j.1600-0501.1999.100205.x
37. Persson LG, Ericsson I, Berglundh T. Osseointegration following treatment of peri-implantitis and replacement of implant components. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*. 2001;28: 258. doi:10.1097/ID.0000000000000712
38. Persson LG, Berg Lundh T, Lindhe J. Re-osseointegration after treatment of peri-implantitis at different implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 2001;12:595. doi:10.1034/j.1600-0501.2001.120607.x
39. Hürzeler MB, Quiñones CR, Schüpback P. Treatment of peri-implantitis using guided bone regeneration and bone grafts, alone or in combination, in beagle dogs. Part 2: Histologic findings. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997;12:168. doi:10.14436/2237-650X.8.3.058-063.oar
40. Ramanauskaite A, Daugela P, Faria DE, Almeida DE, Saulacic N. Surgical non-regenerative treatments for peri-implantitis: a systematic review. *J. Oral. Maxillofac. Res*. 2016;7:14 doi: 10.5037/jomr.2016.7314
41. Nguyen-Hieu T, Borghetti A, Aboudharam G. Peri-implantitis: from diagnosis to therapeutics. *J. Investig. Clin. Dent.*, 2012;3:79. doi: 10.1111/j.2041-1626.2012.00116.x
42. Schwarz F, Bieling K, Latz T, Nuesry E, Becker J. Healing of intrabony peri-implantitis defects following application of a nanocrystalline hydroxyapatite (Ostim) or a bovine-derived xenograft (Bio-Oss) in combination with a collagen membrane (Bio-Gide). A case series. *J. Clin. Periodontol.*, 2006;33:491. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00936.x
43. Mishler OP, Shiau HJ. Management of peri-implant disease: a current appraisal. *J. Evidence Based Dent. Pract*. 2014;14:53. doi:10.1016/j.jebdp.2014.04.010
44. Hussain RA, Miloro M, Cohen JB. An Update on the Treatment of Periimplantitis. *Dent Clin North Am*. 2021;65(1):43. doi:10.1016/j.cden.2020.09.003.
45. Wang CW, Renvert S, Wang HL. Nonsurgical Treatment of Periimplantitis. *Implant Dent*. 2019;28(2):155-160. doi:10.1097/ID.0000000000000846.
46. Schou S, Holmstrup P, Jørgensen T. Autogenous bone graft and ePTFE membrane in the treatment of peri-implantitis. II. Stereologic and histologic observations in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14:404. doi:10.1034/j.1600-0501.2003.120909.x
47. Schou S, Holmstrup P, Jørgensen T. Anorganic porous bovine-derived bone mineral (Bio-Oss®) and ePTFE membrane in the treatment of peri-implantitis in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14:535. doi:10.1034/j.1600-0501.2003.00911.x
48. Schou S, Holmstrup P, Jørgensen T. Implant surface preparation in the surgical treatment of experimental peri-implantitis with autogenous bone graft and ePTFE membrane in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14:412. doi:10.1034/j.1600-0501.2003.00912.x
49. Persson LG, Ericsson I, Berglundh T. Osseointegration following treatment of peri-implantitis and replacement of implant components. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*. 2001;28: 258. doi:10.1034/j.1600-051x.2001.028003258.x
50. Shibli JA, Martins MC, Ribeiro FS. Lethal photosensitization and guided bone regeneration in treatment of peri-implantitis: An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2006;17:273. doi:10.1111/j.1600-0501.2005.01167.x
51. Sennerby L, Persson LG, Berglundh T. Implant stability during initiation and resolution of experimental periimplantitis: An experimental study in the dog. *Clin Implant Dent Rel Res*. 2005;7:136. doi:10.1111/j.1708-8208.2005.tb00057.x
52. Parlar A, Bosshardt DD, Çetiner D. Effects of decontamination and implant surface characteristics on re-osseointegration following treatment of periimplantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20:391. doi:10.1111/j.1600-0501.2008.01655.x
53. Park SY, Kim KH, Gwak EH. Ex vivo bone morphogenetic protein 2 gene delivery using periodontal ligament stem cells for enhanced re-osseointegration in the regenerative treatment of peri-implantitis. *J Biomed Mater Res A*. 2015;103:38. doi:10.1002/jbm.a.35145
54. Machtei EE, Kim DM, Karimbux N. The use of endothelial progenitor cells combined with barrier membrane for the reconstruction of periimplant osseous defects: An animal experimental study. *J Clin Periodontol*. 2016;43:289. doi:10.1111/jcpe.12511
55. Htet M, Madi M, Zakaria O. Decontamination of anodized implant surface with different modalities for peri-implantitis treatment: Lasers and mechanical debridement with citric acid. *Periodontol*. 2016;87:953. doi:10.1902/jop.2016.150615
56. Stübinger S, Henke J, Donath K. Bone regeneration after peri-implant care with the CO₂ laser: A fluorescence microscopy study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005;20:203. doi: 10.1007/s10103-012-1215-z
57. Schwarz F, Sahn N, Mihatovic I. Surgical therapy of advanced ligature-induced peri-implantitis defects: Cone-beam computed tomographic and histological analysis. *J Clin Periodontol*. 2011;38:939. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01739.x

58. Shibli JA, Martins MC, Ribeiro FS. Lethal photosensitization and guided bone regeneration in treatment of peri-implantitis: An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17:273. doi:10.1111/j.1600-0501.2005.01167.x

59. Shibli JA, Martins MC, Nociti FH Jr. Treatment of ligature-induced peri-implantitis by lethal photosensitization and guided bone regeneration: A preliminary histologic study in dogs. *J Periodontol.* 2003;74:338. doi:10.1902/jop.2003.74.3.338

60. Schwarz F, Jepsen S, Herten M. Influence of different treatment approaches on non-submerged and submerged healing of ligature


induced peri-implantitis lesions: An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 2006;33:584. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00956.x

61. Park SY, Kim KH, Gwak EH. Ex vivo bone morphogenetic protein 2 gene delivery using periodontal ligament stem cells for enhanced re-osseointegration in the regenerative treatment of peri-implantitis. *J Biomed Mater Res A.* 2015;103:38. doi:10.1002/jbm.a.35145

Методы консервативного лечения периимплантита

Л.А. Бурлакова  , А.Б. Дымников 

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

 shererrrr9@gmail.com

Аннотация. Актуальность. Дентальные имплантаты получили широкое применение для восстановления зубных рядов у пациента. Они стали достойной альтернативой съемным протезам. По мере накопления клинического опыта, ширились показания к дентальной имплантации, в результате чего стала возможной оценка отдаленных результатов. Параллельно с расширением клинического применения дентальных имплантатов и внедрением технологии в повседневную практику, накапливался и опыт осложнений и ошибок, и от единичных публикаций в 1990-х гг., в самом начале развития, до масштабных исследований в 10-х. И если в раннем периоде развития имплантологии успех лечения связывали в основном с выживаемостью имплантатов, то современные исследования фокусируются на состоянии тканей вокруг имплантата, и влиянию процессов в них на общий исход лечения. Одно из основных осложнений — воспаление периимплантных тканей — периимплантит. Современные авторы определяют периимплантит как воспалительный процесс, поражающий ткани вокруг функционально интегрированного имплантата, что приводит к потере опорной кости. Продолжающаяся потеря костной ткани вокруг имплантата может значительно ухудшить стабильность и функцию имплантата. Рассмотрена научная литература, в которой описываются протоколы экспериментального консервативного лечения периимплантита и попытки добиться повторной остеоинтеграции. **Выводы.** В рассмотренной научной литературе пропагандировались различные методы хирургического регенеративного лечения периимплантита, включая использование заменителей кости, методы детоксикации поверхностей имплантатов, назначения противомикробных препаратов. Существует множество различных протоколов лечения периимплантита; все они объединены одной целью — снижение прогрессирования заболевания и потери костной ткани путем устранения бактериальной инфекции. Споры относительно правильного подхода к лечению периимплантита и восстановлению остеоинтеграции, очевидно, демонстрируют потребность в более расширенных исследованиях для ответа на этот вопрос.

Ключевые слова: периимплантит, консервативное лечение периимплантита, остеоинтеграция

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Бурлакова Л.А. — обзор литературы, написание текста. Дымников А.Б. — подготовка и редактирование рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности — неприменимо.

Этическое утверждение — неприменимо.

Информированное согласие. Неприменимо.

Поступила 09. 10. 2023. Принята 07. 12. 2023.

Для цитирования: *Burlakova L.A., Dymnikov A.B.* Techniques for conservative treatment of peri-implantitis. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(1):57–67. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–57–67

Corresponding author: Burlakova Lyubov Aleksandrovna — PhD student, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Institute of Medicine, RUDN University, 117198, Miklukho- Maklaya str., 6, Moscow, Russian Federation. E-mail: shererrrr9@gmail.com
Burlakova L.A. ORCID 0000–0002–5321–3304
Dymnikov A.B. ORCID 0000–0001–8980–6235

Ответственный за переписку: Бурлакова Любовь Александровна — аспирант, кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, медицинский институт РУДН, Российская Федерация, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: shererrrr9@gmail.com
Бурлакова Л.А. SPIN 1109–6468; ORCID 0000–0002–5321–3304
Дымников А.Б. SPIN 7254–4306; ORCID 0000–0001–8980–6235



DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-68-75


EDN: UWUXEC

ORIGINAL RESEARCH
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Impact of three types of music on patients during dental implant surgery and wisdom tooth extractions

Suzan Dagher  , Alexander B. Dymnikov 

RUDN University, Moscow, Russian Federation

 suzandager@yandex.com

Abstract. *Relevance.* Many patients suffer from anxiety when planning a surgical procedure, which leads them to either postpone it or go through it with all those negative feelings that may affect the course of the surgical work or even its outcomes. Modern medicine aims to find non-pharmaceutical ways, such as music, to put these emotions under control so that the patient feels a sense of calm and tranquility throughout the surgical operation and comes out with less negative feelings and good memories, which prevents the formation of any psychological trauma. Our investigation aims to study the effect of three types of music, on the psychological state of the patient during surgery, by evaluating the data of systolic and diastolic pressure, pulse, and oxygen level in the blood. *Materials and Methods.* 36 patients who visited the Medical Center of the RUDN University on a daily basis for dental implants and wisdom tooth extractions were randomly selected to undergo the experiment. They were divided into four groups, the first was the control group which was not exposed to music, the second was exposed to classical music, the third was exposed to Buddhism music, and the fourth was exposed to music generated by Artificial Intelligence. Pressure, pulse, and oxygen level were recorded in three phases and changes assessed using Student's t-test and Mann-Whitney U analyses. *Results and Discussion.* The final results obtained did not show any significant changes in the values of pressure, pulse, and blood oxygenation during the period of exposure to music when compared with control group. *Conclusion.* Exposing to music didn't show any positive effect on stress levels during dental implantation and extraction.

Keywords: Mozart, AI, buddhism, music therapy, surgery, dental implants, tooth extraction

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Author contributions: Suzan Dagher — conception and design, detailed literature search, data collections, interpretation and analysis of data, drafting the article. Alexander B. Dymnikov — conception and design, revising the article. All authors read and approved the final manuscript.

Conflicts of interest statement. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

Acknowledgements. We express our gratitude to all the doctors who permitted us to participate in their operations and apply our investigation with their patients. Special thanks to Dr. Alwan Mortada and Dr. Suleiman Doba for their support and encouraging. Without you, this work would not have seen the light.

Dagher S., Dymnikov A.B., 2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Ethics approval. The study was approved by the ethics commission of the RUDN University.

Consent for publication. All patients received voluntary informed consent to participate in the study in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) and the processing of personal data.

Received 30.12.2023. Accepted 08.02.2024.

For citation: Dagher S, Dymnikov AB. Impact of three types of music on patients during dental implant surgery and wisdom tooth extractions. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(1):68–75. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–68–75

Introduction

Music therapy, also known as therapeutic music, is considered one of the oldest treatment methods used throughout history. Scientific and medical literature mentions the Greeks' use of music in medicine, where they would expose epilepsy patients to musical sounds in order to treat their seizures. Through their experiments, they concluded that music, regardless of its genre, has a therapeutic effect [1].

Other relevant studies have shown the long-term impact of music therapy in alleviating the effects of depression and schizophrenia, as well as its undeniable effect on anxiety and tension resulting from acute psychological conditions, which put the central nervous system in a state of distress [2]. The EEG device indicated an increase in the levels of alpha waves, which are associated with a state of rest and calm, and a noticeable decrease in the levels of beta waves, typically present in stressful situations. Scientists attribute this result to the ability of music to induce a state of calm in patients and divert their attention by stimulating auditory receptors [3].

Looking back in history, we can see that music has played a role in fostering spiritual tranquility and alleviating internal anxiety, as evidenced in the Buddhist religion and the monks' use of music in meditation. This practice has been extensively studied, revealing that Buddhist music is not merely composed of tones with specific frequencies, but rather consists of hymns that safeguard the mind and cultivate peaceful thoughts [4].

When discussing methods that have been used for years and are still applied today to promote clear thinking and a mind free of distractions and tension,

Mozart's classical music stands out. This has led to the term "Mozart effect," which has been associated with any musical style that produces the same effect on brain waves (alpha waves) as Mozart's [5].

Feelings have always played a significant role in music composition, as they convey the musician's inner emotions and the intended message to the listener. The listener then interprets these emotions, which can evoke a positive or negative reaction based on various factors, including the depth of emotion the musician infuses into the music. In today's world, where artificial intelligence (AI) significantly influences many areas, particularly in composing music, a crucial question arises: Can computer-generated music evoke a similar impact to that of music composed by humans, such as Mozart, for example [6, 7].

Our investigation aims to study the effect of three types of music, on the psychological state of the patient during surgery, by evaluating the data of systolic and diastolic pressure, pulse, and oxygen level in the blood.

Materials and Methods

The current study was conducted as a randomized controlled study, and was approved by the ethics committee of the relevant institution. 36 patients between the ages of 20 and 60 who attended the Medical Center of the RUDN University for dental implants and wisdom tooth extraction received voluntary informed consent to participate in the study in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) and the processing of personal data. Excluded from this study were those with hearing

impairment, arrhythmias, patients over the age of 60. These patients were separated into 4 groups, ten patients in the control group and group with classical music, and 8 patients in both of the rest two groups. The control group was not exposed to any music, while the experimental groups were exposed to Mozart's classical music, Buddhism meditation music and music generated by AI.

Three values were measured, which are pressure, pulse, and oxygen level in blood, in three stages. The first stage is when the patient was sitting in the waiting room in a state of rest for ten minutes after his arrival. The previous three values were measured in a row, the second stage of recording took place during the operation at the moment the dental implant was inserted in the case of implantation surgery, and the moment the wisdom tooth was extracted in the case of tooth extraction surgery. The third stage is after the end of placing the last surgical suture. The considered period of time from the beginning of the music playing to the end of the operation is 30 minutes to 1 hour, which is a fixed time period for all patients.

Blood pressure was measured using an automatic tonometer on the wrist (tonometer UB-202, AND company, Russia), pulse and oxygen level measured by medical oximeter fixed on the finger (TI MA company, China). In order to play the music, wireless ear buds were used and the music was played on the mobile device connected via Bluetooth to the ear buds (MarkFlo Ltd company, F9 model, China). It should be noted that all patients who were exposed to music were given the same playlist for some of Mozart's pieces, such as:

- Symphony #40 in G minor, KV. 550: I. Molto Allegro.

- The marriage of Figaro: overture.
- Symphony #35 in D major, k.385.

Whiles for Buddhism music, a playlist for meditation and concentration was used. As for the AI music, the playlist was chosen from an AI website for music generating (AIVA). After adding the keyword 'relaxing' to the research box, the AI generator suggested few music pieces that were taken in consideration and later on were used in the experiment.

Statistical Analysis

The obtained primary experimental digital data were subjected to statistical processing by generally accepted methods of mathematical statistics. The arithmetic mean, standard deviation, and error of the mean were calculated. The significance of differences between the indicators in the control and experimental group was assessed using Student's t-test with a parametric distribution. For nonparametric distribution, the Wilcoxon test and the Mann-Whitney U test were used. Statistical processing of experimental data was carried out using licensed programs Microsoft Office Excel 2019, Statistica 10.0. Differences were considered statistically significant at a significance level of $P < 0.05$.

Results and discussion

The mean age of the 36 patients without group consideration was 39.66 ± 2.439 years. The female/male ratio was 27/9. Oxygen level, pulse and blood pressure in control and investigation groups are represented in tables 1 and 2.

Table 1

Oxygen level and pulse in control and investigation groups

Group	SPO ₂			Pulse		
	Before	During	After	Before	During	After
Control	97.70 ± 0.448 %	97.90 ± 0.55 %	98.00 ± 0.49 %	80.10 ± 1.64 (bpm)	79.80 ± 3.57 (bpm)	77.40 ± 2.39 (bpm)
Classic	97.90 ± 0.526 %	97.60 ± 0.427 %	97.40 ± 0.52 %	82.70 ± 3.55 (bpm)	75.60 ± 3.28 (bpm)	75.90 ± 2.86 (bpm)

End of the table 1

Group	SPO ₂			Pulse		
	Before	During	After	Before	During	After
Difference with control,%	0.2 %	-0.3 %	-0.6 %	3.2 %	-5.3 %	-1.9 %
AI	98.25 ± 0.31 %	97.25 ± 0.37 %	97.50 ± 0.54 %	79.75 ± 6.5 (bpm)	82.25 ± 5.57 (bpm)	78.00 ± 5.11 (bpm)
Difference with control,%	0.6 %	-0.7 %	-0.5 %	-0.4 %	3.1 %	0.8 %
Buddhism	98.50 ± 0.2 %	97.75 ± 0.37 %	96.88 ± 0.58 %	81.00 ± 2.65 (bpm)	79.00 ± 2.71 (bpm)	76.00 ± 3.05 (bpm)
Difference with control,%	0.8 %	-0.2 %	-1.1 %	1.1 %	-1.0 %	-1.8 %

Notes: SPO₂ is an indication of the oxygen amount being carried by red blood cells in the body, and is measured by a percentage amount. A normal level of oxygen is usually 95 % or higher. Heart rate (pulse) is ideally between 50 and 90 beats per minutes

Table 2**Blood pressure in control and investigation groups**

Group	Blood Pressure					
	Before (SBP)	Before (DBP)	During (SBP)	During (DBP)	After (SBP)	After (DBP)
Control	133.70 ± 7.29	88.50 ± 3.64	141.10 ± 7.334	86.00 ± 3.59	137.80 ± 5.70	87.30 ± 3.04
Classic	133.20 ± 8.732	88.20 ± 4.85	126.00 ± 8.99	78.80 ± 5.52	128.40 ± 10.16	80.50 ± 6.35
Difference with control,%	-0.4 %	-0.3 %	-10.7	-8.4	-6.8	-7.8
AI	106.5 ± 4.770	65.50 ± 3.713	109.00 ± 5.071	71.50 ± 2.471	109.25 ± 4.511	64.75 ± 2.313
Difference with control,%	-20.3 %++	-26.0 %+++	-22.7 %++	-16.9 %++	-20.7 %++	-25.8 %+++
Buddhism	116.25 ± 4.078	78.0 ± 1.547	127.50 ± 5.144	85.25 ± 1.780	131.75 ± 3.272	86.25 ± 0.773
Difference with control,%	-13.1 %	-11.9 %+	-9.6 %	-0.9 %	-4.4 %	-1.2 %

Notes: SBP: Systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure. Normal range: systolic – less than 120 mm Hg. Diastolic – less than 80 mm Hg

In controlled group, the value of SPO₂ almost remained the same in the three times measurements (before, during, after) and that was 97 ± 1, which means there was no significant differences. As for

classical group and for the same values before, during and after, it was 97.90, 97.60, 97.40. In comparison with the controlled group, the difference was less than 1 %.

For AI music, the SPO₂ values divided in times measurements are as follows: 98, 97, 97. In comparison with controlled group, the difference before 0.6%, during 0.7, and after 0.5, which leads us to the same conclusion as previews, the conclusion that says that there is no difference between this group and the controlled group.

As for Buddha music, the values are 98 ± 2 in all three times measurements, and in comparison with controlled group, it is as followed; 0.8, 0.2, 1.1. This also leads us to the same conclusion as above.

When reading the values for the pulse of the four groups, we can say that in controlled group, the values had changed as follows; 80, 79, 77. And for classic group, it is as follows; 82, 75, 75. In comparison, it is obvious that changes are not that significant. As for AI; 79, 82, 78. And for Buddha; 81, 79, 76. In general, we can say that the changes of oxygen levels and pulse for all three groups, and comparing these values with controlled group, and within the same group, changes are hardly noticeable. Blood pressure values are also measured three times, before, during, and after. Starting with controlled group, blood pressure in the starting period was 133/88, and then got increased during the operation (141/86), and then slightly decreased (137/87).

As for classic group, before starting the music, the mean of pressure was 133/88, and then notably got decreased to 126/78, and then scored 128/80 at the end of the operation. In comparison with controlled group, we can see that there is almost no difference.

In AI, the mean of pressure before was 106/65, during 109/71, and after 109/64, even though this shows some sort of change within the group on three stages, but we can still say that the pressure kept a stable value throughout the experiment. For Buddha music, there was negative changes, as it started with 116/78, and during 127/85, and ended with 131/86. This shows an increase in blood pressure all the way from the very begging to the end. In view of the previous results, and in comparing with controlled group, we can see that the AI music has the most significant effect on the stress levels during and after the operation with means of -22 during and -25 after the operation for blood pressure, meanwhile for the Buddha music, the numbers show -9 during and -1.2

after in comparison with the controlled group. As for classical music -10 during and -7 after.

There is no doubt that music plays a role in alleviating the symptoms of stress and anxiety that result from undergoing surgical procedures, although this effect is small and may not be readily apparent in the statistical results. There are numerous factors that contribute to evaluating the impact of music on individuals, including their level of interest in the genre of music used, as well as the individual's gender, age, and religious beliefs [8]. All of these individual factors must be taken into account, recognizing that it is impossible to describe specific universal music for anxiety, although there have been several attempts in the literature [9, 10].

It is believed that the calming effect of music is attributed to the suppression of the sympathetic nervous system, resulting in a reduction of adrenergic activity and decreased neuromuscular excitability [3].

Wright found that classical music is highly effective in relieving moderate-level anxiety [11]. However, there are studies that have confirmed that there are no clear differences [12].

In our study, the final results demonstrate the impact of music from three different eras on the state of mind and inner peace, which are the primary objectives of our study. In conclusion, it is evident that AI-generated music is leading in reducing stress levels, as indicated in the pressure table above.

In contrast, there were not many differences in pulse and PSO_2 when compared with the control group, and within the group itself in the results obtained before, during, and after the investigation.

Limitations

There are some limitations in this study, one of which is the type of music used. The music, specifically Buddha music, may be unfamiliar to Russian citizens as it is rarely heard except in cases of meditation exercises. Therefore, it was unusual to use this type of music with the aim of alleviating the anxiety resulting from undergoing surgical work. These shifts in internal experience and brain functioning can change how individuals cope with life's challenges, leading to stress, such as that

experienced during surgeries. There are still unpleasant events happening, but they do not overwhelm anyone. This study was suggested by college students who practiced meditation throughout the semester. At the end of the semester, during finals week, they exhibited higher brain integration and lower stress reactivity, despite the high stress levels during finals week [13].

Other limiting factors include the age of the patients and their familiarity with the planned procedure. Regardless of the music used, patients undergoing dental implantation for the first time did not experience much reduction in anxiety. In such cases, familiar music could have been more helpful.

According to the authors' opinion, the vital signs that were measured are not sufficient to explain the results we obtained, and therefore, we propose devices to measure other indicators, such as health tracker device to measure stress levels, since there is no doubt that Buddha's music has an effect on psychological comfort and relaxation, and this is a scientifically proven fact, but what our results have shown neither confirms nor denies this fact.

Another factor to consider is the way the patient was exposed to music. In our study, we utilized headphones, which caused discomfort for the patients due to the perception of being isolated from surrounding noises. This was primarily driven by the fear of missing something or the desire to maintain control over everything happening around them.

We recommend further studies to explore the potential of using speakers instead of headphones to reduce anxiety levels. Additionally, it is important to consider the use of AI music, as our study suggests that it may have a better impact. This type of music is widely used nowadays and is more favorable for younger patients.

