

Влияние лазерного излучения на репаративный остеогенез и ремоделирование костной ткани челюстно-лицевой области. Часть I

А.А. ЧУНИХИН, к. м. н., доцент
Э.А. БАЗИКЯН, д. м. н., профессор, зав. кафедрой
Кафедра хирургии полости рта
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава РФ

Effect of laser radiation on reparative osteogenesis and remodeling of bone tissue in the maxillofacial region. Part I

A.A. CHUNIKHIN, E.A. BAZIKYAN

Резюме

Применение лазерных технологий в медицине не теряет своей актуальности за счет уникальных фототермических и фотохимических эффектов воздействия лазерного света на ткани. В последние годы интерес к лазерным технологиям в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии значительно вырос за счет изучения биомодулирующего эффекта и разработки новых гармоник лазерного излучения. Стимуляция процессов остеогенеза в челюстно-лицевой области является актуальной проблемой современной стоматологии при лечении болезней пародонта, травме челюстно-лицевой области, ортодонтическом лечении, костно-пластической хирургии, связанных с ремоделированием костной ткани. Воздействие лазерного излучения с различными параметрами на процессы репаративного остеогенеза изучено в многочисленных экспериментальных исследованиях отечественных и зарубежных ученых.

Ключевые слова: ремоделирование костной ткани, фотодинамическая терапия, низкоинтенсивное лазерное излучения, диодный лазер, репаративный остеогенез челюстных костей, синглетный кислород, фотосенсибилизатор.

Abstract

The use of laser technologies in medicine does not lose its relevance due to the unique photothermal and photochemical effects of laser light on tissue. In recent years, interest in laser technologies in dentistry and maxillofacial surgery has grown significantly due to the study of the biomodulating effect and the development of new harmonics of laser radiation. Stimulation of osteogenesis processes in the maxillofacial area is an actual problem of modern dentistry in the treatment of periodontal diseases, trauma of the maxillofacial area, orthodontic treatment, bone-plastic surgeons associated with remodeling of bone tissue. The effect of laser radiation with various parameters on the processes of reparative osteogenesis has been studied in numerous experimental studies of domestic and foreign scientists.

Key words: bone tissue remodeling, photodynamic therapy, low-intensity laser radiation, diode laser, reparative osteogenesis of jaw bones, singlet oxygen, photosensitizer.

Интерес к применению лазерных технологий в медицине значительно возрос в последние годы. В современной медицине лазерные технологии занимают значительное место. Основными биологическими эффектами лазерного излучения, обуславливающими широкое применение лазеров в клинической практике, являются фототермический (фотодеструктивный) и фотохимический эффекты. Фототермический эффект воздействия лазерного излучения на биологические ткани является основой лазерной хирургии, в то время как фотохимические эффекты обуславливают применение лазеров в терапевтической практике [3].

Применение высокоинтенсивного лазерного излучения в качестве альтернативы традиционному хирургическому вмешательству нашло свое применение в различных областях медицины: офтальмологии, оториноларингологии, травматологии, гинекологии, урологии, а также в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [15].

Фототермический эффект высокоинтенсивного лазерного излучения обуславливает возможность проведения малоинвазивных хирургических вмешательств на различных органах и тканях человека, в том числе на костной ткани. Уникальные свойства лазерного света позволяют проводить рассечение тканей, коагуляцию, абляцию с прецизионной точностью, контролируемым гемостазом [13, 14]. Помимо этого, лазерное излучение обладает выраженным бактериостатическим действием и противовоспалительным эффектом, что позволяет проводить вмешательства с минимальным травмированием тканей, а также способствует снижению воспаления в постоперационном периоде и ускорению реабилитации.

Низкоинтенсивное лазерное излучение инфракрасного диапазона обладает биостимулирующим действием, в частности, стимулирует иммунный обмен, ускоряет обмен и повышает парциальное давление кислорода в тканях, стимулирует окислительно-восстановительные процессы,

повышает пролиферативную активность клеток, изменяет мембранный потенциал клетки, способствует выработке белков, ферментов, усиливает микроциркуляцию в тканях [1, 9]. Первоначально считалось, что механизм действия лазерного излучения на биосистему опирается на теорию поглощения фотонов лазерного света молекулами нуклеиновых кислот и возникновения при этом теплого эффекта, за счет которого образуются свободные радикалы, происходит активация ферментов, запускается каскад физиологических реакций [19]. Однако дальнейшие исследования показали, что действие низкоинтенсивного лазерного излучения на биологические ткани основано в большей степени не на термических эффектах, а на фотохимических эффектах [47]. Способность к возбуждению синглетного кислорода с помощью фотохимического воздействия лазерного излучения положена в основу фотодинамической терапии [10]. Синглетный кислород (1O_2) — активная форма кислорода, обладающая высокой окислительной активностью, способен разрушать мембраны патологических клеток за счет встраивания в структурные элементы клетки инициирует реакцию перекисного окисления липидов, окисляет аминокислоты в белках, участвует в цепных свободнорадикальных реакциях. Образующиеся свободные радикалы обладают вторичным повреждающим действием на клетки за счет модификации белков и ДНК [5, 27, 44]. Такие фотохимические реакции протекают в присутствии фотосенсибилизаторов, накапливающихся в тканях и, несущих в себе большое количество молекулярного кислорода. В результате поглощения фотосенсибилизатором лазерного света определенной длины волны запускается каскад фотохимических реакций с выделением синглетного кислорода. В качестве фотосенсибилизаторов могут выступать различные соединения, но, на сегодняшний день, не существует идеального фотосенсибилизатора. Все известные на сегодняшний день сенсбилизаторы обладают токсичностью, низкой селективностью к определенной ткани, сложностью и дороговизной производства, а зачастую и низкой фотодинамической активностью [11].

Современные исследования иностранных ученых, проведенные с использованием органических жидкостей и культур клеток *in vitro*, показывают, что прямая генерация синглетного кислорода возможна с помощью лазерного излучения в спектре его максимального поглощения 1268 ± 4 нм [22, 23]. Присутствие во всех биологических средах в небольших концентрациях кислорода обуславливает возможность поглощения фотонов лазерного излучения как фотоакцептора. Однако небольшие концентрации кислорода и, соответственно, генерация синглетной активной формы в небольшом количестве обуславливают направленность стимулирующего действия на биологические объекты фотореакций без сенсбилизаторов. При этом следует отметить, что фотодинамические реакции с применением фотосенсибилизаторов имеют направленное деструктивное воздействие [47].

Многочисленные исследования показывают, что большой терапевтический эффект вызывает модулированное или импульсное лазерное излучение сверхкороткими импульсами излучения, высокой пиковой мощностью в импульсе и низкой средней мощностью. Такие параметры излучения позволяют увеличить глубину проникновения лазерного света в ткани без существенного их нагрева

[1, 2, 24]. Ультракраткие импульсы лазерного излучения и интервалы между ними способствуют суммированию энергии световых фотонов на разных уровнях и заселению тканевой активными формами кислорода [28].

Фотодинамическая терапия вызывает большой интерес как альтернативный метод терапии заболеваний пародонта без повреждения тканей: в результате происходит уничтожение пародонтопатогенных бактерий, инактивируются факторы воспалительной деструкции [25, 27]. После фотодинамической терапии на культуру микроорганизмов бляшки погибали 63% микроорганизмов в суспензии и 32% — в биопленке [17, 26, 29]. Другие авторы отмечают уменьшение в пародонтальных карманах бактерий на 81% и на 95% — после повторного проведения фотодинамической терапии [4].

Широкие возможности механизмов воздействия на биологические ткани лазерного излучения, в том числе с применением фотодинамических эффектов, получили применение в стоматологии [8, 20, 21]. Лазерные технологии применяются при лечении заболеваний челюстно-лицевой области, в том числе связанных с процессами ремоделирования костной ткани [16, 43]. Процесс регенерации костной ткани зависит от множества факторов и обусловлен сложными механизмами регуляции с вовлечением нейроэндокринной и иммунной систем организма человека. Изучение механизмов ремоделирования костной ткани имеет важное фундаментальное значение в различных областях медицины — травматологии, ревматологии, онкологии [37]. В стоматологии и челюстно-лицевой хирургии регуляция восстановительных процессов костной ткани имеет большое значение при лечении травм челюстно-лицевой области, проведении ортогнатической реконструктивной костной хирургии, в ортодонтии и пародонтологии [35, 45].

Поиск способа оптимизации репаративного остеогенеза и стимуляции процессов ремоделирования костной ткани, в том числе под действием лазерного излучения, представляет определенный научный интерес и сохраняет свою актуальность. Однако имеющиеся в литературе данные по воздействию лазерного излучения на репаративный остеогенез, влиянию лазеров на состояние клеток кости и процессы минерального обмена в костной ткани носят единичный разрозненный характер, что свидетельствует о недостаточности исследований в данной области [17, 34].