Conclusion

This study suggests that listening to music, regardless of the genre, reduces dental anxiety, even if the effect is barely noticeable. We selected these three music genres based on the findings in literature regarding their potential impact on stress levels. We also took a chance with AI-generated music to explore the extent


to which computer-generated music can substitute for human-made music. This decision was influenced by recent events such as the recreation of Beethoven's symphony and the use of AI to assist in creating the 'Tokyo 2020 beat', the official anthem of the Tokyo Olympic Games, which have garnered media attention.

References / Библиографический список

1. Jenkins J.S. The Mozart effect. *Journal of the royal society of medicine*. 2001;94:170–172. doi: 10.1177/014107680109400404.
2. Domante Kucikiene, Ruta Praninskiene. The impact of music on the bioelectrical oscillations of the brain. *ACTA medical lituanica*. 2018;25(2):101–106. doi: 10.6001/actamedica.v25i2.3763
3. Schienle A, Scharmüller W, Leutgeb V, Schäfer A, Stark R. Sex differences in the functional and structural neuroanatomy of dental phobia. *Brain Struct Funct*. 2013;218:779–787. doi: 10.1007/s00429-012-0428-z
4. Misra S, Shastri I. Ruminantion of Music on Buddhism and Hinduism. *International Journal of Human Movement and Sports Science*. 2014;2(3):33–40. doi: 10.13189/saj.2014.020301
5. Jaušovec N, Jaušovec K, Gerlič I. The influence of Mozart's music on brain activity in the process of learning. *Clinical neurophysiology*. 2006;117(12):2703–2714. doi: 10.1016/j.clinph.2006.08.010
6. Civit M, Civit-Masot J, Cuadrado F, Escalona MJ. A systematic review of artificial intelligence-based music generation: Scope, applications, and future trends. *Expert Systems with Applications*. 2022;118190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2022.118190>
7. Ragot M, Martin N, Cojean S. Ai-generated vs. human artworks. a perception bias towards artificial intelligence? *InExtended abstracts of the 2020 CHI conference on human factors in computing systems*. 2020;25:1–10. doi: 10.1145/3334480.3382892
8. Gulnazar Y, Kupeli I. Effect of Different Kinds of Music on Anxiety During Implant Surgery in Turkey: Randomized Controlled Study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2020;35(4). doi: 10.11607/jomi.8329
9. Maulina T, Djustiana N, Shahib MN. The effect of music intervention on dental anxiety during dental extraction procedure. *Open Dent J*. 2017;11:565–572. doi: 10.2174/1874210601711010565
10. Fachner J, Gold C, Erkkilä J. Music therapy modulates fronto-temporal activity in rest-EEG in depressed clients. *Brain Topogr*. 2013;26(2):338–354. doi: 10.1007/s10548-012-0254-x
11. Wright H. The correlation of classical, jazz, and pop music to a reduction of dental anxiety experienced by adult patients. *Undergraduate Honors Thesis Collection*. 2018:437.
12. Wong H, Lopez-Nahas V, Molassiotis A. Effects of music therapy on anxiety in ventilator-dependent patients. *Heart Lung*. 2001;30:376–387. doi: <https://doi.org/10.1067/mhl.2001.118302>
13. Nidich SI, Rainforth MV, Haaga DA, Hagelin J, Salerno JW, Travis F, Tanner M, Gaylord-King C, Grosswald S, Schneider RH. A randomized controlled trial on effects of the Transcendental Meditation program on blood pressure, psychological distress, and coping in young adults. *American journal of hypertension*. 2009;22(12):1326–1331. doi:10.1038/ajh.2009.184

Влияние трех видов музыки на пациентов во время дентальной имплантации и удаления зубов мудрости

С. Дагер  , А.Б. Дымников 

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
 suzandager@yandex.com

Аннотация. *Актуальность.* Многие пациенты испытывают тревогу при планировании хирургической процедуры, что заставляет их либо откладывать ее, либо переживать ее со всеми теми негативными ощущениями, которые могут повлиять на ход хирургической работы или даже на ее результаты. Современная медицина стремится найти нефармацевтические способы, такие как музыка, для того, чтобы поставить эти эмоции под контроль, чтобы пациент на протяжении всей хирургической операции ощущал чувство спокойствия и умиротворения и выходил с меньшим количеством негативных чувств и хороших воспоминаний, что препятствует формированию любой психологической травмы. Целью нашего эксперимента является изучение влияния трех видов музыки на психологическое состояние пациента во время операции путем оценки данных систолического и диастолического давления, пульса и уровня кислорода в крови. *Материалы и методы.* Для проведения эксперимента были случайным образом отобраны 36 пациентов, ежедневно посещавших Медицинский центр Российского университета дружбы народов для проведения дентальной имплантации и удаления зуба мудрости. Они были разделены на четыре группы: первая была контрольной группой, которая не слушала музыку, вторая — классической музыкой, третья — буддийской музыкой, а четвертая — музыкой, созданной искусственным интеллектом. Давление, пульс и уровень кислорода регистрировались в три фазы, а изменения оценивались с помощью Student's t-test и Mann-Whitney U анализы. *Результаты и обсуждение.* Полученные окончательные результаты не показали каких-либо существенных изменений показателей давления, пульса и оксигенации крови в период воздействия музыки по сравнению с контрольной группой. *Выводы.* Воздействие музыки не оказало никакого положительного влияния на уровень стресса во время имплантации и удаления зубов.

Ключевые слова: Моцарт, AI, буддизм, музыкотерапия, хирургия, зубные имплантаты, удаление зубов

Информация о финансировании. Исследование не имело гранта от финансирующих агентств в государственном, коммерческом или некоммерческом секторах.

Вклад авторов. Дагер С. — концепция и дизайн, подробный поиск литературы, сбор данных, интерпретация и анализ данных, написание статьи. Дымников А.Б. — разработка концепции и дизайна, редактирование и окончательное утверждение версии для публикации. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи. Информация о конфликте интересов.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Этическое утверждение. Перед началом исследования было получено разрешение этического комитета медицинского института РУДН, Москва, Российская федерация.

Благодарности: Выражаем благодарность всем врачам, которые позволили нам участвовать в их операциях и применить наш эксперимент на своих пациентах. Особая благодарность доктору Алвану Мортаде и доктору Сулейману Доба за их поддержку. Без вас эта работа не увидела бы свет.

Информированное согласие на публикацию. От пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинкская

декларация WMA — Этические принципы медицинских исследований с участием человека, 2013 г.) и на обработку персональных данных.

Поступила 30.12.2023. Принята 08.02.2024.

Для цитирования: *Dagher S., Dymnikov A.B. Impact of three types of music on patients during dental implant surgery and wisdom tooth extractions // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 1. С. 68–75. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–68–75*

Corresponding author: Suzan Dagher — PhD student of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Institute of Medicine, RUDN University, 117198, Miklukho- Maklaya str., 10, Moscow, Russian Federation. E-mail: suzandager@yandex.com

Dymnikov A.B. ORCID 0000–0001–8980–6235

Dagher S. ORCID 0009–0004–1950–4011

Ответственный за переписку: Дагер Сузан — аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, медицинский институт РУДН, Российская Федерация, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10. E-mail: suzandager@yandex.com

Дымников А.Б. SPIN 7254–4306; ORCID 0000–0001–8980–6235

Дагер С. ORCID 0009–0004–1950–4011

ГИНЕКОЛОГИЯ GYNECOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-76-85

EDN: VDLAVQ


ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Прогнозирование развития склеротического лихена вульвы

Е.В. Колесникова¹  , А.В. Жаров^{1,2} , Л.К. Осипова¹ , А.И. Дуплеев¹ 

¹ Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Российская Федерация

² Краевая клиническая больница № 2, г. Краснодар, Российская Федерация

 jokagyno@rambler.ru

Аннотация. *Актуальность.* Особенно остро в последние годы встал вопрос о своевременной диагностике и лечении склеротического лихена вульвы в связи с «омоложением» заболевания и риском его малигнизации. В связи с этим актуальным является поиск эффективных методов прогнозирования и раннего выявления заболевания. *Цель исследования* — разработать модель прогнозирования склеротического лихена вульвы на основе установленных клинико-анамнестических факторов риска. *Материалы и методы.* В проспективное исследование «случай — контроль» были включены 404 женщины от 20 до 70 лет, из них 344 — больные склеротическим лихеном вульвы и 60 — женщины без заболеваний вульвы. На первом этапе проведен сравнительный статистический корреляционный анализ клинико-анамнестических данных исследуемых с использованием коэффициента корреляции Спирмена ($R > 0,15$), критериев Хи-квадрат, статистиками Фи, Крамера, U-критерия Манна — Уитни и t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$). Полученные данные использовались для разработки на втором этапе исследования нейросетевой модели прогнозирования склеротического лихена вульвы. *Результаты и обсуждение.* На основе установленных достоверно значимых ($p < 0,05$) акушерско-гинекологических, соматических, инфекционных, гигиенических и бытовых факторов, влияющих на риск развития склеротического лихена вульвы (показатель R — от 0,16 до 0,38 подтверждает статистическую значимость корреляционных связей), разработана нейросетевая модель прогнозирования склеротического лихена вульвы (доля правильной классификации на тестовой выборке составляет максимально возможное значение — 100 %) и написана компьютерная программа, автоматизирующая процедуру прогнозирования заболевания. *Выводы.* Разработанная на основе достоверно ($p < 0,05$) значимых факторах риска склеротического лихена вульвы нейросетевая модель прогнозирования заболевания обладает высокими прогностическими свойствами, а написанная на ее основе компьютерная программа позволяет врачу за считанные минуты определить обследуемую в группу риска по развитию склеротического лихена вульвы и дать ей необходимые профилактические рекомендации, направленные на предупреждение, либо раннее выявление заболевания.

© Колесникова Е.В., Жаров А.В., Осипова Л.К., Дуплеев А.И., 2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Ключевые слова: склеротический лишай вульвы, склероатрофический лишай, факторы риска, коморбидность, патология вульвы, прогнозирование, нейросетевая модель

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Разработка концепции — Колесникова Е.В., Жаров А.В. Дизайн исследования — Колесникова Е.В. Сбор и обработка материала, проведение исследования — Колесникова Е.В., Осипова Л.К., Дуплеев А.И. Подготовка визуализации данных — Колесникова Е.В., Осипова Л.К., Дуплеев А.И. Написание текста — Колесникова Е.В. Подготовка и редактирование текста — Колесникова Е.В., Жаров А.В. Утверждение окончательного варианта статьи — Колесникова Е.В., Жаров А.В. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Проведенное исследование соответствует признанным стандартам Хельсинской декларации (Declaration Helsinki, 2013). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 103 от 12 октября 2021 г.).






Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию: пациенты, включенные в исследование, давали на то письменное информированное согласие, в том числе на публикацию описания клинических случаев и фотоматериалов.

Поступила 11.12.2023. Принята 15.01.2024.


Для цитирования: Колесникова Е.В., Жаров А.В., Осипова Л.К., Дуплеев А.И. Прогнозирование развития склеротического лишая вульвы // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 1. С. 76–85. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–76–85

Predicting the development of vulvar lichen sclerosis

Ekaterina V. Kolesnikova¹  , Alexander V. Zharov^{1,2} 
Lyudmila K. Osipova¹ , Artem I. Dupleev¹ 

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

 jokagyno@rambler.ru

Abstract. Relevance. The issue of timely diagnosis and treatment of vulvar lichen sclerosis has become especially acute in recent years due to the “rejuvenation” of the disease and the risk of its malignancy. In this regard, it is urgent to search for effective methods for predicting and early detection of the disease. *The aim of the study* — to develop a model for predicting vulvar lichen sclerosis based on established clinical and anamnestic risk factors. *Materials and Methods.* The prospective case-control study included 404 women aged 20 to 70 years, of which 344 were patients with vulvar lichen sclerosis and 60 were women without vulvar diseases. At the first stage, a comparative statistical correlation analysis of the clinical and anamnestic data of the subjects was carried out using the Spearman correlation coefficient ($R > 0.15$), Chi-square tests, Phi and Cramer statistics, the Mann-Whitney U test and the Student t test ($p < 0.05$). The data obtained were used to develop a neural network

model for predicting vulvar lichen sclerosis in the second stage of the study. *Results and Discussion.* Based on established reliably significant ($p < 0.05$) obstetric-gynecological, somatic, infectious, hygienic and household factors influencing the risk of developing vulvar lichen sclerosis (R indicator — from 0.16 to 0.38 confirms the statistical significance of correlations), a neural network model for predicting vulvar lichen sclerosis was developed (the percentage of correct classification on the test sample is the maximum possible value — 100 %) and a computer program was written that automates the procedure for predicting the disease. *Conclusion.* The neural network model for predicting the disease, developed on the basis of reliably ($p < 0.05$) significant risk factors for vulvar lichen sclerosis, has high prognostic properties, and a computer program written on its basis allows the doctor in a matter of minutes to identify the patient at risk for the development of vulvar lichen sclerosis and give she needs preventive recommendations aimed at preventing or early detection of the disease.

Keywords: vulvar lichen sclerosis, scleroatrophic lichen, risk factors, comorbidity, pathology of the vulva, prediction, neural network model

Funding. The authors state that there is no external funding.

Author contributions. Concept development — Kolesnikova E.V., Zharov A.V. Study design — Kolesnikova E.V. Collection and processing of material, conducting research — Kolesnikova E.V., Zharov A.V., Osipova L.K., Dupleev A.I. Preparation of data visualization — Kolesnikova E.V., Osipova L.K., Dupleev A.I. Text writing — Kolesnikova E.V. Preparation and editing of the text — Kolesnikova E.V., Zharov A.V. Approval of the final version of the article — Kolesnikova E.V., Zharov A.V. All authors made significant contributions to the conception, conduct of the study and preparation of the article, and read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval. The conducted research complies with the recognized standards of the Helsinki Declaration (Declaration Helsinki, 2013). The protocol of the study was approved by the local ethics committee of Kuban State Medical University (Protocol No. 103 of October 12, 2021).

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication. Patients included in the study gave written informed consent, including the publication of descriptions of clinical cases and photographs.

Received 11.12.2023. Accepted 15.01.2024.

For citation: Kolesnikova EV, Zharov AV, Osipova LK, Dupleev AI. Predicting the development of vulvar lichen sclerosis. *RUDN Journal of Medicine.* 2024;28(1):76–85. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–76–85

Введение

Склеротический лишай (СЛ) вульвы является аутоиммунным, генетически детерминированным хроническим воспалительным заболеванием с ремиттирующим характером течения, максимальная выраженность симптомов которого проявляется в периоды обострения заболевания [1]. При этом, чем чаще возникают обострения СЛ вульвы, тем быстрее прогрессирует заболевание, возникает сексуальная дисфункция и значительно снижается качество жизни пациенток в связи с развитием таких осложнений, как рубцевание тканей вульвы, образование стеноза

преддверия влагалища, слияние и резорбция малых половых губ, дизурия и др. [2–5]. Особенно остро в последние годы встал вопрос о своевременной диагностике и эффективном лечении СЛ вульвы в связи с «омоложением» заболевания и риском его малигнизации (по разным данным — от 0,4 до 7 %) [6–8]. Кроме того, довольно длительное время СЛ вульвы может протекать бессимптомно, либо без яркой клинической картины, что приводит к запоздалой диагностике и недостаточной эффективности терапии заболевания в виду наличия развившихся осложнений [2, 9, 10].

В Европейском руководстве по лечению заболеваний вульвы от 2021 г. (2021 European guideline for the management of vulval conditions) указывается на необходимость лечения даже бессимптомного СЛ вульвы, а также на важность раннего выявления заболевания и, по возможности, снижения риска его возникновения [11]. По этой причине крайне актуальной задачей является разработка эффективных методов прогнозирования развития СЛ вульвы на основе выявленных факторов риска заболевания.

Цель исследования — разработать модель прогнозирования склеротического лишена вульвы на основе достоверно установленных факторов риска заболевания.

Материалы и методы

Дизайн исследования включал проведение проспективного сравнительного исследования «случай — контроль» с разработкой на основе полученных данных нейросетевой модели прогнозирования склеротического лишена вульвы.

В исследование были включены 404 исследуемых женского пола в возрасте от 20 до 70 лет, из них у 344 участниц был клинически и морфологически установлен диагноз «Склеротический лишень вульвы» (основная клиническая группа, средний возраст — 48,1 год), а 60 женщин без СЛ и других заболеваний вульвы были отнесены к группе контроля (средний возраст 45 лет).

Критерии включения в исследование: наличие СЛ вульвы (для основной группы) и согласие на участие в исследовании (в письменном виде).

Критерии исключения: беременность, декомпенсированные соматические и аутоиммунные заболевания, острые инфекционные и онкологические заболевания, нежелание участвовать в исследовании.

Для выделения факторов риска, статистически значимо влияющих на риск развития СЛ вульвы, использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения средних значений количественных факторов риска в группах (да, нет) склеротического лишена использованы критерий Манна-Уитни и Стьюдента. Для оценки степени взаимосвязи и исследования ее

структуры между категориальными факторами риска СЛ вульвы были применены таблицы сопряженности с критериями Хи-квадрат, статистиками Фи, Крамера, коэффициентом сопряженности, коэффициентом корреляции Спирмена. При разработке нейросетевой модели прогнозирования СЛ вульвы в качестве целевой (зависимой) категориальной переменной модели был выбран показатель, определяющий наличие (да), или отсутствие (нет) риска развития заболевания, а независимыми переменными (предикторами модели) были выбраны показатели со статистически значимыми корреляционными связями, оцениваемыми коэффициентом корреляции Спирмена (R), при R не меньше 0,2. Для определения чувствительности и специфичности нейросетевой модели, отражающих ее прогностические свойства, проводилось построение кривых операционных характеристик (Рос-кривых) для обучающей, контрольной и тестовой выборки.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования, в результате проведенного сравнительного корреляционного анализа клинико-анамнестических данных женщин из контрольной группы и больных СЛ вульвы, были установлены статистически значимые ($p < 0,05$) факторы риска развития СЛ вульвы (в порядке убывания по значимости, с указанием R): регулярное бритье и другие виды депиляции волос в области вульвы ($-0,38$); большое количество аборт ($-0,34$); ношение нижнего белья преимущественно с узкой ластовицей ($-0,32$); наличие фиброзно-кистозной мастопатии ($-0,29$); позднее менархе (15 лет и старше) ($-0,28$); интимная гигиена водой ($-0,27$); наступление менопаузы ($-0,25$); рецидивирующие вульво-вагинальные инфекции ($-0,18$); рецидивирующий бактериальный вагиноз ($-0,18$); ношение нижнего белья преимущественно с грубыми швами, кружевами ($-0,17$); интимная гигиена парфюмерными средствами ($-0,17$); аутоиммунный тиреоидит ($-0,16$) и ожирение II степени ($-0,16$); большое количество родов ($-0,16$). При этом, в ходе исследования были также установлены статистически значимые ($p < 0,05$) интимно-бытовые

и гигиенические факторы, потенциально снижающие риск развития СЛ вульвы: применение фармацевтических средств для интимной гигиены, содержащих молочную кислоту (0,73); ношение нижнего белья

из натуральных тканей (0,42), отсутствие или редкое бритье/депиляция вульвы (0,21); регулярная половая жизнь (0,18) (Рис. 1).

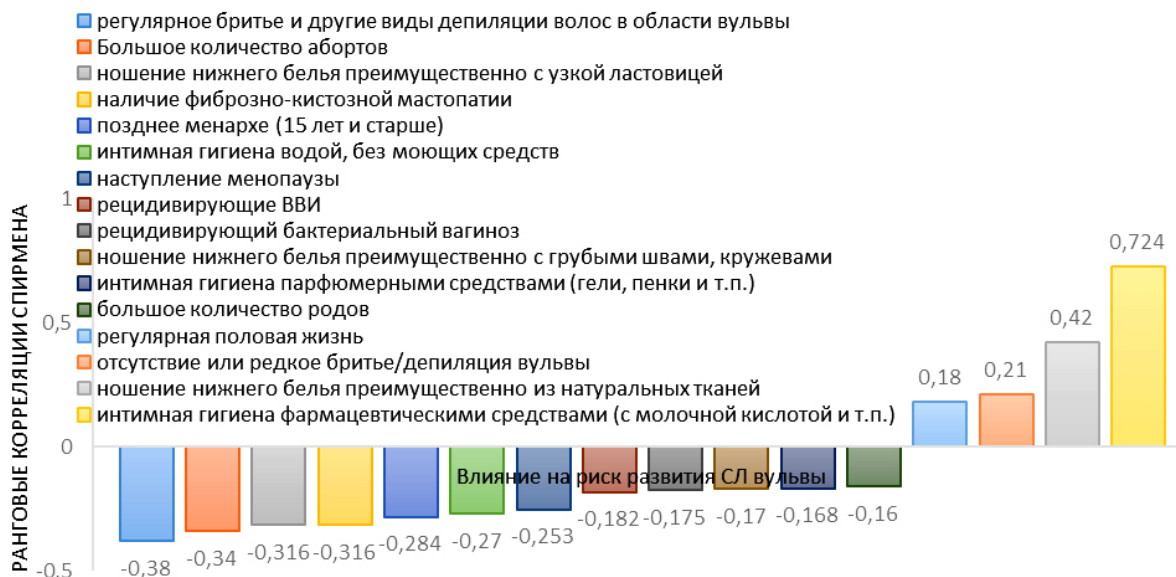


Рис. 1. Корреляционный анализ влияния значимых клиничко-анамнестических факторов на риск развития СЛ вульвы ($p < 0,05$). Отрицательные показатели достоверно повышают риск СЛ вульвы. Положительные показатели достоверно снижают риск СЛ вульвы

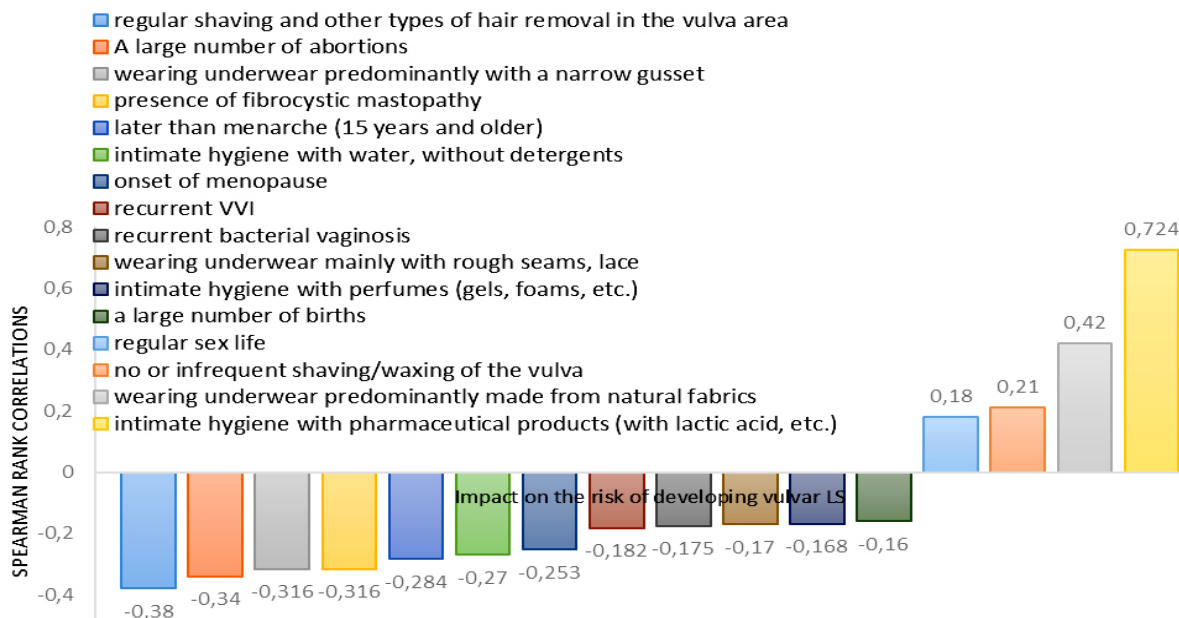


Fig. 1. Correlation analysis of the influence of significant clinical and anamnestic factors on the risk of developing vulvar LS ($p < 0.05$). Negative indicators significantly increase the risk of vulvar LS. Positive indicators significantly reduce the risk of vulvar LS

На основании выявленных клинико-анамнестических факторов риска СЛ вульвы была разработана нейросетевая модель прогнозирования заболевания. При этом в качестве целевой (зависимой) категориальной переменной модели был выбран показатель, определяющий наличие (да), или отсутствие (нет) риска развития СЛ вульвы, а независимыми переменными (предикторами модели) были выбраны показатели со статистически значимыми корреляционными связями, оцениваемыми коэффициентом корреляции Спирмена (R), при $R \text{ не } < 0,2$. При этом в модуле «Автоматизированные нейронные сети» датчиком случайных чисел 404 больных были разделены на обучающую (70 %) выборку — 284 чел., контрольную (15 %) и тестовую

(15 %) выборку по 60 чел. Под производительностью сети подразумевается доля ее правильных классификаций в %, поэтому ключевым моментом в оценке прогностических свойств нейросети является производительность на тестовой выборке. У сети с высокими прогностическими свойствами она должна быть не меньше производительности на обучающей выборке, в противном случае нейросетевая модель называется переобученной. Из 20 построенных и обученных нейронных сетей, многослойных перцептронов (Multilayered perceptron — MLP), была отобрана сеть MLP 39–16–2 (Рис. 2) с наилучшими прогностическими свойствами, определяемыми долей правильно классифицированных сетью объектов на обучающей, контрольной и тестовой выборке.