Процесс ремоделирования костной ткани представляет собой цепочку последовательности резорбции старой кости и образования новой и регулируется многочисленными факторами с вовлечением нейроэндокринных, метаболических и иммунных механизмов. В связи с этим важное значение в процессе ремоделирования имеет взаимодействие остеокластов, участвующих в резорбции костной ткани, и остеобластов, обеспечивающих костеобразование [12, 18, 25]. Системным регулятором процесса ремоделирования костной ткани является гормональная система, ведущим звеном которой является гормон окощитовидных желез — паратгормон, вызывающий активизацию остеокластов и усиление костной резорбции [38]. Стимуляторами резорбции костной ткани также являются глюкокортикостероиды и тиреоидные гормоны. Активаторами остеобластов являются соматотропный

гормон, кальцитонин, половые гормоны — андрогены и эстрогены [26, 31].

К локальным регуляторам процессов ремоделирования костной ткани относятся группы белков с широким спектром биологической активности, так называемые «факторы роста», к которым можно отнести трансформирующий фактор роста (TGF- β), морфогенетический белок (BMP), фактор роста фибробластов (FGF-1), инсулиноподобный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF). При оказании трофического и митогенного действия на специфические рецепторы активируются процессы пролиферации и дифференцировки клеток [41].

Наличие общих клеток-предшественников в костном мозге костной ткани и иммунной системы обуславливает влияние иммунной системы на репаративный остеогенез. Клетками-предшественниками остеокластов являются гемопоэтические клетки, дающие начало также моноцитам, макрофагам. Остеобласты имеют общего предшественника с фибробластами, которыми являются стромальные клетки [36]. Множественными исследованиями подтверждено влияние иммунокомпетентных клеток на регуляцию обменных процессов в костной ткани, в частности посредством Т-лимфоцитов, продуцирующих факторы роста, влияющие на пролиферацию и дифференцировку остеогенных предшественников [30]. Воздействие на регенеративные процессы в костной ткани Т-лимфоцитов осуществляется через активацию рецептора лиганда ядерного фактора (RANKL) с помощью цитокинов (интерлейкинов), вырабатываемых Т-клетками. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG является ключевым звеном в регенерации костной ткани, непосредственно регулирующим дифференцировку остеокластов и остеолит [6]. Природный антагонист RANKL — остеопротегерин (OPG), так называемый рецептор-ловушка, растворимый гомолог RANK, первично секретируемый стромальными клетками костного мозга и остеобластами и блокирующий взаимодействие RANK и RANKL, связывая последний. С нарушениями баланса в системе RANK/RANKL/OPG связаны многие патологические процессы, характеризующиеся как нарушения ремоделирования костной ткани.

Интерлейкины являются важнейшими регуляторами процессор ремоделирования костной ткани за счет индукции молекул адгезии, стимуляции синтеза противовоспалительных медиаторов, цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6), хемокинов (ИЛ-8, моноцитарный хемотаксисный белок-1), стимуляции роста новых сосудов (неоангиогенез) на разных стадиях регенерации костной ткани [33]. Остеобластогенез обеспечивается за счет системы мононуклеарных фагоцитов, включающей в себя фагоциты и макрофаги. Мембрана предшественников остеобластов имеет рецепторы для коллагена, остеокальцина, остепонтина, в цитоплазме высока активность β фосфатазы. Важную роль в дифференцировке предшественников остеобластов играют костные морфогенетические белки (BMP). Цитокины Т-клеток (ИЛ-4, ИЛ-13 — индуцируют хемотаксис остеобластов, ИЛ-4 — стимулирует пролиферацию предшественников остеобластов) играют роль в дифференцировке мезенхимальных стромальных стволовых клеток в направлении остеобластов через индукцию BMP-2. В регуляции данных процессов не последнее место занимает

трансформирующий фактор роста TGF- β , регулирующий широкий круг биологических процессов, включающих ангиогенез, процессы репарации и воспаления, иммунологические реакции, потенцию хемотаксиса остеобластов, усиление их пролиферации и дифференцировки, усиление образование белков внеклеточного матрикса, предотвращение апоптоза остеобластов [32, 42].