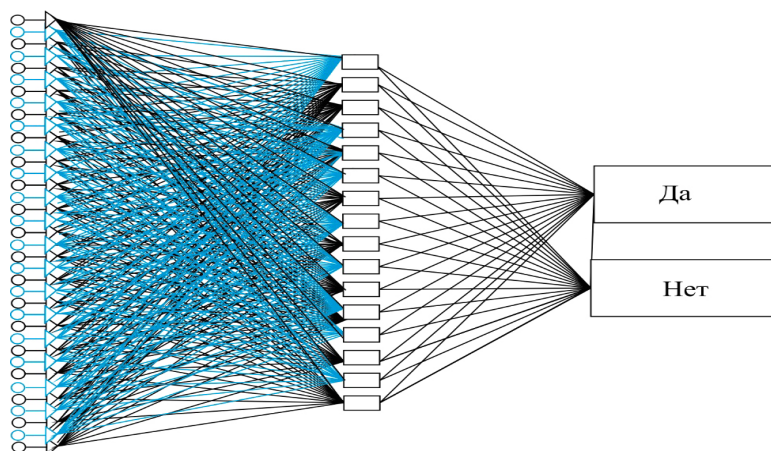


Рис. 2. Архитектура нейронной сети MLP 39–16–2

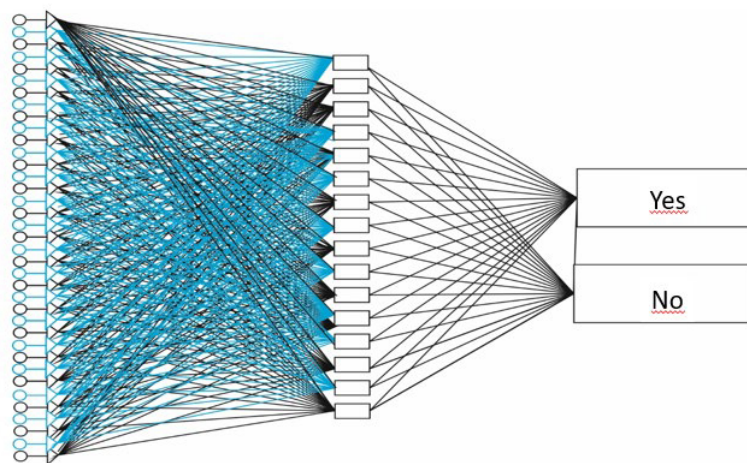


Fig. 2. Architecture of the neural network MLP 39–16–2

Общая точность правильной классификации составила 97,53.

Так как речь идет о бинарной классификации — категориальный отклик принимает только 2 значения (да, нет), имелась возможность определить чувствительность и специфичность нейросетевой модели,

которые, наряду с производительностями, являются характеристиками прогностических свойств моделей классификации (рисунок 3). В таблице представлены результаты прогнозирования на обучающей, контрольной и тестовой выборках.

Результаты прогнозирования на обучающей, контрольной и тестовой выборках

Параметры	Итоги классификации			
	Паказания	СЛВ – да	СЛВ – нет	СЛВ – Все
Обучающая выборка				
MLP 39-16-2	Все	241,00	43,00	284,00
	Правильно	238,00	39,00	277,00
	Неправильно	3,00	4,00	7,00
	Правильно (%)	98,76	90,70	97,54
	Неправильно (%)	1,24	9,30	2,46
Контрольная выборка				
MLP 39-16-2	Все	51,00	9,00	60,00
	Правильно	51,00	9,00	60,00
	Неправильно	0,00	0,00	0,00
	Правильно (%)	100,00	100,00	100,00
	Неправильно (%)	0,00	0,00	0,00
Тестовая выборка				
MLP 39-16-2	Все	52,00	8,00	60,00
	Правильно	52,00	8,00	60,00
	Неправильно	0,00	0,00	0,00
	Правильно (%)	100,00	100,00	100,00
	Неправильно (%)	0,00	0,00	0,00

Prediction results on training, control and test samples

Parameters	Classification results			
	Data	SLV – yes	SLV – no	SLV – All
Training set				
MLP 39-16-2	All	241,00	43,00	284,00
	Right	238,00	39,00	277,00
	Wrong	3,00	4,00	7,00
	Right (%)	98,76	90,70	97,54
	Wrong (%)	1,24	9,30	2,46
Control sample				
MLP 39-16-2	All	51,00	9,00	60,00
	Right	51,00	9,00	60,00
	Wrong	0,00	0,00	0,00
	Right (%)	100,00	100,00	100,00
	Wrong (%)	0,00	0,00	0,00
Test sample				
MLP 39-16-2	All	52,00	8,00	60,00
	Right	52,00	8,00	60,00
	Wrong	0,00	0,00	0,00
	Right (%)	100,00	100,00	100,00
	Wrong (%)	0,00	0,00	0,00

Lichen_sclerosus

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ СКЛЕРОТ. ЛИХЕНА БЕЗ ПРОВЕДЕНИЯ СПЕЦИАЛЬНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Менархе (лет)	<input type="text" value="15"/>	ИППП в анамнезе	<input type="text" value="нет"/>	Редкая депиляция	<input type="text" value="нет"/>
Количество родов	<input type="text" value="2"/>	ПВИ в анамнезе	<input type="text" value="нет"/>	Синтетическое белье	<input type="text" value="да"/>
Количество аборт	<input type="text" value="3"/>	Рецид. БВ	<input type="text" value="да"/>	Натуральное белье	<input type="text" value="нет"/>
Менопауза	<input type="text" value="нет"/>	Гигиена парфюм. средствами	<input type="text" value="да"/>	Узкая ластовица	<input type="text" value="да"/>
Регул. пол. жизнь	<input type="text" value="нет"/>	Гигиена фарм. средствами	<input type="text" value="нет"/>	Белье с кружевом/швами	<input type="text" value="нет"/>
ФКМ	<input type="text" value="да"/>	Гигиена водой	<input type="text" value="нет"/>	АИТ	<input type="text" value="нет"/>
Рецид. ВВИ	<input type="text" value="да"/>	Регул. депиляция	<input type="text" value="да"/>	Ожирение II ст.	<input type="text" value="да"/>

Прогноз возможности наличия склерот. лихена:

Результат расчета нейронной сетью: да

Рис. 3. Пример прогнозирования СЛ вульвы в разработанной компьютерной программе на основе нейросетевой модели

Lichen_sclerosus

PREDICTING THE POSSIBILITY OF THE PRESENCE OR ABSENCE OF LICHEN SCLEROSUS WITHOUT SPECIAL LABORATORY TESTS

menarche (years)	<input type="text" value="15"/>	history of STI	<input type="text" value="No"/>	rare depilation	<input type="text" value="No"/>
number of births	<input type="text" value="2"/>	history of HPV	<input type="text" value="No"/>	synthetic underwear	<input type="text" value="Yes"/>
number of abortions	<input type="text" value="3"/>	recurrent bacterial vaginosis	<input type="text" value="Yes"/>	natural underwear	<input type="text" value="No"/>
menopause	<input type="text" value="No"/>	hygiene perfume. means	<input type="text" value="Yes"/>	narrow gusset	<input type="text" value="Yes"/>
regular sex life	<input type="text" value="No"/>	pharmaceutical hygiene means	<input type="text" value="No"/>	lingerie with lace/seams	<input type="text" value="No"/>
fibrocystic mastopathy	<input type="text" value="Yes"/>	hygiene with water	<input type="text" value="No"/>	autoimmune thyroiditis	<input type="text" value="No"/>
recurrent VVI	<input type="text" value="Yes"/>	regular depilation	<input type="text" value="Yes"/>	obesity 2 degrees	<input type="text" value="Yes"/>

Prognosis for the possibility of lichen sclerosis:

Result of calculation by neural network: yes

Fig. 3. An example of predicting vulvar SL in a developed computer program based on a neural network model

Из таблицы следует, что чувствительность модели прогнозирования СЛ вульвы на обучающей выборке составила 98,76 %, специфичность — 90,7, а чувствительность и специфичность модели на контрольной и тестовой выборках составили по 100 %.

При построении Рос-кривых, характеризующих прогностические свойства моделей бинарной классификации, площадь под кривой для обучающей выборки приняло близкое к 1 значение (0,99), а площадь под Рос-кривыми для контрольной и тестовой выборок приняло максимально возможное значение — 1, что также указывает высокие прогностические свойства разработанной модели прогнозирования СЛ вульвы.

В итоге, по разработанной нейросетевой модели на языке си шарп (C#) была создана компьютерная программа, автоматизирующая процедуру прогнозирования развития (да, нет) СЛ вульвы. Интерфейсное окно программы приведено на рисунке 3 (приведен пример прогноза для произвольной пациентки). Значения категориальных показателей (да, нет) выбираются врачом при помощи выпадающих меню, а значения непрерывных показателей вводятся вручную. После введения данных пациентки и нажатия на кнопку «Рассчитать», программа прогнозирует возможность (да) или невозможность (нет) наличия/развития СЛ вульвы.

Необходимо отметить, что СЛ вульвы считается генетически-детерминированным заболеванием, в связи с чем, установленные факторы риска могут служить триггером его развития, в первую очередь, у женщин с генетической предрасположенностью к данному заболеванию [6, 12–14]. С другой стороны, дискуссии об этиологии и патогенезе СЛ вульвы продолжаются, а данные мировой научной литературы о возникновении заболевания, например, на фоне применения некоторых фармацевтических препаратов, радиационного облучения и других факторов у довольно большого процента (20 % — 80 %) исследуемых, наряду с небольшим процентом (5 %—12 %) выявления семейной/генетической предрасположенности среди пациенток со СЛ вульвы, свидетельствуют о важности выявления

факторов риска СЛ вульвы и прогнозирования на их основе возможности развития заболевания [15–25].

Выводы

Разработанная на основе полученных статистически значимых ($p < 0,05$) факторов риска СЛ вульвы нейросетевая модель обладает высокими прогностическими свойствами (доля правильной классификации на тестовой выборке составляет максимально возможное значение — 100 %). Написанная на ее основе компьютерная программа позволяет автоматизировать процедуру прогнозирования СЛ вульвы у пациенток, что позволит врачу за короткое время оценить риск развития склеротического лишая вульвы у пациентки и, в случае наличия риска, дать рекомендации о необходимости регулярного наблюдения у врача-гинеколога, а также о мерах профилактики, направленных на исключение или снижение влияния установленных факторов на риск развития заболевания.

References/ Библиографический список

1. Chamli A, Souissi A. Lichen Sclerosus. [Updated 2022 Aug 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Accessed 28 June 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538246/>
2. Krapf JM, Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar Lichen Sclerosus: Current Perspectives. *Int J Womens Health*. 2020;15(12):11–20. doi: 10.2147/IJWH.S191200
3. Ashok P. Vulvar sclerosing and atrophic lichen. *J Middle-aged health*. 2017;(2):55–62. doi: 10.4103/jmh.JMH_13_17
4. Caspersen IS, Højgaard A, Laursen BS. The influence of lichen sclerosus on women's sexual health from a biopsychosocial perspective: a mixed methods study. *J Sex Med*. 2023;20(4):488–497. doi: 10.1093/jsxmed/qdad018
5. Jabłonowska O, Woźniacka A, Szkarłat S, Żebrowska A. Female genital lichen sclerosus is connected with a higher depression rate, decreased sexual quality of life and diminished work productivity. *PLoS One*. 2023;18(4): e0284948. doi: 10.1371/journal.pone.0284948
6. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, Bunker CB, Kumar A, Brackenbury F, Mohd Mustapa MF, Exton LS. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):839–853. doi: 10.1111/bjd.16241
7. Corazza M, Borghi A, Gafà R, Ghirardi C, Ferretti S. Risk of vulvar carcinoma in women affected with lichen sclerosus: results of

- a cohort study. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2019;17(10):1069–1071. doi: 10.1111/ddg.13961
8. Fergus KB, Lee AW, Baradaran N, Cohen AJ, Stohr BA, Erickson BA, Mmonu NA, Breyer BN. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Treatment of Lichen Sclerosus: A Systematic Review. *Urology*. 2020;135:11–19. doi: 10.1016/j.urology.2019.09.034
 9. Ranum A, Pearson DR. The impact of genital lichen sclerosus and lichen planus on quality of life: a review. *Int J Womens Dermatol*. 2022;8(3):42. doi: 10.1097/JW9.000000000000042
 10. Nerantzoulis I, Grigoriadis T, Michala L. Genital lichen sclerosus in childhood and adolescence—a retrospective case series of 15 patients: early diagnosis is crucial to avoid long-term sequelae. *Eur J Pediatr*. 2017;176(10):1429–1432. doi: 10.1007/s00431-017-3004-y
 11. Van der Meijden WI, Boffa MJ, Ter Harmsel B, Kirtschig G, Lewis F, Moyal-Barracco M, Tiplica GS, Sherrard J. European guideline for the management of vulval conditions. *J. Eur. Acad. Dermatol Venereol*. 2022;36(7):952–972. doi: 10.1111/jdv.18102
 12. Bieber AK, Steuer AB, Melnick LE, Wong PW, Pomeranz MK. Autoimmune and dermatologic conditions associated with lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(1):228–229. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.011
 13. Singh N, Ghatage P. Etiology, Clinical Features, and Diagnosis of Vulvar Lichen Sclerosus: A Scoping Review. *Obstet Gynecol Int*. 2020;2021:7480754. doi: 10.1155/2020/7480754
 14. Tran DA, Tan X, Macri CJ, Goldstein AT, Fu SW. Lichen Sclerosus: An Autoimmunopathogenic and Genomic Enigma with Emerging Genetic and Immune Targets. *Int. J. Biol. Sci*. 2019;15:1429–1439. doi: 10.7150/ijbs.34613
 15. Magro CM, Kalomeris TA, Mo JH, Rice M, Nuovo G. Lichen sclerosus: A C5B-9 mediated chronic microvascular injury syndrome potentially reflective of common adult comorbidities. *Ann Diagn Pathol*. 2023;63:152098. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2022.152098
 16. Bonfill-Ortí M, Martínez-Molina L, Penín RM, Marcoval J. Extragenital lichen Sclerosus induced by radiotherapy. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019;110:69–71. doi: 10.1016/j.ad.2017.09.024
 17. Nemer KM, Anadkat MJ. Postirradiation Lichen Sclerosus et Atrophicus. *JAMA Dermatol*. 2017;153(10):1067–1069. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0823
 18. Edwards LR, Privette ED, Patterson JW, Tchernev G, Chokoeva AA, Wollina U, Lotti T, Wilson BB. Radiation-induced lichen sclerosus of the vulva: First report in the medical literature. *Wien Med Wochenschr*. 2017;167(3–4):74–77. doi: 10.1007/s10354-016-0525-3
 19. Ganesan AK, Taylor TH, Kraus CN. Association of vulvar lichen sclerosus with endometrial and ovarian cancer. *JAAD Int*. 2022;9:26–27. doi: 10.1016/j.jdin.2022.07.003
 20. Virgili A, Borghi A, Cazzaniga S, Di Landro A, Naldi L, Minghetti S, Verrone A, Stroppiana E, Caproni M, Nasca MR, D’Antuono A, Papini M, Di Lernia V, Corazza M; GLS Italian Study Group. New insights into potential risk factors and associations in genital lichen sclerosus: Data from a multicentre Italian study on 729 consecutive cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):699–704. doi: 10.1111/jdv.13867
 21. Kirby L, Gran S, Orekoya F, Owen C, Simpson R. Is urinary incontinence associated with vulval lichen sclerosus in women? A cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2021;185(5):1063–1065. doi: 10.1111/bjd.20583
 22. Kolesnikova EV, Zharov AV, Todorov SS, Penzhoyan GA, Mingaleva NV. Morphological features of various variants of the course of scleroatrophic lichen of the vulva. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):17–38. (In Russian). doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-17-38 [Колесникова Е.В., Жаров А.В., Тодоров С.С., Пенжоян Г.А., Мингалева Н.В. Морфологические особенности различных вариантов течения склеротического лишена вульвы // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 1. С. 17–38.]
 23. Alharbi A, Khobrani A, Noor A, Alghamdi W, Alotaibi A, Alnuhait M, Haseeb A. Risk of Lichen Sclerosus and Lichen Planus in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20(1):580. doi: 10.3390/ijerph20010580
 24. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Lichen sclerosus and risk of cancer. *International Journal of Cancer*. 2017;140(9):1998–2002. doi: 10.1002/ijc.30621
 25. Sherman V, McPherson T, Baldo M, Salim A, Gao XH, Wojnarowska F. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:1031–1034. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03572.x

Ответственный за переписку: Колесникова Екатерина Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Российская Федерация, 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2. E-mail: jokagyno@rambler.ru
 Колесникова Е.В. SPIN 3707–3561; ORCID 0000–0002–6537–2572
 Жаров А.В. SPIN 5292–3261; ORCID 0000–0002–5460–5959
 Осипова Л.К. ORCID 0009–0003–0257–6732
 Дуплеев А.И. ORCID 0009–0008–2554–9741

Corresponding author: Kolesnikova Ekaterina Viktorovna — PhD, MD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the FPC and Teaching Staff of the FGBOU VO KubSMU of the Ministry of Health of Russia, 350012, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6/2, Russian Federation. E-mail: jokagyno@rambler.ru
 Kolesnikova E.V. ORCID 0000–0002–6537–2572
 Zharov A.V. ORCID 0000–0002–5460–5959
 Osipova L.K. ORCID 0009–0003–0257–6732
 Duplev A.I. ORCID 0009–0008–2554–9741




DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-86-103

EDN: UMZRLH

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Акушерские, соматические и инфекционные факторы риска склеротического лихена вульвы

Л.К. Осипова¹ , Е.В. Колесникова¹  , А.В. Жаров^{1,2} , М.А. Пенжоян¹ ¹ Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Российская Федерация² Краевая клиническая больница № 2, г. Краснодар, Российская Федерация jokagyno@rambler.ru

Аннотация. *Актуальность.* До настоящего момента не утихают споры среди ученых о его этиологии, патогенезе, номенклатурной принадлежности и факторах риска развития склеротического лихена вульвы, что актуализирует необходимость проведения научного поиска, направленного на решение указанных проблем. *Цель исследования* — установить статистически значимые клиничко-анамнестические факторы риска склеротического лихена вульвы. *Материалы и методы.* Была сформирована электронная база с данными 344 больных склеротическим лихеном вульвы и 60 женщин без заболеваний вульвы в возрасте 20–70 лет о наследственном, акушерско-гинекологическом, соматическом и инфекционном анамнезе. Проведен статистический сравнительный корреляционный анализ полученных данных с применением коэффициента корреляции Спирмена ($R > 0,15$), непараметрических U-критерия Манна — Уитни и t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$), критериев Хи-квадрат, статистиками Фи, Крамера. *Результаты и обсуждение.* Установлены статистически значимые ($p < 0,05$) факторы риска развития склеротического лихена вульвы (R, в порядке убывания): наличие фиброзно-кистозной мастопатии (–0,29); позднее менархе (15 лет и старше) (–0,28); наступление менопаузы (–0,25); рецидивирующие вульво-вагинальные инфекции (–0,18); рецидивирующий бактериальный вагиноз (–0,18); аутоиммунный тиреоидит (–0,16) и ожирение II степени (–0,16). Также среднее значение количества аборт и родов (1,23 и 1,49, соответственно) в группе больных склеротическим лихеном вульвы статистически значимо больше ($p < 0,05$), чем среднее значение (0,27 и 1,13, соответственно) в группе контроля. *Выводы.* Полученные данные о влиянии ожирения и аутоиммунного тиреоидита на риск развития склеротического лихена вульвы согласуются с результатами мировых исследований и подтверждают связь заболевания с аутоиммунными и метаболическими нарушениями. Рецидивирующие вульво-вагинальные инфекции и дисбиотические процессы во влагалище могут быть как причиной возникновения, а так и следствием лихена вульвы. Взаимосвязь между фиброзно-кистозной мастопатией и склеротическим лихеном вульвы остается дискуссионной и требует дополнительных исследований. Позднее менархе, наступление менопаузы, большое количество аборт и родов также можно считать триггерами склеротического лихена вульвы у пациенток с генетической предрасположенностью к заболеванию.

© Осипова Л.К., Колесникова Е.В., Жаров А.В., Пенжоян М.А., 2024

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Ключевые слова: склеротический лишай, лишай вульвы, склероатрофический лишай, факторы риска, коморбидность, вульва

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Разработка концепции — Осипова Л.К., Колесникова Е.В., Жаров А.В. Дизайн исследования — Колесникова Е.В. Сбор и обработка материала, проведение исследования — Осипова Л.К., Колесникова Е.В., Жаров А.В., Пенжоян М.А. Подготовка визуализации данных — Осипова Л.К., Колесникова Е.В. Написание текста — Осипова Л.К., Колесникова Е.В., Пенжоян М.А. Подготовка и редактирование текста — Осипова Л.К., Колесникова Е.В., Жаров А.В. Утверждение окончательного варианта статьи — Колесникова Е.В. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Проведенное исследование соответствует признанным стандартам Хельсинской декларации (Declaration Helsinki, 2013). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 103 от 12 октября 2021 г.).






Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию: пациенты, включенные в исследование, давали письменное информированное согласие на участие в исследовании, в том числе на публикацию описания клинических случаев и фотоматериалов.

Поступила 11.12.2023. Принята 15.01.2024.


Для цитирования: Осипова Л.К., Колесникова Е.В., Жаров А.В., Пенжоян М.А. Акушерские, соматические и инфекционные факторы риска склеротического лишая вульвы // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 1. С. 86–103. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–86–103

Obstetric, somatic and infectious risk factors for vulva sclerotic lichen

Lyudmila K. Osipova¹ , Ekaterina V. Kolesnikova¹  
Alexander V. Zharov^{1, 2} , Milena A. Penzhoyan¹ 

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

 jokagyno@rambler.ru

Abstract. Relevance. Until now, disputes among scientists about its etiology, pathogenesis, nomenclature and risk factors for the development of vulvar lichen sclerosis have not subsided, which actualizes the need for scientific research aimed at solving these problems. *The aim of the study* — to establish statistically significant clinical and anamnestic risk factors for vulvar lichen sclerosis. *Materials and Methods.* An electronic database was formed with data from 344 patients with lichen sclerosus of the vulva and 60 women without vulvar diseases aged 20–70 years on hereditary, obstetric-gynecological, somatic and infectious history. A statistical comparative correlation analysis of the obtained data was carried out using the Spearman correlation coefficient ($R > 0.15$), nonparametric Mann — Whitney U test and Student t test ($p < 0.05$), Chi-square tests, Phi and Cramer statistics. *Results and Discussion.* Statistically significant ($p < 0.05$) risk factors for the development of vulvar lichen sclerosis (R, in descending order)

were established: the presence of fibrocystic mastopathy (–0.29); late menarche (15 years and older) (–0.28); onset of menopause (–0.25); recurrent vulvo-vaginal infections (–0.18); recurrent bacterial vaginosis (–0.18); autoimmune thyroiditis (–0.16) and stage II obesity (–0.16). Also, the average number of abortions and births (1.23 and 1.49, respectively) in the group of patients with lichen sclerosis of the vulva is statistically significantly greater ($p < 0.05$) than the average value (0.27 and 1.13, respectively) in control group. **Conclusion.** The data obtained on the impact of obesity and autoimmune thyroiditis on the risk of developing vulvar sclerotic lichen are consistent with the results of global studies and confirm the association of the disease with autoimmune and metabolic disorders. Recurrent vulvo-vaginal infections and dysbiotic processes in the vagina can be both a cause and a consequence of vulvar lichen. The relationship between fibrocystic mastopathy and vulvar lichen sclerosus remains debatable and requires further research. Late menarche, the onset of menopause, a large number of abortions and childbirth can also be considered triggers for vulvar lichen sclerosus in patients with a genetic predisposition to the disease.

Keywords: lichen sclerosus, vulvar lichen, lichen sclerosus, risk factors, comorbidity, vulva

Funding. The authors state that there is no external funding.

Author contributions. Concept development — Osipova L.K., Kolesnikova E.V., Zharov A.V. Study design — Kolesnikova E.V. Collection and processing of material, conducting research — Osipova L.K., Kolesnikova E.V., Zharov A.V., Penzhoyan M.A. Preparation of data visualization — Osipova L.K., Kolesnikova E.V. Text writing — Osipova L.K., Kolesnikova E.V., Penzhoyan M.A. Preparation and editing of the text — Osipova L.K., Kolesnikova E.V., Zharov A.V. Approval of the final version of the article — Kolesnikova E.V. All authors made significant contributions to the conception, conduct of the study and preparation of the article, and read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval. The conducted research complies with the recognized standards of the Helsinki Declaration (Declaration Helsinki, 2013). The protocol of the study was approved by the local ethics committee (Protocol No. 103 of October 12, 2021).

Acknowledgements — not applicable.

Informed consent to publication: patients included in the study gave written informed consent, including the publication of descriptions of clinical cases and photographs.

Received 11.12.2023. Accepted 15.01.2024.

For citation: Osipova LK, Kolesnikova EV, Zharov AV, Penzhoyan MA. Obstetric, somatic and infectious risk factors for vulvar lichen sclerosus. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(1):0–00. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–000–000

Введение

Склеротический лихен (СЛ) на сегодняшний день рассматривается, как хронический воспалительный дерматоз, проявляющийся очаговой дистрофией и атрофией кожи, преимущественно аногенитальной области [1, 2]. Наиболее часто СЛ возникает у женщин репродуктивного, пери- и постменопаузального периода (в основном, в виде СЛ вульвы), но может встречается у детей, а также мужчин любого возраста [3, 4].

Несмотря на то, что упоминания о СЛ имеются еще в научных трудах XIX в., до настоящего момента не утихают споры среди ученых о его этиологии,

патогенезе и номенклатурной принадлежности, а в последние годы вопросы диагностики и лечения СЛ вульвы являются одной из наиболее актуальных тем в гинекологии и дерматологии [5, 6]. Так, в патогенезе СЛ вульвы основную роль на сегодняшний день отводят аутоиммунным нарушениям, при этом большинство исследователей указывают также на генетическую предрасположенность к заболеванию [1, 7, 8]. В то же время, вопрос о возможных факторах риска развития заболевания остается дискуссионным. Так, в последние годы появляются данные о возможном влиянии избыточной массы тела, ожирения, малоподвижного образа жизни,

сахарного диабета, метаболических нарушений и артериальной гипертензии на риск развития СЛ вульвы [9–12]. Также в качестве провоцирующих факторов развития заболевания рассматриваются травматизация вульвы, в том числе в результате сексуального насилия, хирургические процедуры в области вульвы, включая интимный пирсинг, а также нарушение интимной гигиены, недержание мочи и др. [13–17]. Некоторые авторы рассматривают в качестве триггера СЛ вульвы хронические рецидивирующие вульво-вагинальные инфекции, в том числе вызванные ИППП, ВПЧ и ВПГ, а также глистные инвазии и воздействие аллергенов [18–20]. Однако, инфекционный фактор, как и возможное влияние гормонального фона на развитие СЛ вульвы остаются контрверсионным, а достоверные исследования, подтверждающие эту связь, к настоящему времени отсутствуют [6, 21, 22]. В то же время, в последние годы появляются данные о таких ятрогенных факторах СЛ вульвы, как радиационное облучение (при лечении онкозаболеваний) и прием некоторых лекарственных средств (статины, иммуноонкологические препараты пембролизумаб, ниволумаб и др.) [12, 23–27]. Таким образом, вопрос влияния определенных экзогенных и эндогенных факторов на риск развития СЛ вульвы остается открытым и требует проведения дальнейших исследований.

Цель исследования — установить статистически значимые клинико-анамнестические факторы риска склеротического лишена вульвы.

Материалы и методы

Дизайн работы был построен в виде когортного сравнительного исследования «случай — контроль» с участием 344 больных СЛ вульвы в возрасте от 20 до 70 лет (основная исследуемая группа) и 60 женщин той же возрастной категории без заболеваний вульвы (группа контроля). Исследование было проведено под руководством д.м.н., профессора, заведующего кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Пенжояна Г.А., на базе кафедры (Перинатальный центр ГБУЗ ККБ№ 2 МЗ КК), одобрено этическим

комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 103 от 12.10.2021 г.). Все исследуемые подписывали информированное согласие на сбор и обработку анамнестических данных, общеклиническое и гинекологическое обследование, а также дополнительные диагностические мероприятия в рамках проводимого исследования. Диагноз «Склеротический лишень вульвы» у исследуемых из основной клинической группы устанавливался на основании жалоб и клинической картины заболевания, а также был подтвержден гистологически. Критериями включения в исследование являлись возраст исследуемых от 20 до 70 лет, наличие СЛ вульвы (для основной исследуемой группы) и наличие информированного согласия женщин на исследование. Критериями исключения являлись наличие на момент исследования вирусных инфекций урогенитального тракта в активной стадии (ВПЧ, вирус простого герпеса (ВПГ) и др.), инфекций, передаваемых половым путем, острых воспалительных процессов (в том числе вульвит и вагинит), онкологических заболеваний, тяжелой декомпенсированной соматической патологии (в том числе аутоиммунной), наличие беременности на момент исследования.

Для выявления статистически значимых клинико-анамнестических факторов риска СЛ вульвы, с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2016 была сформирована электронная база данных с основной информацией о наследственном, акушерско-гинекологическом, соматическом и инфекционном анамнезе, а также данными объективного клинического и гинекологического обследований участниц. Для выявления факторов риска, статистически значимо влияющих на риск развития СЛ вульвы, использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения средних значений количественных факторов риска в группах (да, нет) СЛ вульвы были использованы критерий Манна-Уитни и Стьюдента. Для оценки степени взаимосвязи и исследования ее структуры между категориальными факторами риска СЛ вульвы были применены таблицы сопряженности с критериями Хи-квадрат, статистиками Фи, Крамера, коэффициентом сопряженности, коэффициентом корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Проведена оценка степени взаимосвязи между полученными клинико-anamнестическими данными

(потенциальными факторами риска СЛ вульвы) и риском развития СЛ вульвы (табл. 1).

Таблица 1**Клинико-anamнестические данные исследуемых**

Переменные	Ранговые корреляции Спирмена
Менархе (лет)	-0,280350
Наступление менопаузы (лет)	-0,25251
Количество родов	-0,160161
Количество аборт	-0,334978
ФКМ	-0,284102
Рецидивирующие ВВИ	-0,182216
ИППП в анамнезе	-0,150656
ПВИ в анамнезе	0,152741
Рецидивирующий бактериальный вагиноз	-0,175016
АИТ	-0,158112
Ожирение II ст	0,156266
Привычное невынашивание беременности	0,051231
Начало половой жизни (лет)	0,025291
Бесплодие в анамнезе	0,121358
Нарушения менструального цикла в анамнезе	0,070676
Миома матки	0,111155
Эндометриоз	0,008931
Эктопия/эктропион шейки матки на момент обследования	0,132691
Генитальный герпес в анамнезе	0,012828
Дисплазия шейки матки I ст в анамнезе	0,101207
Дисплазия шейки матки II–III ст в анамнезе	-0,020804
Остроконечные кондиломы вульвы и влагалища в анамнезе	0,090524
ВЗОМТ в анамнезе	-0,113465
Гиперпролактинемия в анамнезе	0,112665
Гиперандрогения	0,120485
Гиперплазия и полипы эндометрия в анамнезе	0,073383
Выявленные аутоиммунные заболевания (кроме АИТ)	-0,029458
Сердечно-сосудистые заболевания (компенсированные)	0,147862
Неинфекционные заболевания почек	-0,041763
Инфекции мочевыводящих путей	-0,041315
Сахарный диабет 2 типа	-0,134051
Гипотиреоз (компенсированный)	0,133288
Тиреотоксикоз (компенсированный)	-0,084809
Хр. заболевания ЖКТ	0,110503
Хр. заболевания дыхательной системы	-0,138445
Ожирение I ст	0,127462
Ожирение III ст	-0,100225
Дефицит массы тела	-0,038875
Хр. ЖДА в анамнезе	-0,137978
Семейный анамнез по СЛ вульвы и раку вульвы	-0,128623

Table 1

Clinical and anamnestic data of the studied

Variables	Spearman's Rank Correlations
Menarche (years old)	-0,280350
The onset of menopause (years)	-0,25251
Number of births	-0,160161
Number of abortions	-0,334978
FCM	-0,284102
Recurrent VVI	-0,182216
History of STIs	-0,150656
History of HPV	0,152741
Recurrent bacterial vaginosis	-0,175016
AIT	-0,158112
Obesity II st	0,156266
Habitual miscarriage of pregnancy	0,051231
The beginning of sexual life (years)	0,025291
Infertility in the anamnesis	0,121358
Menstrual cycle disorders in the anamnesis	0,070676
Uterine fibroids	0,111155
Endometriosis	0,008931
Ectopia/ectropion of the cervix at the time of examination	0,132691
A history of genital herpes	0,012828
Cervical dysplasia of the first stage in the anamnesis	0,101207
Cervical dysplasia II–III ct in the anamnesis	-0,020804
Genital warts of the vulva and vagina in the anamnesis	0,090524
A history of hacking	-0,113465
A history of hyperprolactinemia	0,112665
Hyperandrogenism	0,120485
History of endometrial hyperplasia and polyps	0,073383
Identified autoimmune diseases (except AIT)	-0,029458
Cardiovascular diseases (compensated)	0,147862
Non-communicable kidney diseases	-0,041763
Urinary tract infections	-0,041315
Type 2 diabetes mellitus	-0,134051
Hypothyroidism (compensated)	0,133288
Thyrotoxicosis (compensated)	-0,084809
Chronic gastrointestinal diseases	0,110503
Chronic diseases of the respiratory system	-0,138445
Obesity I st	0,127462
Obesity of the III st	-0,100225
Deficiency of body weight	-0,038875
Chronic iron deficiency anemia in the anamnesis	-0,137978
Family history of SLV and vulvar cancer	-0,128623

Серым цветом в таблице 2 выделены переменные со статистически значимыми корреляционными связями ($R > 0,15$), причем, чем больше по модулю значение коэффициента корреляции, тем сильнее влияние фактора на риск развития СЛ вульвы.

Далее, с целью оценки влияния установленных значимых анамнестических данных ($R > 0,15$) на риск развития СЛ вульвы, в случае количественного показателя, сравнивались средние показатели в основной и контрольной группах (табл. 2 и 3).

Таблица 2

Описательные статистические данные количественных показателей факторов риска СЛ вульвы (пациентки со СЛ вульвы, n = 344)

Переменная	Описательные статистики (условие включения: v1=1)						
	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижняя Квартиль	Верхняя Квартиль	Стат. откл.
Менархе (лет)	13,90	14,00	10,00	17,00	13,00	15,00	1,47
Количество аборт	1,23	1,00	0,00	5,00	0,00	2,00	1,10
Количество родов	1,49	2,00	0,00	3,00	1,00	2,00	0,74

Table 2

Descriptive statistical data on quantitative indicators of risk factors for vulvar SL (patients with vulvar SL, n= 344)

Variable	Descriptive statistics (inclusion condition: v1=1)						
	Average	Median	Minimum	Maximum	Lower Quartile	Upper Quartile	Stat. deviation
Menarche (years old)	13,90	14,00	10,00	17,00	13,00	15,00	1,47
Number of abortions	1,23	1,00	0,00	5,00	0,00	2,00	1,10
Number of births	1,49	2,00	0,00	3,00	1,00	2,00	0,74

Таблица 3

Описательные статистические данные количественных показателей факторов риска СЛ вульвы (женщины из группы контроля, n = 60)

Переменная	Описательные статистики (условие включения: v1=1)						
	Нижняя Квартиль	Нижняя Квартиль	Нижняя Квартиль	Нижняя Квартиль	Нижняя Квартиль	Верхняя Квартиль	Стат. откл.
Менархе (лет)	12,83	13,00	11,00	15,00	12,00	13,50	0,89
Количество аборт	0,27	0,00	0,00	2,00	0,00	0,00	0,55
Количество родов	1,133	1,00	0,00	3,0000	0,00	2,00	0,89

Table 3

Descriptive statistical data on quantitative indicators of risk factors for vulvar SL (women from the control group, n = 60)

Variable	Descriptive statistics (inclusion condition: v1=1)						
	Average	Median	Minimum	Maximum	Lower Quartile	Upper Quartile	Stat. deviation
Menarche (years old)	12,83	13,00	11,00	15,00	12,00	13,50	0,89
Number of abortions	0,27	0,00	0,00	2,00	0,00	0,00	0,55
Number of births	1,133	1,00	0,00	3,0000	0,00	2,00	0,89

В результате сравнительного анализа *возраста менархе, количества аборт и количества родов* у исследуемых было достоверно установлено ($p < 0,05$), что среднее значение (13,90, 1,23 и 1,49, соответственно) в группе больных СЛ вульвы статистически значимо больше, чем среднее значение (12,83, 0,27 и 1,13, соответственно) в группе контроля.

В случае категориального показателя сравнивалось распределение частот в основной (да) и контрольной (нет) исследуемых группах.

Так, на рисунке 1 показано, что в контрольной группе («нет») у большинства исследуемых (68 %) *менопауза* еще не наступила, а в группе больных СЛ вульвы («да»), к моменту исследования менопауза уже наступила в 66 % случаев. Наличие («да») и отсутствие («нет») фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) оказалось примерно одинаково распределено в группе больных СЛ вульвы, в то время как в контрольной группе в значительной степени преобладало отсутствие ФКМ (88 %) (рис. 2).



Рис 1. Категориальный показатель «Наступление менопаузы» в группе больных СЛ вульвы (n = 344) и женщин из группы контроля (n = 60)

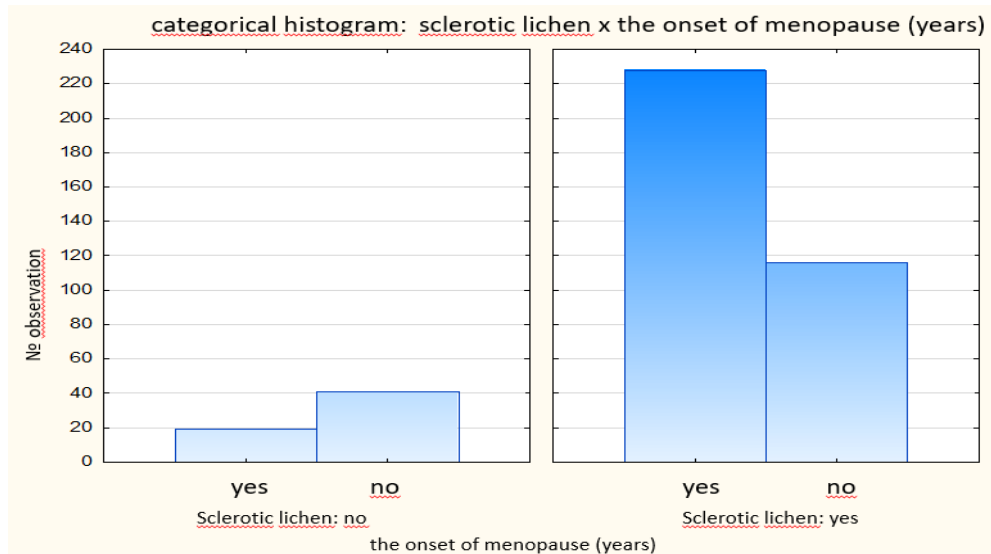


Fig 1. The categorical indicator of “menopause onset” in the group of patients with vulvar LS (n = 344) and women from the control group (n = 60)



Рис. 2. Категориальный показатель «ФКМ» в группе больных СЛ вульвы (n = 344) и в группе условно-здоровых женщин (n = 60)

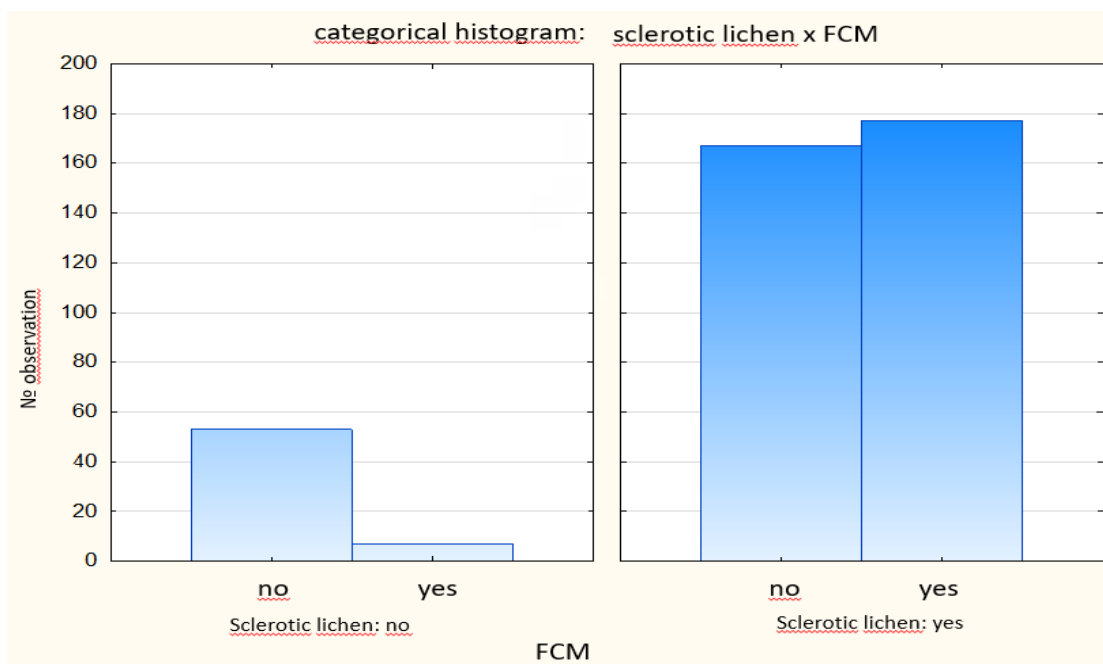


Fig. 2. The categorical indicator "FCM" in the group of patients with vulvar LS (n = 344) and in the group of conditionally healthy women (n = 60)

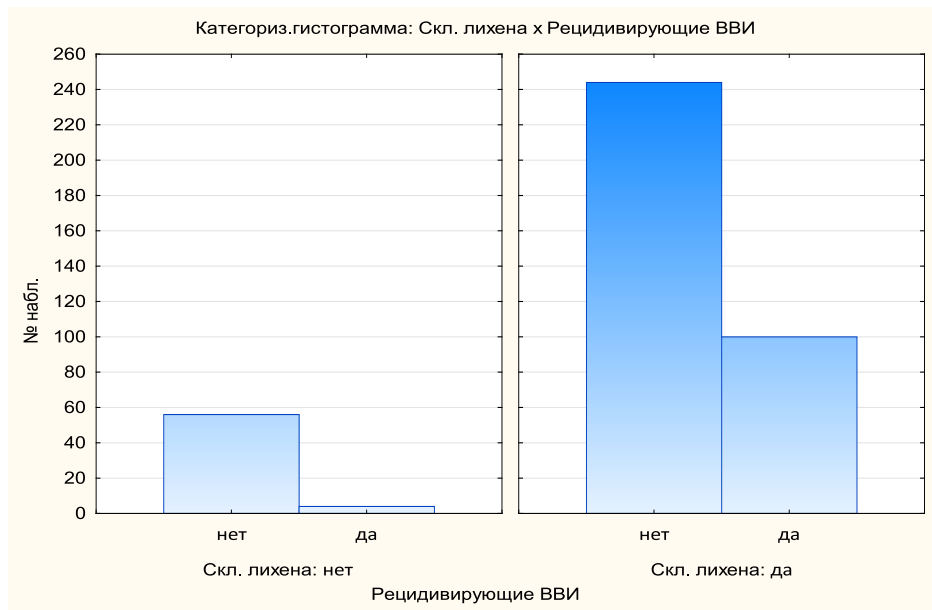


Рис. 3. Категориальный показатель «Рецидивирующие вульво-вагинальные инфекции (ВВИ)» в группе больных СЛ вульвы (n = 344) и в группе условно-здоровых женщин (n = 60)

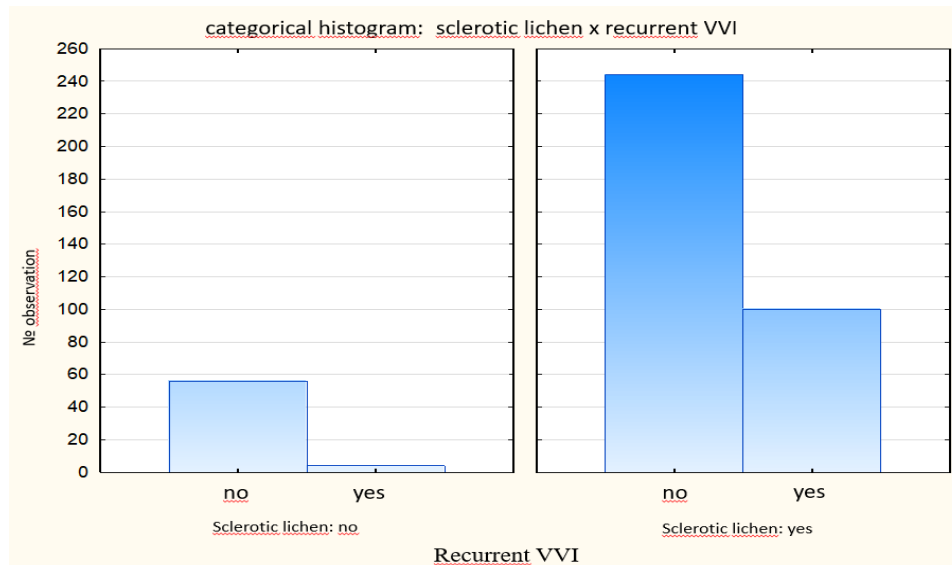


Fig. 3. The categorical indicator "Recurrent vulvovaginal infections (VVI)" in the group of patients with vulvar LS (n = 344) and in the group of conditionally healthy women (n = 60)

На рисунке 3 видно, что женщины из контрольной группы имели в анамнезе рецидивирующие вульво-вагинальные инфекции (ВВИ) лишь в 6,67 % случаев, а у больных СЛ вульвы этот анамнестический показатель отмечался у 49 %.

Кроме того, гораздо чаще (27,91 %) в анамнезе больных СЛ вульвы имел место рецидивирующий бактериальный вагиноз (БВ), в то время как у женщин из группы контроля он имелся в анамнезе лишь в 6,67 % случаев (рис. 4).



Рис. 4. Категориальный показатель «Рецидивирующий БВ в анамнезе» в группе больных СЛ вульвы (n = 344) и женщин из группы контроля (n = 60)

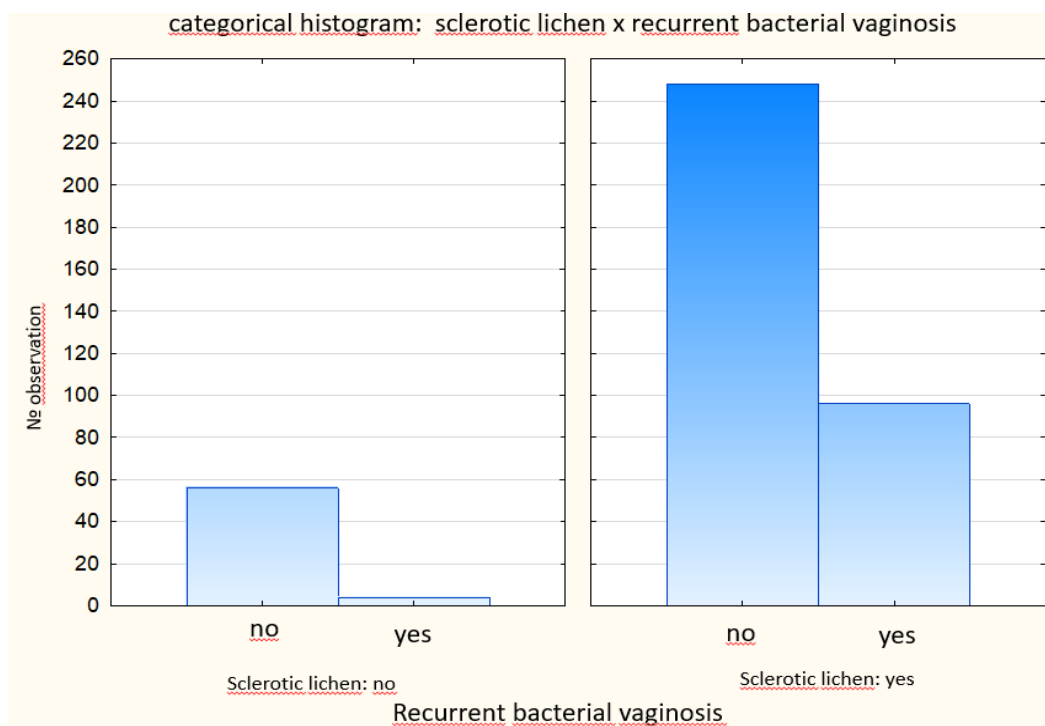


Fig. 4. The categorical indicator "Recurrent BV in the anamnesis" in the group of patients with vulvar LS (n = 344) and women from the control group (n = 60)

С другой стороны, в группе здоровых исследуемых 26,67 % человек имели в анамнезе инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), в то время

как в группе больных СЛ вульвы этот анамнестический показатель отмечался значительно реже (в 11,92 % случаях) (рис. 5).

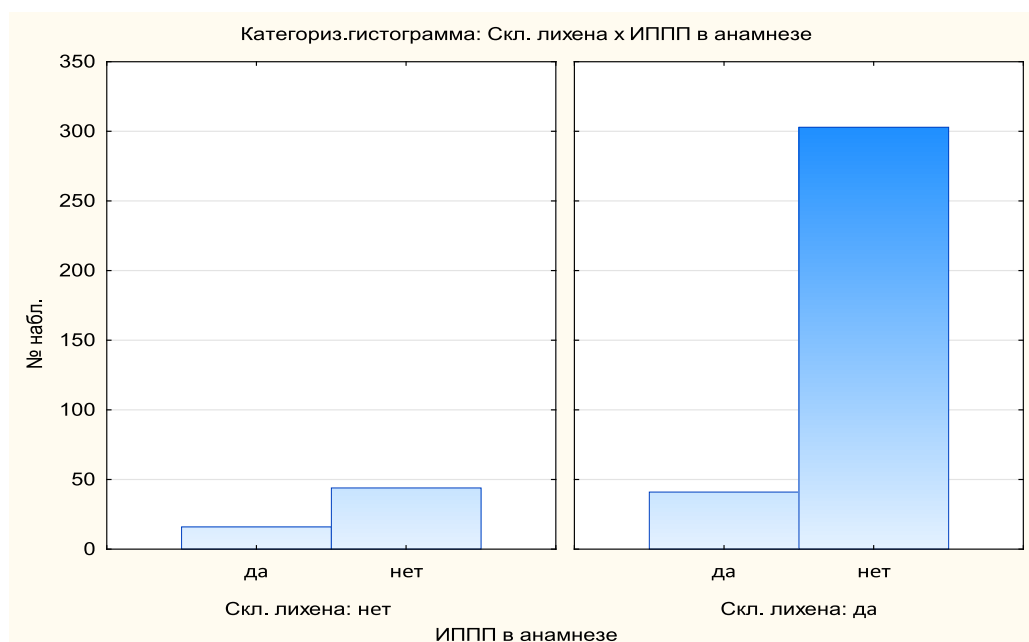


Рис. 5. Категориальный показатель «ИППП в анамнезе» в группе больных СЛ вульвы (n = 344) и в группе контроля (n = 60)

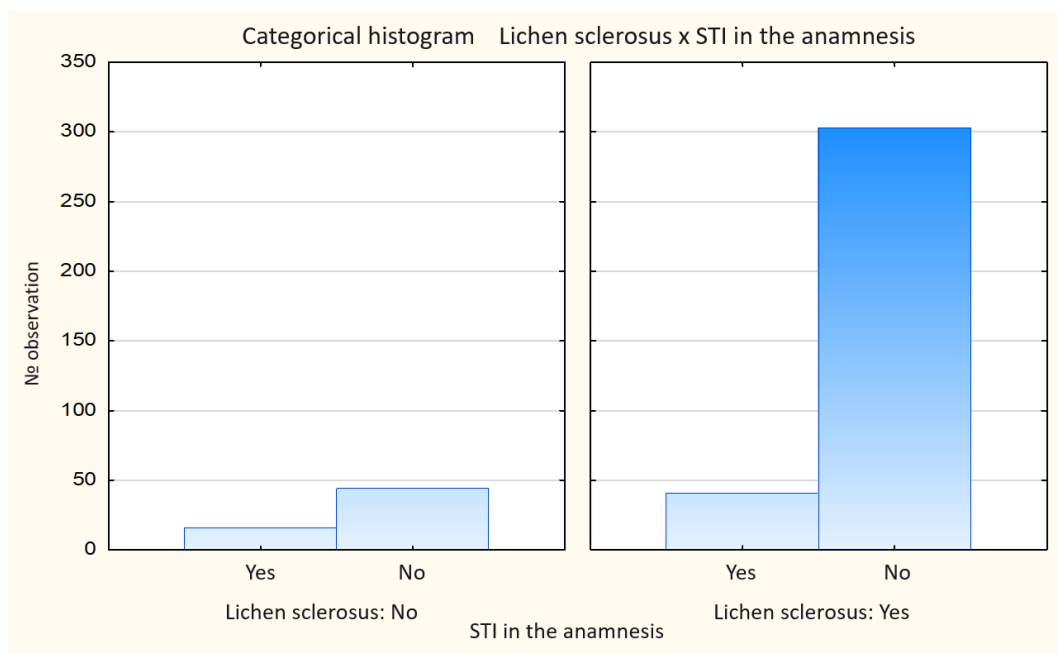


Fig. 5. Categorical indicator of “history of STIs” in the group of patients with vulvar LS (n = 344) and in the control group (n = 60)

Более того, в контрольной группе папилломавирусную инфекцию (ПВИ) в анамнезе имели 15 % женщин, в то время как в группе больных СЛ

вульвы этот анамнестический показатель был отмечен лишь у 4,65 % пациенток (абсолютные частоты представлены на рисунке 6).

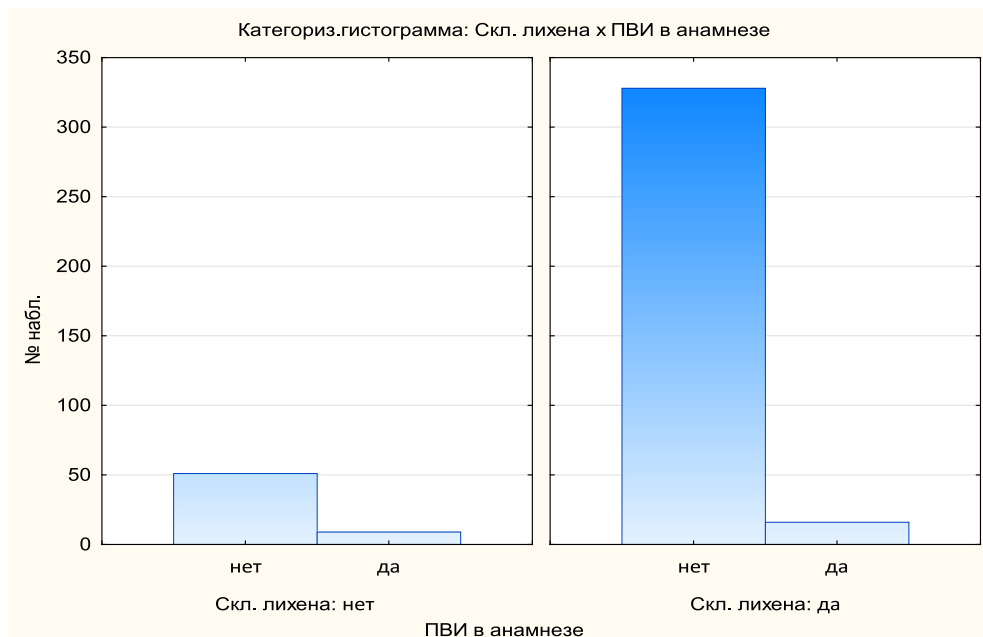


Рис. 6. Категориальный показатель «ПВИ в анамнезе» в группе больных СЛ вульвы (n = 344) и в группе условно-здоровых женщин (n = 60)

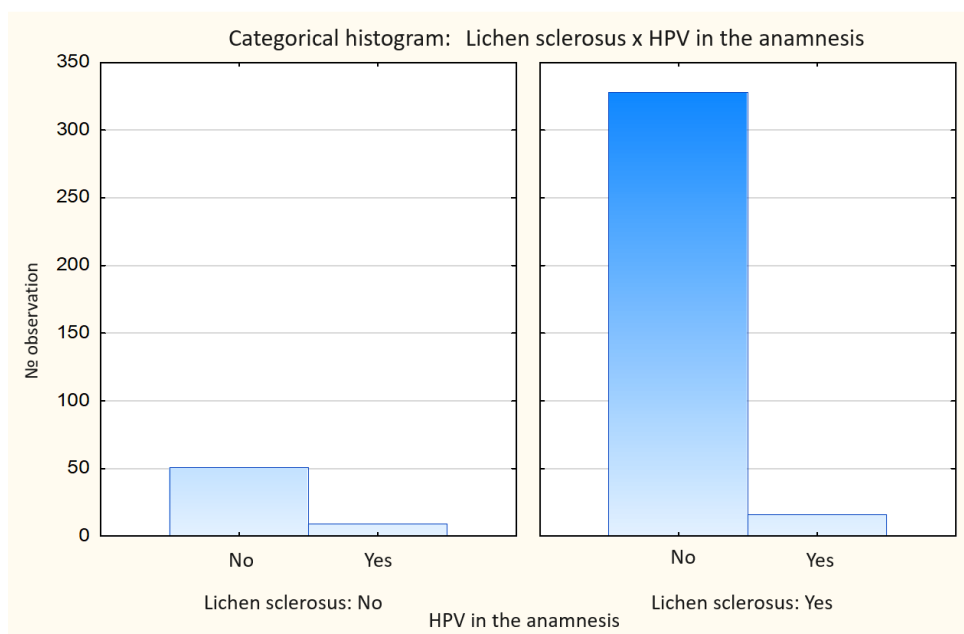


Fig. 6. The categorical indicator of "PVI in anamnesis" in the group of patients with vulvar LS (n = 344) and in the group of conditionally healthy women (n = 60)

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) в анамнезе условно-здоровых женщин был установлен только у 3,33 % женщин, в то время как в группе больных

СЛ вульвы данный диагноз был отмечен у 20,35 % исследуемых (рис. 7).

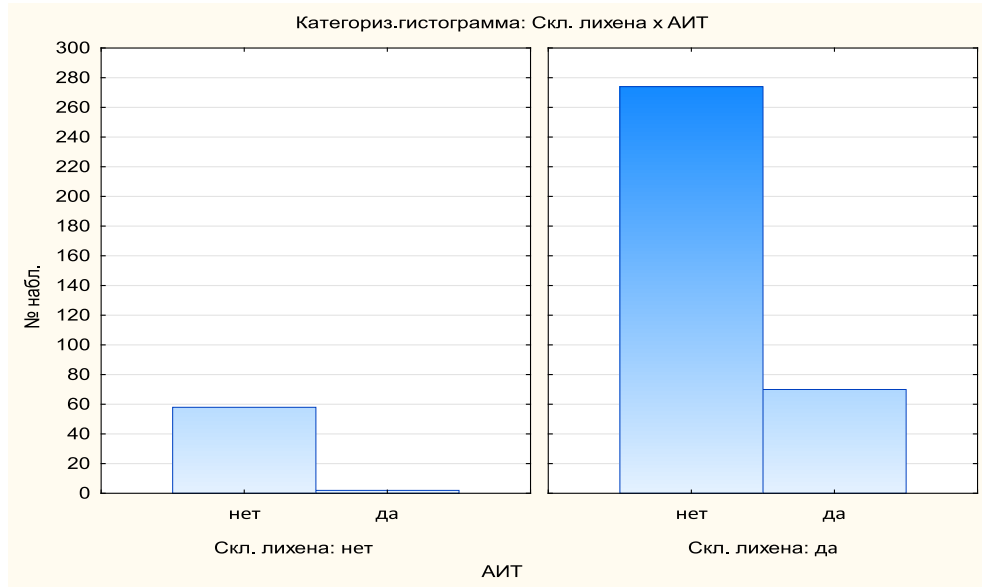


Рис. 7. Категориальный показатель «Аутоиммунный тиреоидит (АИТ)» в группе больных СЛ вульвы (n = 344) и в группе условно-здоровых женщин (n = 60)

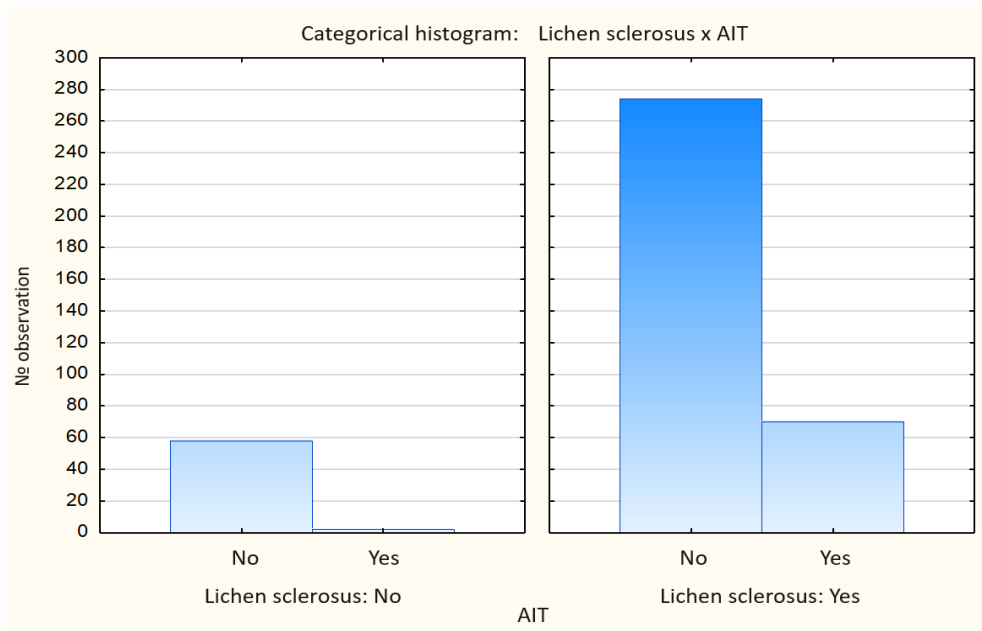


Fig. 7. The categorical indicator "Autoimmune thyroiditis (AIT)" in the group of patients with vulvar LS (n = 344) and in the group of conditionally healthy women (n = 60)

Ожирение II степени в контрольной группе имело место также лишь у 3,33 % исследуемых, а в группе больных СЛ вульвы II степень ожире-

ния установлена в 20,06 % случаях (абсолютные частоты представлены на рисунке 8).



Рис. 8. Категориальный показатель «Ожирение II ст.» в группе больных СЛ вульвы (n = 344) и в группе условно-здоровых женщин (n = 60)

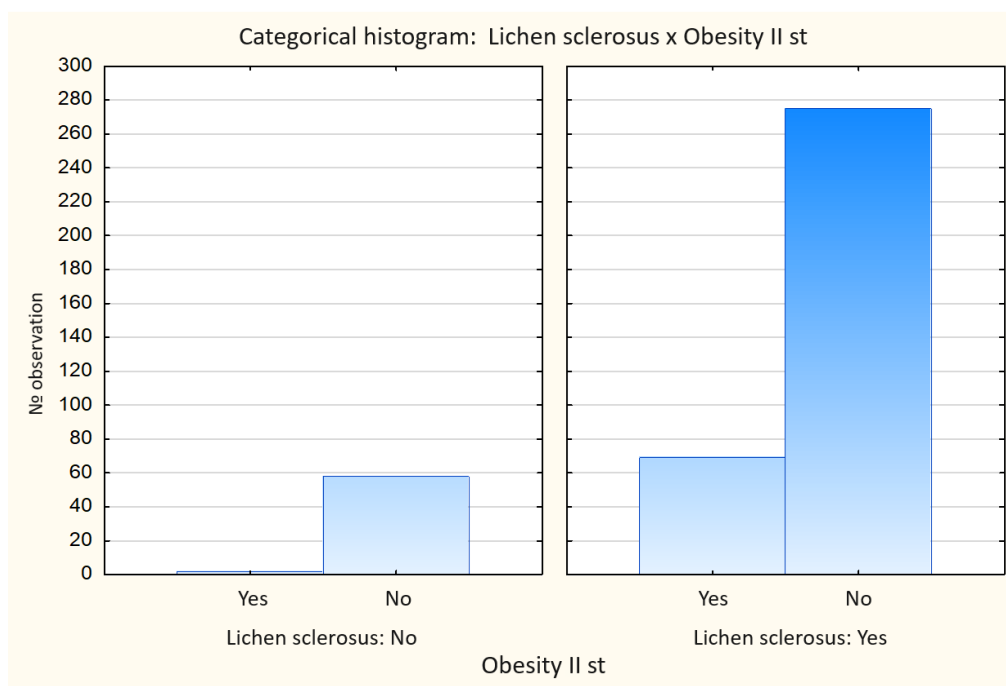


Fig. 8. Categorical indicator "Obesity of the II st." in the group of patients with vulvar LS (n = 344) and in the group of conditionally healthy women (n = 60)

Проведенный сравнительный корреляционный анализ данных соматического, акушерско-гинекологического и инфекционного анамнеза больных СЛ вульвы и женщин из группы контроля (без СЛ и других заболеваний вульвы) выявил следующие статистически значимые ($p < 0,05$) факторы риска развития СЛ вульвы (R): наличие фиброзно-кистозной мастопатии ($-0,29$); позднее менархе (15 лет и старше) ($-0,28$); наступление менопаузы ($-0,25$); рецидивирующие вульво-вагинальные инфекции ($-0,18$); рецидивирующий бактериальный вагиноз ($-0,18$); аутоиммунный тиреоидит ($-0,16$) и ожирение II степени ($-0,16$). В то же время, нельзя не отметить, что большая часть больных СЛ вульвы на момент исследования находилась уже в постменопаузальном периоде (средний возраст 48,1 год), при том, что заболевание у большинства из них возникло задолго до наступления менопаузы. Последнее ставит под сомнение возможность рассматривать наступление менопаузы в качестве значимого фактора риска СЛ вульвы. С другой стороны, несомненно, наступление менопаузы и связанная с ней гипоэстрогения способны усугубить атрофические процессы при СЛ вульвы.

Что же касается довольно частой выявляемости у больных СЛ вульвы фиброзно-кистозной мастопатии, то такую частоту можно было бы объяснить исходно высокой распространенностью данного заболевания среди женского населения (от 30 до 60 %) [28, 29]. Однако, нельзя игнорировать тот факт, что в группе условно-здоровых женщин в 88 % случаев ФКМ отсутствовала. Кроме того, в отечественном исследовании 2020 года также указана ассоциация СЛ вульвы с ФКМ, правда, в меньшем проценте случаев (28,57 %) [13]. В то же время, продолжают научные дискуссии о возможной связи СЛ вульвы с раком молочной железы: одни авторы указывают на подобную взаимосвязь, в то время как другие эту связь не подтверждают [30]. Возможно, патогенетическую связь этих двух заболеваний еще предстоит выяснить в будущих научных изысканиях.

Интересно, что проведенный статистический анализ не выявил негативного влияния СЛ вульвы на фертильность женщин, а количество родов и аборт в анамнезе у больных СЛ вульвы оказалось даже статистически значимо больше, чем в контрольной группе, что косвенно указывает на возможную травматизацию вульвы, которая либо послужила триггером в возникновении СЛ вульвы, либо возникла в результате уже имеющегося заболевания к моменту родов или аборта.

Низкая встречаемость в анамнезе больных СЛ вульвы ИППП и вирусных инфекций противоречит данным некоторых авторов, но согласуется с принятым на сегодняшний день мнением об отсутствии достоверного инфекционного агента в качестве триггера возникновения СЛ вульвы [10, 31, 32]. С другой стороны, полученные результаты указывают на наличие в анамнезе больных СЛ вульвы рецидивирующих вульво-вагинальных инфекций и рецидивирующего бактериального вагиноза (достоверно более часто, чем в группе условно-здоровых женщин). Последнее предполагает потенциальное влияние длительно существующих, рецидивирующих дисбиотических и воспалительных процессов в вульво-вагинальной области в качестве возможного триггера СЛ вульвы. В то же время, подобные состояния нередко сопутствуют уже имеющемуся СЛ, и могут быть следствием развившегося на фоне СЛ вульвы локального иммунного дисбаланса.

Более частая (в 6 раз) встречаемость ожирения II степени и аутоиммунного тиреоидита у больных СЛ вульвы в сравнении с женщинами без СЛ вульвы также согласовывается с данными мировой литературы о возможном вкладе метаболических нарушений в возникновение и прогрессирование СЛ вульвы, а также о его взаимосвязи с другими аутоиммунными заболеваниями [9–12, 33–35].

Выводы

Полученные данные о влиянии ожирения и аутоиммунного тиреоидита на риск развития СЛ вульвы согласуются с результатами мировых иссле-

дований последний лет и подтверждают связь заболевания с аутоиммунными и метаболическими нарушениями. Рецидивирующие вульво-вагинальные инфекции и дисбиотические процессы во влагалище могут быть как причиной возникновения, а так и следствием СЛ вульвы. Данные о влиянии ФКМ на риск развития СЛ вульвы остаются дискуссионными и требуют дополнительных исследований. Позднее менархе, большое количество абортов и родов, а также наступление менопаузы допустимо рассматривать в качестве возможных триггеров СЛ вульвы у пациенток с имеющейся генетической предрасположенностью к заболеванию.

References/ Библиографический список

1. Clinical recommendations (treatment protocol) "Lichen sclerotic and atrophic." 2020. (In Russian) URL: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii> (Access date: 11/15/2021). [Клинические рекомендации (протокол лечения) «Лишай склеротический и атрофический»]. 2020: URL: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii> (дата обращения: 15.11.2021).
2. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, Bunker CB, Kumar A, Brackenbury F, Mohd Mustapa MF, Exton LS. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):839–853. doi: 10.1111/bjd.16241
3. Van der Meijden WI, Boffa MJ, Ter Harmsel B, Kirtschig G, Lewis F, Moyal-Barracco M, Tiplica GS, Sherrard J. 2021 European guideline for the management of vulval conditions. *J. Eur. Acad. Dermatol Venereol*. 2022; 36(7): 952–972. DOI: 10.1111/jdv.18102
4. Chamli A, Souissi A. Lichen Sclerosus. [Updated 2022 Aug 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538246/>
5. Simpson RC, Cooper SM, Kirtschig G, Larsen S, Lawton S, McPhee M, Murphy R, Nunns D, Rees S, Tarpey M, Thomas KS; Lichen Sclerosus Priority Setting Partnership Steering Group. Future research priorities for lichen sclerosus — results of a James Lind Alliance Priority Setting Partnership. *Br J Dermatol*. 2019;180(5):1236–1237. doi: 10.1111/bjd.17447
6. Singh N, Ghatage P. Etiology, Clinical Features, and Diagnosis of Vulvar Lichen Sclerosus: A Scoping Review. *Obstet Gynecol Int*. 2020; 2021:7480754. doi: 10.1155/2020/7480754
7. Bieber AK, Steuer AB, Melnick LE, Wong PW, Pomeranz MK. Autoimmune and dermatologic conditions associated with lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(1):228–229. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.011
8. Torres A, Zaborek-Łyczba M, Łyczba J, Mertowska P, Mertowski S, Grywalska E. The Importance of Immunological Disorders in the Pathogenesis of Lichen Sclerosus in Pediatric Patients: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14212. doi: 10.3390/ijms232214212
9. Virgili A, Borghi A, Cazzaniga S, Di Landro A, Naldi L, Minghetti S, Verrone A, Stroppiana E, Caproni M, Nasca MR, D'Antuono A, Papini M, Di Lernia V, Corazza M; GLS Italian Study Group. New insights into potential risk factors and associations in genital lichen sclerosus: Data from a multicentre Italian study on 729 consecutive cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):699–704. doi: 10.1111/jdv.13867
10. Porsokhonova DF, Rakhmatullaeva SN, Yakubovich AI, Novoselov VS, Novoselov AV, Kaptil'nyy VA, Sosnova EA. Risk factors of dystrophic diseases of vulvae: clinical-epidemiological research. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2017; 4(3): 154–158. doi: 10.18821/2313–8726–2017–4–3–154–158. (In Russian). [Порсохонова Д.Ф., Рахматуллаева С.Н., Якубович А.И., Новосёлов В.С., Новосёлов А.В., Капильный В.А., Соснова Е.А. Факторы риска дистрофических заболеваний вульвы — клинико-эпидемиологическое исследование // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017. Т. 4. № 3. С. 154–158]
11. Ranum A, Pearson DR. The impact of genital lichen sclerosus and lichen planus on quality of life: a review. *Int J Womens Dermatol*. 2022;8(3):42. doi: 10.1097/JW9.0000000000000042
12. Luu Y, Cheng AL, Reisz C. Elevated body mass index, statin use, and cholecystectomy are associated with vulvar lichen sclerosus: A retrospective, case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(6):1376–1378. doi: 10.1016/j.jaad.2023.01.023
13. Kolesnikova EV, Zharov AV, Todorov SS, Penzhoyan GA, Mingaleva N.V. Morphological features of various variants of the course of scleroatrophic lichen of the vulva. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):17–38. doi: 10.22363/2313–0245–2023–27–1–17–38. (In Russian). [Колесникова Е.В., Жаров А.В., Тодоров С.С., Пенжоян Г.А., Мингалева Н.В. Морфологические особенности различных вариантов течения склеротического лишая вульвы // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 1. С. 17–38.]
14. Chan S, Watchorn RE, Muneer A, Bunker CB. Lichen sclerosus following genital piercing. *Int J STD AIDS*. 2022; 33(5): 522–524. doi:10.1177/09564624221079068
15. Kirby L, Gran S, Orekoya F, Owen C, Simpson R. Is urinary incontinence associated with vulvar lichen sclerosus in women? A cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2021;185(5): 1063–1065. DOI: 10.1111/bjd.20583
16. Khryanin AA, Sokolovskaya AV, Bocharova VK. Lichen sclerosus: modern ideas and hypotheses. *Gynecology*. 2022;24(3):212–218. doi: 10.26442/20795696.2022.3.201694. (In Russian). [Хрянин А.А., Соколовская А.В., Бочарова В.К. Склероатрофический лишай: современные представления и гипотезы // Гинекология. 2022. Т. 24. № 3. С. 212–218.]
17. Dzhangishieva AK, Uvarova EV, Batyrova ZK. Vulvar lichen sclerosus: a modern view on clinical manifestations, diagnosis and treatment methods (analytical review). *Reproductive health of children and adolescents*. 2018; 3:34–50. doi: 10.24411/1816–2134–2018–13003. (In Russian). [Джангишиева А.К., Уварова Е.В., Батырова З.К. Склерозирующий лишай вульвы: современный взгляд на клинические проявления, диагностику и методы лечения (аналитический обзор) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018. Т. 3. С. 34–50]

18. Cong Q, Guo X, Zhang S, Wang J, Zhu Y, Wang L, Lu G, Zhang Y, Fu W, Zhou L, Wang S, Liu C, Song J, Yang C, Luo C, Ni T, Sui L, Huang H, Li J. HCV poly U/UC sequence-induced inflammation leads to metabolic disorders in vulvar lichen sclerosis. *Life Sci Alliance*. 2021; 4(8): e202000906. doi: 10.26508/lsa.202000906
19. Semenchak Yu A., Snarskaya E S. Lichen sclerosis. *Doctor*. 2018; 8: 26–34. [Семенчук Ю.А., Снарская Е.С. Склероатрофический лишай // Врач. 2018. Т. 8. С. 26–34.] doi <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-07>. (In Russian).
20. Bing-Bo Y, Hui Z, Xiao-Yu Z, Jian-Wen L, Jiang H, Chen S, Wen-Hao X, Gao-Xing Z, Jun T. Mitochondrial dysfunction-mediated decline in angiogenic capacity of endothelial progenitor cells is associated with capillary rarefaction in patients with hypertension via downregulation of CXCR4/JAK2/SIRT5 signaling. *E Bio Medicine*. 2019; 42: 64–75. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.03.031
21. Orszulak D, Dulaska A, Niziński K, Skowronek K, Bodziony J, Stojko R, Drosdzol-Cop A. Pediatric Vulvar Lichen Sclerosis-A Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13):7153. doi: 10.3390/ijerph18137153
22. Kirtschig G. Lichen Sclerosis-Presentation, Diagnosis and Management. *Dtsch Arztebl Int*. 2016; 113 (19): 337–343. DOI:10.3238/arztebl.2016.0337
23. Nemer KM, Anadkat MJ. Postirradiation Lichen Sclerosis et Atrophicus. *JAMA Dermatol*. 2017;153(10):1067–1069. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0823
24. Mühl S, Ehrchen J, Metzke D. Blistering and Skin Fragility Due to Imatinib Therapy: Loss of Laminin and Collagen IV as a Possible Cause of Cutaneous Basement Membrane Instability. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(5):371–374. doi: 10.1097/DAD.0000000000001063
25. Seyed Jafari SM, Feldmeyer L, Hunger RE. Development of Extragenital Lichen Sclerosis in Malignant Melanoma Patients Treated With Ipilimumab in Combination With Nivolumab. *Front Oncol*. 2020;10:573527. doi: 10.3389/fonc.2020.573527
26. Miraglia E, Soda G, Giustini S. Genital lichen sclerosis after nivolumab. *Dermatol Online J*. 2020; 26:13030. doi: 10.5070/D32611047516
27. Alharbi A, Khoirani A, Noor A, Alghamdi W, Alotaibi A, Alnuhait M, Haseeb A. Risk of Lichen Sclerosis and Lichen Planus in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20(1):580. doi: 10.3390/ijerph20010580
28. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(33–34):565–574. doi: 10.3238/arztebl.2019.0565
29. Malherbe K, Khan M, Fatima S. Fibrocystic Breast Disease. Text: electronic: StatPearls [Internet]. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551609/> (Date of access: 06/05/2023)
30. Moreno-Vílchez C, Llobera-Ris C, Torrecilla-Vall-Llossera C, Notario J, Figueras-Nart I. Lichen sclerosis and its association with cancer: a retrospective cohort study. *Int J Dermatol*. 2023;62(2): 84–85. doi: 10.1111/ijd.16218
31. Shim TN, Harwood CA, Marsh SG, Gotch FM, Quint W, de Koning MN, Francis N, Jameson C, Freeman A, Minhas S, Dinneen M, Muneer A, Bunker CB. Immunogenetics and human papillomavirus (HPV) in male genital lichen sclerosis (MGLSc). *Int J STD AIDS*. 2020;31(14):1334–1339. doi: 10.1177/0956462420949395
32. De Luca DA, Papara C, Vorobyev A, Staiger H, Bieber K, Thaçi D, Ludwig RJ. Lichen sclerosis: The 2023 update. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1106318. doi: 10.3389/fmed.2023.1106318
33. Fan R, Leasure AC, Maisha FI, Cohen JM, Little AJ. Thyroid disorders associated with lichen sclerosis: a case-control study in the all of us research program. *Br J Dermatol*. 2022; 187:797–799. doi: 10.1111/bjd.21702
34. Tran DA, Tan X, Macri CJ, Goldstein AT, Fu SW. Lichen Sclerosis: An Autoimmunopathogenic and Genomic Enigma with Emerging Genetic and Immune Targets. *Int. J. Biol. Sci*. 2019;15:1429–1439. doi: 10.7150/ijbs.34613
35. Borisova AV, Klimova OI, Valentinova NN. Scleroatrophic lichen of the vulva: modern approaches to diagnosis and treatment. *Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Education*. 2023;11(S): 109–114. doi: 10.33029/2303–9698–2023–11-suppl-109–114. (In Russian). [Борисова А.В., Климова О.И., Валентинова Н.Н. Склероатрофический лишай вульвы: современные подходы к диагностике и лечению // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2023. Т. 11. № S. С. 109–114.]

Ответственный за переписку: Колесникова Екатерина Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Российская Федерация, 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2. E-mail: jokagyno@rambler.ru

Осипова Л.К. ORCID 0009–0003–0257–6732

Колесникова Е.В. SPIN 3707–3561; ORCID 0000–0002–6537–2572

Жаров А.В. SPIN 5292–3261; ORCID 0000–0002–5460–5959

Пенжоян М.А. SPIN 7650–9069; ORCID 0000–0003–0371–5629

Corresponding author: Kolesnikova Ekaterina Viktorovna — PhD, MD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the FPC and Teaching Staff of the FGBOU VO KubSMU of the Ministry of Health of Russia, Russian Federation, 350012, Krasnodar, Krasnykh Partizan str. 6/2. E-mail: jokagyno@rambler.ru

Osipova L.K. ORCID 0009–0003–0257–6732

Kolesnikova E.V. SPIN 3707–3561; ORCID 0000–0002–6537–2572

Zharov A.V. SPIN 5292–3261; ORCID 0000–0002–5460–5959

Penjoyan M.A. SPIN7650–9069; ORCID 0000–0003–0371–5629



ФИЗИОЛОГИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ PHYSIOLOGY. EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-104-113

EDN: UNHBRQ


ORIGINAL RESEARCH

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Combination of neuromuscular block monitoring and hand grip strength assessment for patients undergoing emergency abdominal surgery

Neelam Dhunputh  , Marina Petrova , Victor Moroz ,
Andrey Butrov , Marat Magomedov 

RUDN University, Moscow, Russian Federation

 dhunputhneelam@gmail.com

Abstract. Relevance. The hand grip strength measurement together with neuromuscular block monitoring played an important role during surgery. They both helped in losing less time during surgery and also facilitate the task of the surgeon. The aim of this study was to reduce time on intubation, facilitate the task of the surgeon and to limit post-surgical pain. In rehabilitation, hand grip strength helps in determining further recuperation measures after a surgery. There are three fundamental principles for anesthesiologist to ensure that the patient after combined endotracheal anesthesia can be extubated, the first one is to ask the patient to move his head forward, the second one is to ask the patient whether the intubation tube is disturbing him in his mouth and the third most important one is to make the patient hold his wrist very firmly. **Materials and Methods.** Monitoring of muscle relaxant on induction, intra and post-surgery is carried out using a TOF Watch SX in coordination with handgrip strength measurement on 46 patients aged from 18 to 60 years of BMI of 18–30 kg/m² 15min before endotracheal intubation and 15min, 45min and 210min post extubation by using a dynamometer “MEGEON 34090” to help us understand whether after extubation muscle strength changes and to what extent. Also, pre-anesthesiology protocol, combined endotracheal protocol, Microsoft excel advanced, monitoring of hemodynamics, ECG, PEEP, PCO₂, PO₂, respiratory volume using Drager Fabius. **Results and Discussion.** The results showed that to reach deep muscle relaxation both atracurium benzilate (FKP Kursk Biofabric company, Kursk, Russia) at TOF 0 took 258.5 ± 83.5 secs and Cisatracurium benzilate (ZAO Obninsk Chemical pharmaceutical company, Obninsk, Russia) at TOF0– 252.4 ± 100.1 secs in emergency patients and basically hand grip strength also was lesser as compared to planned cholecystectomy patients. **Conclusion.** Rehabilitation was necessary for patients undergoing massive abdominal

© Dhunputh N., Petrova M.V., Moroz V.V., Butrov A.V., Magomedov M.A., 2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

emergency surgeries underlying the fact that on a pain scale 10/10 post surgery, further treatments should be implemented to reduce pain, reduce residual neuromuscular block and muscle weakness after extubation at TOF 90–95 %.

Keywords: hand grip strength, neuromuscular block, atracurium benzilate, cisatracurium benzilate, rehabilitation, emergency abdominal surgery

Funding. The Research work was funded by RUDN University.

Author contributions. Dhunputh N. — research concept, data collection; Dhunputh N. — Analysis of data obtained; Petrova M, Butrov A. — entry of the data obtained, Analysis of data obtained; Dhunputh N, Moroz V., Magomedov M — text writing. Each author contributed personally to the interpretation of the data and writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. Sincere thanks to all participants and technical staff for their support.

Ethics approval. The study was approved by the ethics commission of the RUDN University.

Consent for publication. Written voluntary consent was obtained from the patients for the investigation and publication of relevant medical information according to WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013.

Received 06.08.2023. Accepted 07.11.2023.

For citation: Dhunputh N, Petrova MV, Moroz VV, Butrov AV, Magomedov MA. Combination of neuromuscular block monitoring and hand grip strength assessment for patients undergoing emergency abdominal surgery. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(1):104–113. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–104–113

Introduction

The A pilot study was carried out in the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov of the Moscow Healthcare Department”; (City Clinical Hospital No.64 of Moscow Department of Healthcare), Russia where 40 patients were assessed for their hand grip resistance 15minutes before surgery, 15, 45 and 210 minutes after extubation by using a dynamometer. Also, the level of muscle relaxation was being measured pre, intra and post operation using a TOF Watch Sx. The patients were divided into two groups Group I was patients undergoing laparoscopic cholecystectomy (control group) and Group II patients were emergency abdominal surgery patients notably: (ventral hernia resection, appendectomy, gastrectomy, ileostomy) considered as the investigation group. The TOF Watch

Sx stimulates the ulnar nerve to provide a twitch of the forefinger giving results such as TOF 0 meaning complete muscle relaxation, 25 % (deep muscle relaxation) stating that the effect of muscle relaxant is slowly fading, 75 % is average muscle relaxation and 90 %-100 % which is the time of recovery from neuromuscular block NMB. Many underlying factors affect hand grip and muscle strength notably: the BMI, the circumference of the waist size, the weight, the height, the skin rigidity, the sex, the age of the patient [1], the mental status underlying medical conditions such as diabetes, COPD, malnutrition, cancer survivors following chemotherapy after abdominal surgery [2–4]. The Megeon dynamometer is an easy and fast way and cost-effective to help understand muscle weakness after abdominal surgery and help to reassess the patient’s proper rehabilitation in PACU post anesthesiological care unit [5].

Materials and methods

The study was conducted on 46 patients both male and female with body mass index $18 < \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ aged from eighteen to sixty years old who verbally gave their consent and

signed an approval protocol for TOF watch Sx Organon (Dublin Ireland Serial no.14-2007058) and handgrip measurements using a MEGEON 34090 dynamometer made in China (Fig. 1).



Fig. 1. Megeon 34090 wrist Dynamometer measuring the hand grip strength of an 18-year-old female patient 30 minutes after laparoscopic appendectomy

Monitoring of other parameters blood pressure, pulse, body temperature and ($\text{MAK} \geq 1,0$) inhalational anesthetics using Drager Fabius. While using the dynamometer to test for muscle weakness, the patients should be fully conscious before administering 30 mkg/ml phentanyl, 150mg propofol and muscle relaxant whether 0.4mg/kg atracurium benzilate (FKP Kursk Biofabric company, Kursk, Russia) or 0.15 mg/kg cisatracurium benzilate (ZAO Obninsk Chemical pharmaceutical company, Obninsk, Russia) depending on the choice of the anesthesiologist for

laparoscopic cholecystectomy and emergency abdominal surgery patients.

Inclusion Criteria: age limit from 18 to 60 years old adult male or female, the severity of the condition – ASA classification (American Society of Anesthesiologists) ASA Class I–IV, patients with body mass index $18 < \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$, patients who have agreed to participate in the study, have read the patient information sheet and signed the informed consent of the patient and are willing to cooperate in the course of the study, patients who are scheduled to undergo surgery using

total intravenous anesthesia or combined endotracheal anesthesia (propofol, fentanyl, midazolam, etc.) with an estimated duration of surgery 30–120minutes.

Exclusion criteria

Any patients with rheumatoid arthritis, open wounds of the hand, upper limb surgery, patients who have contraindications to the use of the TOF Watch device (including Pacemaker, etc.), patients who are allergic to any one of the two muscle relaxants used.

Statistical analysis

Data that was normally distributed were represented as mean \pm SD. Student t-test was used to determine the level of statistical significance. Differences were considered statistically significant when $p < 0.05$.

Results and discussion

The combination of the TOF watch sx and handgrip is an asset to evaluate the pre and post physiological status of the patient and implement further rehabilitation measures for the quick recovery of the patients after surgery. The aging process is natural but we can practice some daily handgrip exercises to avoid it. Further research proved that hand grip strength benefits cognitive health, physical health and overall holistic health. Healthy hands and maintaining good hand grip strength Hand grip strength is related to the

improvement of life, to increased longevity, to greater independence and to lower one's blood pressure. There is a high association between robust grip strength and healthy hands, which are two important biological components that influence aging. This is also true for increased muscle mass and bone mass. To put it another way, older persons with better grips are more likely to have larger muscles and stronger bones which promote greater mobility. Additionally, there are fewer bone fractures, falls and bone diseases because of this.

Furthermore, induced paralysis by neuromuscular blocking medications ensures ideal airway management circumstances and enhances surgical filed quality. Deep neuromuscular blockade had also been shown to lessen post operative pain in several surgical scenarios. International standards now strongly advise against general anaesthesia without neuromuscular block monitoring. To prevent postoperative residual curare, maintain ideal surgical circumstances and reduce postoperative morbidity and length of stay, these factors must be taken into consideration.

Hand grip strength is slowly at 25 % restored within 15min after extubation for both abdominal surgeries using the muscle relaxants (whether atracurium and cisatracurium benzilate) then gradually at 70 % after 45 min and at 90 % 210 min respectively for mainly patients who underwent planned laparoscopic cholecystectomy (Table 1).

Table 1

The dynamometer results before intubation and after extubation for planned and emergency abdominal surgeries (kg)

Dynamometer	15 min before intubation	15 min after extubation	45 min after extubation	210 min after extubation
Atracurium Benzilate Planned Cholecystectomy	36.3 \pm 14.6	17.1 \pm 8.2	22.6 \pm 8.5	31.5 \pm 10.9
Atracurium Benzilate Emergency Abdominal Surgery	33.4 \pm 11.5	16.8 \pm 6.6	20.2 \pm 7.6	23.5 \pm 7.2
Cisatracurium Benzilate Planned Cholecystectomy	27.8 \pm 9.8	15.9 \pm 11.5	17.7 \pm 11.6	21.4 \pm 11.1
Cisatracurium Benzilate Emergency Abdominal Surgery	32.5 \pm 10.4	23.6 \pm 8.2	27.2 \pm 9	29.8 \pm 8

Note: For emergency abdominal surgery with both atracurium benzilate and cisatracurium benzilate it takes a longer period for hand grip strength to be restored as 15min before intubation and hand grip strength for planned cholecystectomy is mostly rapidly restored ANOVA (average, standard deviation).

For patients who underwent emergency abdominal surgery not only there was a delay in TOF to reach zero but also in the duration after intubation with both atracurium benzilate and cisatracurium benzilate (Table 2). Also, there is a difference for P-value of 0.0286 between planned laparoscopic cholecystectomy

and emergency abdominal surgery using atracurium benzilate and P-value of -0.09187 using cisatracurium benzilate which denoted that a brief period of recovery more than 24 hours is needed for the emergency patients to regain their original hand grip strength as initially before surgery.

Table 2

TOF results for planned (control group I) and emergency (group II) surgeries (kg)

Types of surgeries	Group I		Group II	
	Atracurium Benzilate 0.4mg/kg N=10	Cisatracurium Benzilate 0.15mg/kg N=11	Atracurium Benzilate 0.4mg/kg N=12	Cisatracurium Benzilate 0.15mg/kg N=13
TOF 0	158.6 ± 43.9	179.4 ± 38	258.5 ± 83.5	252.4 ± 100.1
TOF 25%	46.7 ± 7	62.6 ± 12	48.3 ± 10.6	55.1 ± 15.1
TOF 75%	63 ± 10.7	72.2 ± 10.5	67.1 ± 16.5	74.3 ± 14.8
TOF 90%	75 ± 8.6	86.4 ± 14.4	78.5 ± 17.1	89.3 ± 15.4

Note: For Group II at TOF 0 and 75% for the atracurium benzilate and cisatracurium benzilate is higher as compared to group I. Also, an additional minimal dose of 0.1–0.2mg/kg of atracurium should be given to reach complete muscle relaxation at 90seconds – TOF0 and same applied for cisatracurium benzilate. TOF – train-of-four.

4 patients were excluded for handgrip measurement (Table 1) for atracurium benzilate and 3 patients under cisatracurium benzilate in emergency surgery because they were transported under mechanical ventilation from surgical department to intensive care unit. It was discovered that planned laparoscopic surgery patients recovered within 24–36 hours and their hand grip strength came back to normal as before surgery and they could be easily discharged from hospital as compared to the patients undergoing emergency abdominal surgery whereby it took more than 36 hours for their hand grip strength to be restored. Relatively, it was sought that on a pain scale the emergency surgery patients were mostly after operation in a very painful state remarkably on an eight-to-ten-unit scale and their recovery period also was within five days to a week time. Thus, their rehabilitation period and their period of stay in hospital was longer as compared to planned laparoscopic cholecystectomy (control group) patients. Controversially, though the TOF Watch Sx was showing complete recovery from muscle relaxant at a ratio of 0.9 after extubation, muscle weakness was still present because the dynamometer was displaying a smaller value at 25% even though the patients were

able to lift their head forward as a principle of recovery from muscle relaxant and anaesthetics denoting the fact that further care should be provided in PACU (post anaesthesiological care unit) to the patients. Proper nutrition, rehabilitation and antipain treatment at some point should be provided to the patients so that they reach their original hand grip strength and in this way muscle weakness will be eliminated. A further dose of 0.1–0.2 mg/kg of atracurium benzilate instead of 0.4 mg/kg is estimated to be the optimal dose to reach complete muscle relaxation at TOF 0 would be better considered to facilitate intubation. A further investigation should be carried out using a dynamometer to determine the appropriate values together with the circadian time to understand how they vary before and after abdominal surgery.

With an incidence of 10–40%, residual neuromuscular block is still a serious postoperative consequence. To restore airway protection, a train-of-four (TOF) ratio recovery of greater than 0.9 is advised. Even after a sufficient recovery of the TOF ratio, post-operative respiratory dysfunction is still a possibility. Some researchers have found that partial neuromuscular inhibition can result in partial

inspiratory airway collapse, even to a degree that does not produce stridor or oxygen desaturation. The recovery of motor function following surgery should therefore be objectively assessed [6].

Malnutrition is widely known to cause changes in muscle shape. After two weeks of hunger, muscle biopsy samples from morbidly obese patients, children with malnutrition 38, untreated anorexics and 37, and untreated anorexics and all exhibit myopathic alterations with selective type II fiber (anaerobic, glycolytic, fast twitch) atrophy. Malnutrition is another factor that causes Z band degeneration. Higher BMI, a clinical indicator of central obesity is linked to larger overall body mass and stronger grip strength, but higher waist circumference, which is a clinical indicator of peripheral obesity and is linked to weaker grip strength. The most metabolically active adipose tissue is abdominal fat which sheds light on probable mechanisms driving the interactions between fat and skeletal muscle. Additionally, it was supported that waist circumference measurements should be taken in clinical settings, particularly when BMI was below obese categories [7]. Even when TOF has returned to unity and even when there were no clinical symptoms of muscular weakness, a considerable loss in postoperative muscle strength can be identified using an objective forced dynamometer to test hand grip strength. A new metric for tracking post-operative muscle weakness may be the objective measurement of grip strength using a forced dynamometer. The postoperative PEFR is significantly impacted by the persistent muscle weakness supported by the authors Krishna Prasad et al. These findings indicate that female patients are more likely than male patients to still have paralysis after using muscle relaxants in our institution's standard clinical practice [8]. Muscle atrophy and weakening are linked to critical illness that results in mechanical ventilation and a lengthy stay in the intensive care unit; it is known that this weakness affects proximal limb muscles in addition to respiratory muscles [9]. The presence of sepsis, the development of multiple organ failure, hyperglycemia, the severity of the illness, aging, and prolonged immobilization are only a few of the

factors that contribute to muscular weakness in the intensive care unit [10].

Hand grip strength, a straightforward, noninvasive test that can be evaluated quickly and is highly connected with the Medical Research Council (MRC) scale score, the gold standard test for determining peripheral muscle weakness in ICU patients, represents muscular weakness [11–12]. Strong inverse relationship between hand grip strength and the length of mechanical ventilation was found, with hand grip strength significantly increasing from day 1 to day 5 of mechanical breathing. Cottreau et al. observed that hand grip strength strongly linked with extended weaning but did not correlate with extubation failure [13]. Hand grip strength has been reported to be influenced by a number of variables, including psychological state, physical activity, sickness severity, inflammation, and comorbidities, medicines, and anthropometric measurements. Using hand grip strength as a reliable indicator of weaning success is a straightforward test [14–15]. Numerous studies have shown that measuring the strength of the peripheral muscles in the hands coincides with the activity of the entire muscle group, including the diaphragm in patients under mechanical ventilation. Following mechanical respiration, Levine et al. discovered the diaphragm atrophy and becomes inactive within hours to days as a result of increased proteolysis, making weaning challenging [16–17]. People who passed away had lower hand grip values on day of mechanical ventilation than people who survived. This finding was corroborated by Ali et al. who noted a higher mortality risk in patients who developed ICU paralysis as measured by MRC and hand grip strength, as well as a significant relationship between hand grip strength and ICU stay duration [18]. They contend that hand grip strength is a reliable indicator of ICU mortality and a bad prognosis, and that it can be used to screen for and detect acquired ICU paralysis. This result differs from that reported by Cottreau et al., who reported that hand grip strength did not predict extubation failure and explained this by the existence of multiple factors involved in extubation failure, but on the other hand suggested that this point needs to be further investigated in a larger population

group [19]. Additionally, given that the majority of our patients had COPD, this may be attributable to the study groups. Acute respiratory failure, shock, coma, and drunkenness were among the groups that Cottreau et al. included. The ability of hand grip strength to predict both short- and long-term mortality and morbidity has been demonstrated in numerous clinical and epidemiological investigations. Impaired grip strength in patients is a sign of increased surgical problems, longer hospital stays, a higher rehospitalization rate, and a decline in physical condition. Loss of grip power means loss of independence, especially in older people. Further-more, epidemiological research has shown that in healthy adults, a weak grip increases the chance of functional limitations and disability as people age, as well as all-cause death [20]. Hand grip strength has also developed into a common indicator of nutritional status and is increasingly being used as an outcome variable in nutritional intervention studies because muscle function responds early to dietary deficiency according to Kristina Norman and colleagues.

Conclusion

The dynamometer MEGEON 34090 was a low-cost instrument, non-invasive, simple and fast way to test for hand grip strength before and after abdominal surgery. By principle in the anesthesiological department to grab tightly the hand of the anesthetist, to bend the head forward or to validate that the intubation tube is disturbing the patient on operation table are verification standards to ensure that the patient recovered from inhalational anesthetics and that there was no residual muscle relaxant in their body. Muscle weakness is still present at TOF 0.9 even after extubation proving that further care should be provided to the patients transferred to PACU. A strict monitoring of handgrip strength was required in this case with digital sensors was mostly plausible to determine the accuracy of the hand grip strength. Hand strength proved to be very minimal in intensive care unit on critically ill patients with sepsis, peritonitis, diabetes type 1, massive blood loss after surgery and hemorrhagic shock since there is a correlation between neuromuscular agents







modestly potentiating in critically ill neuromuscular dysfunction. The MEGEON dynamometer also helped in understanding the risks and complications related to undernourished or malnourished patients after surgery which is due to diminished muscle protein synthesis and in the same context a newly designed schema of nutritive feeding to critically ill patients should be implemented following their hourly or daily nutritional requirements. For instance, the inclusion of more protein, healthy carbohydrates, vitamin, fibers and minerals in their diet if they are deficient of one of these nutritional values could be helpful to boost their immunity after surgery. Rehabilitation is necessary for patients undergoing massive abdominal emergency surgeries underlying the fact that on a pain scale of 10/10 post surgery, further treatments should be implemented to reduce pain (e.g. non-invasive physio-therapy, heat therapy improved circulation and blood flow to a particular area hence increasing the temperature of the afflicted area even lightly could soothe discomfort and increase muscle flexibility), reduce residual neuromuscular block (e.g. the use of proserine to reverse atracurium and cisatracurium benzilate). Also, muscle weakness after extubation at TOF 90–95 % could be remedied by assessing the altered levels of electrolytes such as calcium, potassium, sodium and magnesium and compensating their lack in the patient's body.

References/ Библиографический список

1. Chandrasekaran B, Ghosh A, Prasad C, Krishnan K, Chandrashaarma B. Age and anthropometric traits predict handgrip strength in healthy normals. *J Hand Microsurg.* 2010;2(2):58–61. doi:10.1007/s12593-010-0015-6
2. Flood A, Chung A, Parker H, Kearns V, O'Sullivan TA. The use of hand grip strength as a predictor of nutrition status in hospital patients. *Clin Nutr.* 2014;33(1):106–114. doi: 10.1016/j.clnu.2013.03.003
3. Huang DD, Yu DY, Wang WB. Global leadership initiative in malnutrition (GLIM) criteria using hand-grip strength adequately predicts postoperative complications and long-term survival in patients underwent radical gastrectomy for gastric cancer. *Eur J Clin Nutr.* 2022;76(9):1323–1331. doi:10.1038/s41430-022-01109-2
4. Yin L, Lin X, Zhao Z, Li N, He X, Zhang M, Yang J, Guo Z, Li Z, Wang K, Weng M, Cong M, Li S, Li T, Ma H, Ba Y, Li W, Cui J, Liu J, Song C, Shi H, Xu H. Is hand grip strength a necessary supportive index in the phenotypic criteria of the GLIM-based

- diagnosis of malnutrition in patients with cancer? *Support Care Cancer*. 2021;29(7):4001–4013. doi:10.1007/s00520–020–05975-z
5. Luna-Heredia E, Martín-Peña G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr*. 2005;24(2):250–258. doi:10.1016/j.clnu.2004.10.007
 6. Broens SJL, Boon M, Martini CH, Niesters M, Velzen MV, Aarts LPHJ, Dahan A. Reversal of Partial Neuromuscular Block and the Ventilatory Response to Hypoxia: A Randomized Controlled Trial in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*. 2019;131(3):467–476. doi:10.1097/ALN.0000000000002711
 7. Keevil VL, Luben R, Dalzell N, Hayaat S, Sayer AA, Wareham NJ, Khaw KT. Cross-sectional associations between different measures of obesity and muscle strength in men and women in a British cohort study. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(1):3–11. doi:10.1007/s12603–014–0492–6
 8. Krishna Prasad CR, Pratyusha AC, Sharmila C, Durga P, Sowjanya K, Harika K. Dynamometer based hand grip strength as a clinical tool for objective assessment of post-operative residual muscle weakness. *Indian J Anaesth*. 2022;66(10):707–711. doi: 10.4103/ija.ija_442_22
 9. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*. 2015;19(1):274. Published 2015 Aug 5. doi:10.1186/s13054–015–0993–7
 10. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011 Oct;10(10):931–41. doi:10.1016/S1474–4422(11)70178–8.
 11. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, Jonghe BD, Ali NA, Sharshar T. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*. 2009;37(10 Suppl): S299–S308. doi:10.1097/CCM.0b013e3181b6ef67
 12. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med*. 2004;30(6):1117–1121. doi:10.1007/s00134–004–2174-z
 13. Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr*. 2011;30(2):135–142. doi: 10.1016/j.clnu.2010.09.010
 14. Stenholm S, Tiainen K, Rantanen T, Sainio P, Heliovaara M, Impivaara O, Koskinen S. Long-term determinants of muscle strength decline: prospective evidence from the 22-year mini-Finland follow-up survey. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(1):77–85. doi:10.1111/j.1532–5415.2011.03779.x
 15. Tzani G, Vasileiadis I, Zervakis D, Karatzanos E, Dimopoulos S, Pitsolis T, Tripodaki E, Gerovasili V, Routsis C, Nanas S. Maximum inspiratory pressure, a surrogate parameter for the assessment of ICU-acquired weakness. *BMC Anesthesiol*. 2011;11:14. Published 2011 Jun 26. doi:10.1186/1471–2253–11–14
 16. Samuel D, Rowe P. An investigation of the association between grip strength and hip and knee joint moments in older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54(2):357–360. doi: 10.1016/j.archger.2011.03.009
 17. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, Zhu J, Sachdeva R, Sonnad S, Kaiser LR, Rubinstein NA, Powers SK, Shrager JB. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1327–1335. doi:10.1056/NEJMoa070447
 18. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW, Almoosa K, Hejal R, Wolf KM, Lemeshow S, Jr AFC, Marsh CB; Consortium MCC. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):261–268. doi:10.1164/rccm.200712–1829OC
 19. Cottreau G, Dres M, Avenel A, Fichet J, Jacobs FM, Prat D, Hamzaoui O, Richard C, Antonello M, Sztrymf B. Handgrip Strength Predicts Difficult Weaning but Not Extubation Failure in Mechanically Ventilated Subjects. *Respir Care*. 2015;60(8):1097–1104. doi:10.4187/respcare.03604
 20. Leyk D, Gorges W, Ridder D, Wunderlich M, Ruther T, Sievert A, Essfeld D. Hand-grip strength of young men, women and highly trained female athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2007;99(4):415–421. doi:10.1007/s00421–006–0351–1

Комбинация мониторинга нервно-мышечного блока и оценки силы захвата рук у пациентов, перенесших экстренную абдоминальную операцию

Н. Данпут  , М.В. Петрова , В.В. Мороз ,
А.В. Бутров , М.Ф. Магомедов 

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
✉ dhunputhneelam@gmail.com

Аннотация. *Актуальность.* Измерение силы захвата руки вместе с мониторингом нервно-мышечного блока сыграли важную роль во время операции. Они оба помогли сократить время, потраченное на операцию, а также облегчили задачу хирурга. *Целью* этого исследования было сократить время интубации, облегчить задачу хирурга и ограничить

послеоперационную боль. В реабилитации сила захвата руки помогает определить дальнейшие меры восстановления после операции. Есть три основополагающих принципа для анестезиолога обеспечивающих возможность экстубации пациента после комбинированной эндотрахеальной анестезии: первый — попросить пациента подвинуть голову вперед, второй — спросить пациента, не беспокоит ли его интубационная трубка во рту, и третий по важности шаг — заставить пациента очень крепко держать запястье. *Материалы и методы.* Мониторинг миорелаксанта при индукции, во время и после операции проводился с помощью TOF Watch SX в сочетании с измерением силы захвата у 46 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с ИМТ 18–30 кг/м² за 15 минут до эндотрахеальной интубации и через 15, 45 и 210 минут после экстубации с использованием динамометра «МЕГЕОН 34090», чтобы помочь нам понять, меняется ли после экстубации мышечная сила и в какой степени. Также, преданестезиологический протокол, комбинированный эндотрахеальный протокол, мониторинг гемодинамики, ЭКГ, ПДКВ, PCO₂, PO₂, дыхательного объема с помощью Drager Fabius. *Результаты и обсуждение.* Результаты показали, что для достижения глубокой мышечной релаксации как атракурию (ФКП «Курская Биофабрика», Курск, Россия) при TOF 0 требовалось 258,5 ± 83,5 с, так и цисатракурию (ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Обнинск, Россия) при TOF0–252,4 ± 100,1 с у экстренных пациентов, а в основном сила захвата рук также была меньше по сравнению с пациентами с плановой холецистэктомией. *Выводы.* Реабилитация была необходима пациентам, перенесшим обширные экстренные операции на брюшной полости, поскольку при шкале боли 10/10 после операции необходимо проводить дальнейшее лечение для уменьшения боли, уменьшения остаточного нервно-мышечного блока и мышечной слабости после экстубации при TOF 90–95 %.

Ключевые слова: сила хвата руки, нервно-мышечный блок, атракурия бензилат, цисатракурия бензилат, реабилитация, экстренная абдоминальная хирургия

Информация о финансировании. Исследование выполнено при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Вклад авторов. Данпут Н. — концепция исследования, сбор данных; Петрова М, Данпут Н. — Анализ полученных данных; Данпут Н., Мороз В., Магомедов М. — ввод полученных данных, анализ полученных данных; Данпут Н., Бутров А. — написание текста. Каждый автор внес личный вклад в интерпретацию данных и написание рукописи. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи. Информация о конфликте интересов.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Перед началом исследования было получено разрешение этического комитета медицинского института РУДН, Москва, Российская федерация.

Благодарности. Искренняя благодарность всем участникам и техническому персоналу за их поддержку.

Информированное согласие на публикацию. От пациентов было получено добровольное письменное согласие на исследование и публикацию соответствующей медицинской информации в соответствии с Хельсинкской декларацией WMA, 2013 г.

Поступила 06.08.2023. Принята 07.11.2023.

Для цитирования: *Dhunpath N., Petrova M.V., Moroz V.V., Butrov A.V., Magomedov M.A.* Combination of neuromuscular block monitoring and hand grip strength assessment for patients undergoing emergency abdominal surgery // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 1. С. 104–113. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–104–113

Corresponding author: Neelam Dhunpath — PhD student of the Department of Anesthesiology and Reanimatology with the course of rehabilitology, Institute of Medicine, RUDN University, 117198, Miklukho- Maklaya str., 6, Moscow, Russian Federation. E-mail: dhunpathneelam@gmail.com
Dhunpath N. ORCID 0009–0004–7058–5021
Petrova M.V. ORCID 0000–0003–4272–0957
Moros V.V. ORCID 0000–0002–3467–7170

Butrov A.V. ORCID 0000-0003-4462-1530

Magomedov M.A. ORCID 0000-0002-1972-7336

Ответственный за переписку: Данпут Нилам — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации, медицинский институт РУДН, Российская Федерация, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: dhunpathneelam@gmail.com

Данпут Н. ORCID 0009-0004-7058-5021

Петрова М.В. ORCID 0000-0003-4272-0957

Мороз В.В. ORCID 0000-0002-3467-7170

Бутров А.В. ORCID 0000-0003-4462-1530

Магомедов М.А. ORCID 0000-0002-1972-7336



DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-114-122

EDN: VWJQPU

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Структурно-клеточный состав белой пульпы селезенки при экспериментальной фуросемид-индуцированной гипомагниемии

М.В. Сметанина , Н.Н. Чучкова ✉, Н.В. Кормилина , К.А. Пазиненко 

Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск, Российская Федерация

✉ mig05@inbox.ru

Аннотация. *Актуальность.* Дефицит магния в крови (гипомагниемия) обусловлен множеством причин, среди которых важное место занимают петлевые диуретики (фуросемид). Роль селезенки в этом процессе не определена. Цель работы состояла в выяснении влияния фуросемид-индуцированной гипомагниемии на иммунные структуры белой пульпы селезенки крыс. Материалы и методы. Опытной группе белых беспородных крыс в течение 6 дней ежедневно внутривенно в дозе 30 мг/кг вводили фуросемид (Lasix® Авентис Фарма Лтд, Индия), животные контрольной группы получали инъекцию 0,9% NaCl. Исследовали: сыворотку крови на содержание магния, кальция, натрия и железа; серийные срезы белой пульпы селезенки после окраски гематоксилином и эозином для оценки структуры и азур-П-эозином для оценки клеточного состава. При 280-кратном увеличении микроскопа подсчитывали соотношение (в %) первичных (ПЛУС) и вторичных лимфоидных узелков селезенки (ВЛУС), измеряли (мкм): диаметр герминативного центра (ГЦ), ширину мантийной и маргинальной зоны, диаметр периартериолярной лимфоидной муфты (ПАЛМ). В ГЦ, периферической зоне лимфоидных узелков, ПАЛМ при увеличении 1500 крат в расчете на поле зрения (100 мкм²) подсчитывали и представляли в процентах количество лимфоцитов; макрофагов; клеток, митотических и апоптотических элементов. Морфометрический анализ осуществлялся при помощи программ Image ProPlus 6.0 (Media Cybernetics, США). Статистическая обработка осуществлялась при помощи пакета программ Statistica 10.0 с определением средней арифметической (M) и ее ошибки (m). Результаты и обсуждение. Введение фуросемида привело к снижению магния в сыворотке крови в 1,6 раз ($p < 0,05$). В белой пульпе селезенки животных опытной группы снижалась доля ПЛУС на 18,14%, увеличивалось количество ВЛУС на 42,5% ($p < 0,05$). Диаметр ВЛУС незначимо возрастал, диаметр ГЦ и ширина маргинальной зоны достоверно увеличивались на 27,1 и 24,8%, соответственно. В ГЦ ВЛУС увеличивалась доля макрофагов на 20,6%, в составе ПАЛМ — на 17,0%. Наиболее высокий прирост доли клеток с признаками апоптоза был обнаружен в периартериолярной лимфоидной муфте экспериментальных животных — 34,6% ($p < 0,05$). Выводы. Нагрузка фуросемидом обуславливает развитие биоэлементоза, с наиболее значимой потерей магния (гипомагниемией) и оказывает выраженное влияние на иммунные параметры селезенки, представленные структурами белой пульпы.

© Сметанина М.В., Чучкова Н.Н., Кормилина Н.В., Пазиненко К.А., 2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Следовательно, коррекция элементного статуса и мониторинг состояния селезенки при гипомагниемии, вызванной применением петлевых диуретиков, являются необходимым элементом в предупреждении осложнений, связанных с использованием мочегонных препаратов.

Ключевые слова: фуросемид-индуцированная гипомагниемия, диуретик, белая пульпа селезенки, клеточный состав селезенки

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования — Н.Н. Чучкова, М.В. Сметанина; эксперимент — Н.В. Кормилина, М.В. Сметанина, К.А. Пазиненко; написание и оформление текста — Н.Н. Чучкова, М.В. Сметанина; статистический анализ — К.А. Пазиненко. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (апликационный № 610), г. Ижевск, Россия.

Благодарности — неприменимо.


Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 28.06.2023. Принята 27.07. 2023.

Для цитирования: Сметанина М.В., Чучкова Н.Н., Кормилина Н.В., Пазиненко К.А. Структурно-клеточный состав белой пульпы селезенки при экспериментальной фуросемид-индуцированной гипомагниемии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 1. С. 114–122. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–114–122

Spleen white pulp structural and cellular composition in experimental furosemide-induced hypomagnesemia

Marina V. Smetanina , Natalya N. Chuchkova  ,
Natalya V. Kormilina , Ksenia A. Pazinenko 

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation
 mig05@inbox.ru

Abstract. Relevance. Magnesium deficiency in the blood (hypomagnesemia) is due to many reasons, among which loop diuretics (furosemide) occupy a certain place. The role of the spleen in this process has not been determined. *The aim* of the work was to elucidate the effect of furosemide-induced hypomagnesemia on the immune structures of the white pulp of rat spleen. *Materials and Methods.* Furosemide (Lasix® Aventis Pharma Ltd, India) was injected daily intraperitoneally at a dose of 30 mg/kg to the experimental group of white outbred rats for 6 days, animals of the control group received an injection of 0.9% NaCl. Investigated: blood serum for the content of magnesium, calcium, sodium and iron; serial sections of the white pulp of the spleen after staining with hematoxylin and eosin to assess the structure and azure-II-eosin to assess the cellular composition. With a microscope magnification of 280 times, the ratio (in %) of primary (PLNS) and secondary lymphoid nodules of the spleen (SLNS) was calculated, the following

were measured (μm): the diameter of the germinal center (GC), the width of the mantle and marginal zone, the diameter of the periarteriolar lymphoid sheath (PALS). In GC, the peripheral zone of lymphoid nodules, PALS at a magnification of 1500 times per field of view ($100 \mu\text{m}^2$) was counted and presented as a percentage of the number of lymphocytes; macrophages; cells, mitotic and apoptotic elements. Morphometric analysis was carried out using Image ProPlus 6.0 software (Media Cybernetics, USA). Statistical processing was carried out using the Statistica 10.0 software package with the determination of the arithmetic mean (M) and its error (m). **Results and Discussion.** The administration of furosemide led to a decrease in magnesium in the blood serum by 1.6 times ($p < 0.05$). In the white pulp of the spleen of animals of the experimental group, the proportion of SLNS decreased by 18.14 %, the number of SLNS increased by 42.5 % ($p < 0.05$). The diameter of SLNS increased insignificantly, the diameter of GC and the width of the marginal zone significantly increased by 27.1 and 24.8 %, respectively. The proportion of macrophages increased by 20.6 % in GC SLNS, and by 17.0 % in PALS. The highest increase in the proportion of cells with signs of apoptosis was found in the periarteriolar lymphoid sheath of experimental animals — 34.6 % ($p < 0.05$). **Conclusion.** Furosemide loading causes the development of dyselementosis, with the most significant loss of magnesium (hypomagnesemia) and has a pronounced effect on the immune parameters of the spleen, represented by white pulp structures. Therefore, correction of the elemental status and monitoring of the state of the spleen in hypomagnesemia caused by the use of loop diuretics is a necessary element in the prevention of complications associated with the use of diuretic drugs.

Keywords: furosemide-induced hypomagnesemia, diuretics, white pulp of the spleen, cellular composition of the spleen

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. Natalya N. Chuchkova, Marina V. Smetanina — concept and design of the study; Natalya V. Kormilina, Marina V. Smetanina, Ksenia A. Pazinenko — experiment; Natalya N. Chuchkova, Marina V. Smetanina — writing and design of the text; Ksenia A. Pazinenko — statistical analysis. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (application No. 610), Izhevsk, Russia.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 28.06.2023. Accepted 27.07.2023.

For citation. Smetanina MV, Chuchkova NN, Kormilina NV, Pazinenko KA. Spleen white pulp structural and cellular composition in experimental furosemide-induced hypomagnesemia. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(1):114–122. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–1–114–122

Введение

Петлевые диуретики, к которым относится фуросемид, широко используются во всем мире для лечения сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, осложнений, связанных с острым повреждением почек, почечной недостаточностью и т.п. [1–4]. В то же время достаточно много фактов свидетельствуют о применении мочегонных средств с немедицинскими целями (в спорте, например), что может вызвать нежелательные последствия после

их длительного (или чрезмерного) употребления. Петлевые диуретики ингибируют резорбцию Na^+ (и, следовательно, воды) из восходящего отдела петли Генле в почечных канальцах, увеличивают экскрецию с мочой K^+ , Mg^{2+} , H^+ и Cl^- , что приводит к дисбалансу электролитов и чревато осложнениями [5]. Петлевой диуретик фуросемид — часто используемый мочегонный препарат, его использование нередко вызывает вопросы, трактующиеся очень разнообразно, однако при этом выявлено, что при его

применении вероятность развития гипомagneмии может достигать 50 % [6, 7]. Более того, клинически важное значение имеет тот факт, что даже в условиях отсутствия регистрации нарушений электролитного состава крови длительная терапия диуретиками ведет к дисбалансу элементов (гипо- либо гиперэлементозы) [7–10]. В ряде экспериментов на животных показано, что введение фуросемида сопровождается биоэлементозом не только в крови, но и в ряде органов, в т. ч. обеспечивающих иммунные функции [9, 10]. Последствия гипомagneмии, поражающей несколько органов, могут быть явными или скрытыми проявлениями [11].

Дефицит и/или дисбаланс основных жизненно-необходимых (эссенциальных) элементов неизбежно провоцирует нарушение функционирования органов и систем организма, включая систему иммунного гомеостаза. Данные ряда авторов свидетельствуют о том, что именно гипомagneмия является предиктором смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, повышает смертность от COVID-19 [12, 13]. Состояние иммунной системы может быть во многих случаях решающим фактором при развитии самых разнообразных патологических состояний [14]. На роль селезенки в процессах иммуномодуляции при измененном составе элементов (дефиците магния, в частности) указывают единичные работы [10, 15].

Цель исследования — выяснить влияние фуросемид-индуцированной гипомagneмии на иммунные структуры белой пульпы селезенки крыс.

Материалы и методы

Эксперимент проведен на лабораторных крысах (*Rattus norvegicus* Berk) обоего пола, массой $180 \pm 12,6$ г в осенний период. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (апликационный № 610), г. Ижевск.

Животные были разделены на 2 группы: контрольная группа (10 особей) и опытная группа (15 особей). Животным опытной группы в течение 6 дней ежедневно внутривентриально в дозе 30 мг/кг (объем препарата для этой дозировки со-

ставлял 0,2 л) вводили фуросемид (Lasix® Авентис Фарма Лтд, Индия) [16]. Животным контрольной группы ежедневно в аналогичном объеме (0,2 мл) внутривентриально вводили 0,9 % раствор натрия хлорида. Все эксперименты выполнены в соответствии с Женевской конвенцией «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990), а также Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным (редакция 2000 г.). Животные получали стандартный сухой корм, имели свободный доступ к воде.

Кровь для анализа на микроэлементы забирала транскардиальной пункцией под эфирным наркозом непосредственно перед умерщвлением с последующим выведением из эксперимента дополнительной летальной дозой эфирного наркоза. Исследование сывороточного магния, кальция, натрия и железа проводили в лаборатории «МедЛаб Экспресс» (г. Ижевск) на автоматическом анализаторе XL-200. В общем клиническом анализе крови на автоматическом анализаторе XL-200 оценивали количественный состав клеток белой крови. После вскрытия селезенку извлекали, фиксировали в 10 % нейтральном формалине, обезжировали в батарее спиртов восходящей концентрации и заливали в парафиновую среду для заливки гистологического материала Histomix (BioVitrum, Россия). Серийные срезы органа (5–7 мкм) окрашивали гематоксилином и эозином для оценки структуры белой пульпы и азур-П-эозином для оценки ее клеточного состава. При увеличении микроскопа в 70 и 280 крат подсчитывали соотношение (в %) первичных (ПЛУС) и вторичных (ВЛУС) лимфоидных узелков селезенки (ЛУС). Для ВЛУС измеряли диаметр герминативного центра (ГЦ), ширину мантийной зоны (МаЗ), ширину маргинальной зоны (МарЗ), диаметр периартериальной лимфоидной муфты (ПАЛМ). Морфометрический анализ структурных компонентов селезенки осуществлялся при помощи морфометрических программ Image ProInsite 8.0, Image ProPlus 6.0 (Media Cybernetics, США).

Для дополнительной оценки интегрального иммунного ответа селезенки определяли индекс

сы, отражающие иммуноморфологию органа: герминативно-фолликулярный индекс (ГФИ), рассчитываемый из соотношения диаметров ГЦ и ВЛУС (%) и лимфоидный коэффициент (ЛК), рассчитываемый из диаметров ВЛУС и ПАЛМ (%) [17].

В герминативных центрах и периферической зоне ЛУС (мантейная и маргинальная зоны), ПАЛМ подсчитывали и представляли в процентах количество лимфоцитов; макрофагов; клеток, находящихся в состоянии митотического деления; апоптотических элементов. Количество клеток рассчитывалось на поле зрения (100 мкм²). Статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica 10.0 с определением средней арифметической (М) и ее ошибки (m). Результаты исследования были проверены на нормальность распределения с использовани-

ем критерия Шапиро-Уилка. Сравнения данных двух групп из совокупностей анализировали при помощи двухфакторного дисперсионного анализа с использованием программного обеспечения SPSS. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Воздействие фуросемида на организм животных, вводимого в течение 6 дней, привело к изменению концентрации биоэлементов в сыворотке крови (таблица 1). Наиболее выражено снижались показатели магния (в 1,6 раз, $p < 0,05$) и кальция — на 14,8 % ($p < 0,05$), повышалось количество железа (на 32,8 %, $p < 0,05$), не изменялись натрия и калия.

Таблица 1/ Table 1

Массовая концентрация элементов в сыворотке крови интактных и экспериментальных животных /
Mass concentration of elements in the blood serum of intact and experimental animals

Группы животных, Показатели / Animal Groups, Indicators	Интактные животные / Intact animals n = 10	Опытные животные / Experimental animals n = 15
Mg (ммоль/л) / Mg (mmol/l)	1,75 ± 0,08	1,11 ± 0,18*
Интервальные значения / Interval values	(1,1 – 1,89)	(0,66 – 1,40)
Fe (мкмоль/л) / Fe (μmol/l)	30,8 ± 6,21	40,9 ± 8,62*
Интервальные значения / Interval values	(18,9 – 35,2)	(20,9 – 50,1)
Ca (ммоль/л) / Ca (mmol/l)	16,2 ± 2,3	13,8 ± 2,8*
Интервальные значения / Interval values	15,4 – 20,0	13,5 – 20,8
Na (ммоль/л) / Na (mmol/l)	143,95 ± 0,21	142,8 ± 0,8
Интервальные значения / Interval values	140 – 145 (σ=0,44)	140 – 145 (σ=0,16)
K (ммоль/л) / K (mmol/l)	4,86 ± 0,90	4,39 ± 1,52
Интервальные значения / Interval values	3,1 – 6,7 (σ = 1,79)	2,9 – 5,9 (σ = 3,03)

Примечание: * — различия достоверны при $p < 0,05$.

Note: * $p < 0,05$.

Гипомагниемия возникает быстро, потому что обмен внеклеточного магния с более крупными костными и клеточными запасами незначителен [8]. Механизм действия петлевых диуретиков связан с блокадой работы натрий-калий-хлоридного котранспортера, в результате чего не происходит формирования электрохимического градиента между

полостью просвета канальцев и перитубулярным пространством, магний не реабсорбируется (возникает магнийурия). С уменьшением трансэпителиального потенциала, снижается и парацеллюлярный транспорт магния [18, 19]. Нарушение этих механизмов обратного поступления магния и приводит к его значительным потерям в крови. Изменения

концентрации кальция в сыворотке крови были менее выражены, чем магния. Однако важно, что соотношение этих элементов (Mg/Ca) играет даже большую роль, чем просто их количество. Так, у контрольных животных соотношение Mg/Ca составило $0,09 \pm 0,02$ у.е., а в опытной группе — $0,06 \pm 0,02$ у.е. В статье F. Guerrero-Romero et al. представлены данные о том, что снижение этого соотношения у лиц этого COVID-19 связано с высоким риском смертности от заболевания [12].

Общий анализ крови у экспериментальных животных показал достоверное увеличение количества лейкоцитов 1,5 раза (с $11,2 \pm 1,81$ до $16,96 \pm 5,0$ ед/л), лимфоцитов в 1,7 раза (с $5,9 \pm 1,3$ до $10,02 \pm 1,3$ ед/л), некоторое снижение моноцитов (с $1,75 \pm 0,08$ до $1,54 \pm 0,05$ ед/л). Подобная цитологическая картина свидетельствует о развитии воспалительного процесса в организме при гипомагнемии.

Однако в крови присутствует лишь незначительное количество магния (около 1 %), большая часть этого иона находится в костях (53 %), мышцах (27 %) и мягких тканях (19 %). Кроме того, применение лекарств может снижать концентрацию магния в сыворотке за счет его перемещения в клетки [10, 20]. При морфометрическом анализе белой пульпы селезенки в условиях сформированной под влиянием фуросемида гипомагнемии (ФГ), было выяснено, что у животных с ФГ в селезенке снижалась доля ПЛУС на 18,14 %, ($p < 0,05$) при одновременном возрастании количества ВЛУС на 42,5 %, ($p < 0,05$). Диаметр ВЛУС незначимо возрастал, но диаметр ГЦ и ширина маргинальной зоны изменялись достоверно ($p < 0,05$), увеличиваясь на 27,1 и 24,8 %, соответственно. Диаметр Т-зависимых зон селезенки имел тенденцию к уменьшению ($p < 0,1$) (таблица 2).

Таблица 2 / Table 2

Гистоструктурные характеристики белой пульпы селезенки контрольных и экспериментальных животных при нагрузке фуросемид-индуцированной гипомагнемии / Histostructural characteristics of the white pulp of the spleen of control and experimental animals under load of furosemide-induced hypomagnesemia

Показатели Группы животных / Animal groups Indicators	Интактные животные Intact animals n=10	Опытные животные Experimental animals n=15
Доля первичных лимфоидных узелков (%) / Proportion of primary lymphoid nodules (%)	84,78 ± 3,21	68,55 ± 5,23*
Доля вторичных лимфоидных узелков (%) / Proportion of secondary lymphoid nodules (%)	15,22 ± 1,54	31,45 ± 10,12*
Диаметр первичных лимфоидных узелков (мкм) / Diameter of primary lymphoid nodules (µm)	339,13 ± 38,58	333,05 ± 44,96
Диаметр вторичных лимфоидных узелков (мкм) / Diameter of secondary lymphoid nodules (µm)	377,27 ± 28,94	391,84 ± 32,71
Диаметр герминативного центра (мкм) / Germinal center (diameter, µm)	88,34 ± 12,44	112,25 ± 13,76*
Ширина мантийной зоны (мкм) / Mantle zone (width, µm)	186,23 ± 46,76	159,63 ± 42,98
Ширина маргинальной зоны (мкм) / Marginal zone of white pulp (width, µm)	100,37 ± 7,03	125,29 ± 8,16*
Диаметр периартериолярной лимфоидной муфты (мкм) / Periarteriolar lymphoid sheath (diameter, µm)	235,12 ± 77,75	199,21 ± 28,85
Герминативно-фолликулярный индекс (%) / Germinal-follicular index (%)	23,42 ± 1,4	28,65 ± 2,1*
Лимфоидный коэффициент (%) / Lymphoid coefficient (%)	160,46 ± 12,68	196,17 ± 15,47*

Примечание: * – различия достоверны при $p < 0,05$

Note: * $p < 0,05$

В связи полученными результатами иммуноморфологические показатели, выявляющие интенсивность функционирования В-клеточного звена иммунитета (герминативно-фолликулярный индекс), а также лимфоидный коэффициент (ЛК), определяющий соотношение В- и Т- клеточных зон иммунитета, увеличивались в 1,2 раза ($p < 0,05$). ГФИ объективно отражает степень развития ГЦ [17], где образуются плазматические клетки, составляющие основу для формирования гуморального звена иммунитета. Напряженность указанного звена сопряжена с развитием Т-клеточного звена иммунитета, что отражается в увеличении коэффициента ЛК. Результаты отражают несомненную включенность иммунных структур селезенки в функциональную систему иммунного гомеостаза [21] при развивающемся биоэлементозе.

Изменялся при ФГ и клеточный состав лимфоидных узелков селезенки (таблица 3). В основном изменения касались процентных долей, приходящихся на макрофаги и апоптотические элементы (в расчете на поле зрения соответствующих структурных зон). Так, в герминативных центрах ВЛУС доля макрофагов увеличивалась на 20,6 %, в МаЗ и МаРЗ — на 22,6 %, ПАЛМ — на 17,0 %. Процент апоптотических элементов в ГЦ ВЛУС был выше, чем у интактных животных на 20,9 %, в мантийной и маргинальной зонах — на 16 %. Наиболее высокий прирост доли клеток с признаками апоптоза был обнаружен в периартериолярной лимфоидной муфте экспериментальных животных — 34,6 %.

Таблица 3 / Table 3

Клеточные элементы (%), входящие в состав структурных зон вторичных лимфоидных узелков селезенки и периартериолярных лимфоидных муфт интактных и экспериментальных животных/ Cellular elements (%), which are part of the structural zones of secondary lymphoid nodules of the spleen and periarteriolar lymphoid clutches of intact and experimental animals

Интактные животные / Intact animals (n = 10)			
Показатели (%) на поле зрения микроскопа 100 мкм ² / Indicators (%) in the microscope field of view 100 μm ²	Вторичные лимфоидные узелки селезенки / Secondary splenic lymphoid nodules		Периартериолярная лимфоидная муфта / Periarteriolar lymphoid sheath
	Герминативный центр / Germinal center	Периферическая зона лимфоидного узелка (Мантийная и маргинальная зоны) / Peripheral zone of the lymphoid nodule (Mantle and marginal zones of white pulp)	
Лимфоциты / Lymphocytes	47,4 ± 2,6	69,3 ± 10,5	72,1 ± 12,2
Макрофаги / Macrophages	6,8 ± 1,5	6,2 ± 1,3	4,7 ± 0,9
Митозы / Mitoses	1,34 ± 0,9	0,2 ± 0,08	0,7 ± 0,2
Апоптотические элементы / Apoptotic elements	15,8 ± 1,4	7,5 ± 1,2	8,1 ± 0,6
Экспериментальные животные / Experimental animals (n=15)			
Лимфоциты / Lymphocytes	41,6 ± 1,2*	68,7 ± 7,8	72,6 ± 8,8
Макрофаги / Macrophages	8,2 ± 1,1*	7,6 ± 1,1	5,5 ± 0,8*
Митозы / Mitoses		0,2 ± 0,09	0,7 ± 0,06
Апоптотические элементы / Apoptotic elements		8,7 ± 0,6*	10,9 ± 0,8*

Примечание: * — различия достоверны при $p < 0,05$

Note: * $p < 0,05$

Вполне возможно, что увеличение макрофагов обусловлено увеличением количества апоптотических элементов, поскольку эти процессы взаимосвязаны между собой. Косвенным подтверждением является обнаруженный факт снижения количества моноцитов в периферической крови, мигрирующих в орган и являющихся предшественниками макрофагов. Апоптотический механизм иммунной регуляции характерен для многих процессов. Анализ иммунокомпетентных клеток на этапе активации и последующих процессов избыточного и недостаточного апоптоза может быть важным как для понимания иммунопатогенеза многих заболеваний, так и поиска новых средств иммунореабилитации [14].

Фуросемид-индуцированное состояние биоэлемента с преобладанием гипомagneмии, оказывает выраженное влияние на иммунноморфологические параметры селезенки, представленные структурами белой пульпы и их клеточным составом. Известно, что разнообразные эффекты магния обеспечивают целый ряд иммунологических функций многочисленных субпопуляций иммунных клеток [22], оказывают влияние на развитие, дифференцировку и пролиферацию лимфоцитов, функцию макрофагов и выделения ими цитокинов [22–25], обеспечивают модуляцию гемопоэтических стволовых клеток [26–28]. Снижение магния может провоцировать воспалительные процессы, существенно изменяя иммунологический статус [2, 13, 29, 30].

Выводы

- 1) Петлевой диуретик фуросемид вызывает биоэлементный дисбаланс, с преобладанием дефицита Mg^{++} .
- 2) Гипомagneмия сопровождается нарушением иммунного гомеостаза: увеличением количества лимфоцитов и снижением числа моноцитов крови, изменением структурных параметров белой пульпы селезенки и ее цитоархитектоники.
- 3) Коррекция элементного статуса и мониторинг состояния селезенки являются необходимым элементом в предупреждении осложнений, связанных с длительным использованием диуретиков.

References / Библиографический список

1. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023;329(10):827–838. doi: 10.1001/jama.2023.2020
2. Kurlykina NV, Seredenina EM, Orlova Ia A. Use of loop diuretics in heart failure: Current aspects. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(9):115–119. (In Russian). [Курлыкина Н.В., Середенина Е.М., Орлова Я.А. Современные аспекты применения петлевых диуретиков при сердечной недостаточности // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89. № 9. С. 115–119.]
3. Cheng HW, Sham MK, Chan KY, Li CW, Au HY, Yip T. Combination therapy with low-dose metolazone and furosemide: a «needleless» approach in managing refractory fluid overload in elderly renal failure patients under palliative care. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(9):1809–1813. doi: 10.1007/s11255-014-0724-z
4. McMahan BA, Chawla LS. The furosemide stress test: current use and future potential. *Ren Fail*. 2021;43(1):830–839. doi: 10.1080/0886022X.2021.1906701
5. Ellison DH, Maeoka Y, McCormick JA. Molecular Mechanisms of Renal Magnesium Reabsorption. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(9):2125–2136. doi: 10.1681/ASN.2021010042
6. Joannidis M, Klein SJ, Ostermann M. 10 myths about furosemide. *Intensive Care Med*. 2019;45(4):545–548. doi: 10.1007/s00134-018-5502-4
7. Gromova OA, Torshin IYu. Magnesium and «diseases of civilization.» Moscow: GEOTAR. 2018. 799 p. (In Russian). [Громова О.А. Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР, 2018. 799 с.]
8. Agus Z.S. Mechanisms and causes of hypomagnesemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(4):301–307. doi: 10.1097/MNH.0000000000000238. PMID: 27219040
9. Dos Santos LRSSR, de Freitas Santos A Júnior, das Graças Andrade Korn M. Effects of furosemide administration on the concentration of essential and toxic elements in Wistar rats by inductively coupled plasma optical emission spectrometry. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;48:25–29. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.02.029
10. Chuchkova NN, Kanunnikova OM, Smetanina MV. Bioelement composition of organs of experimental animals under furosemide load. *Trace elements in medicine*. 2019;20(4):51–56. (In Russian). [Чучкова Н.Н., Канунникова О.М., Сметанина М.В. Биоэлементный состав органов экспериментальных животных при фуросемидной нагрузке // *Микроэлементы в медицине*. 2019. Т. 20. № 4. С. 51–56.]
11. Tseng MH, Konrad M, Ding JJ, Lin SH. Clinical and genetic approach to renal hypomagnesemia. *Biomed J*. 2022;45(1):74–87. doi: 10.1016/j.bj.2021.11.002
12. Guerrero-Romero F, Mercado M, Rodriguez-Moran M, Ramirez-Renteria C, Martinez-Aguilar G, Marrero-Rodríguez D. Magnesium-to-Calcium Ratio and Mortality from COVID-19. *Nutrients*. 2022;14(9):1686. doi: 10.3390/nu14091686
13. Liu M, Dudley SC. Jr. Magnesium, Oxidative Stress, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(10):907. doi: 10.3390/antiox9100907
14. Sepiashvili RI, Shubich MG, Kolesnikova NV, Slavyanskaya TA, Lomtadidze LV. Apoptosis in immunological processes. *Allergology and Immunology*. 2015;16(1):101–107. (In Russian). [Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Колесникова Н.В., Славянская Т.А., Ломтатидзе Л.В. Апоптоз в иммунологических процессах // *Аллергология и иммунология*. 2015. Т. 16. № 1. С. 101–107.]

15. Smirnov AV, Schmidt MV, Panshin NG, Evsyukov OYu, Evtushenko AM. Morphological changes in the organs of the immune system of rats during experimental modeling of magnesium deficiency. *Volgograd Scientific Medical Journal*. 2011;32(4):8–10. (In Russian). [Смирнов А.В., Шмидт М.В., Паншин Н.Г., Евсюков О.Ю., Евтушенко А.М. Морфологические изменения в органах иммунной системы крыс при экспериментальном моделировании дефицита магния // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 32. № 4. С. 8–10.]
16. Spasov AA, Ozerov AA, Iezhitsa IN, Kharitonova MV, Kravchenko MS, Zheltova AA. Comparative correction of furosemide hypomagnesemia with various stereoisomers of organic magnesium salts. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011; 3:308–310. (In Russian). [Спасов А.А., Озеров А.А., Иежица И.Н., Харитонов М.В., Кравченко М.С., Желтова А.А. Сравнительная коррекция фуросемидной гипомagneзиемии различными стереоизомерами органических солей магния // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 151. № 3. С. 308–310.]
17. Volkov VP. New algorithm for morphometric assessment of functional immunomorphology of the spleen. *Universum: medicine and pharmacology*. 2015;5–6(18). <https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-algoritm-morfometricheskoy-otsenki-funktsionalnoy-immunomorfologii-selezyonki> (Date of access: 23.05.2023). (In Russian). [Волков В.П. Новый алгоритм морфометрической оценки функциональной иммуноморфологии селезенки // Universum: медицина и фармакология. 2015. № 5–6 (18). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-algoritm-morfometricheskoy-otsenki-funktsionalnoy-immunomorfologii-selezyonki> (Дата обращения: 23.05.2023).]
18. Katopodis P, Karteris E, Katopodis KP. Pathophysiology of Drug-Induced Hypomagnesaemia. *Drug Saf*. 2020;43(9):867–880. doi: 10.1007/s40264-020-00947-y.
19. van Angelen AA, van der Kemp AW, Hoenderop JG, Bindels RJ. Increased expression of renal TRPM6 compensates for Mg(2+) wasting during furosemide treatment. *Clin Kidney J*. 2012;5(6):535–544. doi: 10.1093/ckj/sfs140
20. Rosner MH, Ha N, Palmer BF, Perazella MA. Acquired Disorders of Hypomagnesemia. *Mayo Clin Proc*. 2023;98(4):581–596. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.12.002.
21. Sepiashvili RI. Functional system of immune homeostasis. *Allergology and Immunology*. 2003;4(2):5–14. (In Russian). [Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза // Аллергология и иммунология. 2003. Т. 4. № 2. С. 5–14.]
22. Weyh C, Krüger K, Peeling P, Castell L. The Role of Minerals in the Optimal Functioning of the Immune System. *Nutrients*. 2022;14(3):644. doi: 10.3390/nu14030644
23. Sugimoto J, Romani AM, Valentin-Torres AM, Luciano AA, Ramirez Kitchen CM. Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism. *J Immunol*. 2012;188(12): 6338–6346. doi: 10.4049/jimmunol.1101765
24. Bessa-Gonçalves M, Silva AM, Brás JP, Helmholz H, Luthringer-Feyerabend BJC, Willumeit-Römer R. Fibrinogen and magnesium combination biomaterials modulate macrophage phenotype, NF-κB signaling and crosstalk with mesenchymal stem/stromal cells. *Acta Biomater*. 2020;114:471–484. doi: 10.1016/j.actbio.2020.07.028
25. Hang R, Tian X, Qu G, Zhao Y, Yao R, Zhang Y. Exosomes derived from magnesium ion-stimulated macrophages inhibit angiogenesis. *Biomed Mater*. 2022;17(4). doi: 10.1088/1748-605X/ac6b03
26. Filipowska J, Tomaszewski KA, Niedźwiedzki Ł, Walocha JA, Niedźwiedzki T. The role of vasculature in bone development, regeneration and proper systemic functioning. *Angiogenesis*. 2017;20(3):291–302. doi: 10.1007/s10456-017-9541-1
27. Locatelli L, Fedele G, Castiglioni S, Maier J.A. Magnesium Deficiency Induces Lipid Accumulation in Vascular Endothelial Cells via Oxidative Stress-The Potential Contribution of EDF-1 and PPARγ. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1050. doi: 10.3390/ijms22031050
28. Maier JA, Castiglioni S, Locatelli L, Zocchi M, Mazur A. Magnesium and inflammation: Advances and perspectives. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;115:37–44. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.11.002
29. Fritzen R, Davies A, Veenhuizen M, Campbell M, Pitt SJ, Ajjan RA. Magnesium Deficiency and Cardiometabolic Disease. *Nutrients*. 2023;15(10):2355. doi: 10.3390/nu15102355
30. Vlieg-Boerstra B, de Jong N, Meyer R, Agostoni C, De Cosmi V, Grimshaw K. Nutrient supplementation for prevention of viral respiratory tract infections in healthy subjects: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022;77(5):1373–1388. doi: 10.1111/all.15136

Ответственный за переписку: Чучкова Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 426056, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: mig05@inbox.ru.
Сметанина М.В. SPIN 9437-0083; ORCID 0000-0002-1801-5353
Чучкова Н.Н. SPIN 7291-0160; ORCID 0000-0001-7777-6825
Кормилина Н.В. SPIN 4072-0220; ORCID 0000-0002-2885-5882
Пазиненко К.А. SPIN 4421-9206; ORCID 0000-0002-3390-4343

Corresponding author: Chuchkova Natalya Nikolaevna PhD, MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Biology, Izhevsk State Medical Academy 426056, Kommunarov str., 281, Izhevsk, Russian Federation. E-mail: mig05@inbox.ru.

Smetanina M.V. ORCID 0000-0002-1801-5353
Chuchkova N.N. ORCID 0000-0001-7777-6825
Kormilina N.V. ORCID 0000-0002-2885-5882
Pazinenko K.A. ORCID 0000-0002-3390-4343