Оценку процессов ремоделирования костной ткани чаще всего проводят с использованием биохимических маркеров, которые условно делятся на маркеры костной резорбции и маркеры остеобразования. К маркерам резорбции относятся деоксипиридинолин мочи, кислая фосфатаза. Биохимическими показателями, характеризующими остеогенез, являются остеокальцин и щелочная фосфатаза [50]. При мониторинге эффективности терапии по регенерации костной ткани, определение уровня костных маркеров является важным, так как это позволяет оценить риски потери костной ткани в зоне проведенной костной пластики или других стоматологических вмешательств, связанных с процессами ремоделирования костной ткани [46].

Поиск методов и средств интенсификации обменных процессов в костной ткани, способов управления костным ремоделированием является актуальной проблемой и предметом изучения многих исследователей. Существующие методы имеют различные механизмы влияния на костную репарацию с использованием биологических, химических, механических, физических и других факторов воздействия. Экспериментальные исследования отечественных и иностранных ученых по использованию неспецифических физических факторов стимуляции остеогенеза и, в частности, лазерного излучения, показывают положительные результаты и свидетельствуют о влиянии лазерного излучения на стимуляцию репаративных процессов в костной ткани [7, 39].

Ключевые экспериментальные исследования данного направления с подробным анализом механизмов воздействия лазерного излучения на репаративный остеогенез челюстных костей, а также изучение нескольких мета-анализов ведущих зарубежных ученых, занимающихся изучением повышения эффективности регенерации костной ткани с использованием лазеров, будут рассмотрены во второй части нашего обзора.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойко В. И., Ларичева Л. П., Дегтярева Л. М. Механизм действия лазерного излучения на биологические объекты // *Электроника и связь*. Тематический выпуск «Проблемы электроники». 2008. Т. 2. С. 122-125.
Boiko V. I., Laricheva L. P., Degtyareva L. M. Mekhanizm deistviya lazernogo izlucheniya na biologicheskie ob'ekty // *Elektronika i svyaz*. Tematicheskii vypusk «Problemy elektroniki». 2008. T. 2. S. 122-125.
2. Владимиров И. А., Клебанов Г. И., Борисенко Г. Г., Осипов А. Н. Молекулярно-клеточные механизмы действия низкоинтенсивного лазерного излучения // *Биофизика*. 2004. Т. 49. №2. С. 339-350.
Vladimirov I. A., Klebanov G. I., Borisenko G. G., Osipov A. N. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy deistviya nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya // *Biofizika*. 2004. T. 49. №2. S. 339-350.
3. Воронова О. С., Генинг Т. П., Светухин В. В. Влияние фемтосекундного лазерного излучения на показатели оксидативного стресса в опухолевой ткани при экспериментальном раке шейки матки // *Фундаментальные исследования*. 2012. №1. С. 24-27.

Voronova O. S., Gening T. P., Svetukhin V. V. Vliyaniye femtosekundnogo lazernogo izlucheniya na pokazateli oksidativnogo stressa v opukholevoi tkani pri eksperimental'nom rake sheiki matki // Fundamental'nye issledovaniya. 2012. №1. S. 24-27.

4. Гатило Ю. Ю. Роль полупроводникового лазера инфракрасного диапазона в активизации окислительно-восстановительных процессов при переломе нижней челюсти и травматическом остеомиелите // Научный альманах. 2016. №3-3 (17). С. 248-253.

Gatilo Yu. Yu. Rol' poluprovodnikovogo lazera infrakrasnogo diapazona v aktivizatsii oksitel'no-vosstanovitel'nykh protsessov pri perelome nizhei chelyusti i travmaticheskom osteomielite // Nauchnyi al'manakh. 2016. №3-3 (17). S. 248-253.

5. Генинг Т. П., Воронова О. С., Долгова Д. Р., Абакумова Т. В., Золотовский И. О., Шолохов Е. М., Курков А. С., Генинг С. О. Анализ эффективности использования непрерывного лазерного излучения с длиной волны 1265 нм для инициирования оксидативного стресса в ткани солидной злокачественной опухоли // Квантовая электроника. 2012. 42. №9. С. 805-807.

Gening T. P., Voronova O. S., Dolgova D. R., Abakumova T. V., Zolotovskii I. O., Sholokhov E. M., Kurkov A. S., Gening S. O. Analiz effektivnosti ispol'zovaniya nepreryvnogo lazernogo izlucheniya s dlinoi volny 1265 nm dlya initsirovaniya oksidativnogo stressa v tkani solidnoi zlokachestvennoi opukholi // Kvantovaya elektronika. 2012. 42. №9. S. 805-807.

6. Герштейн Е. С., Тимофеев Ю. С., Зуев А. А., Кушлинский Н. Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты) // Успехи молекулярной онкологии. 2015. №3. С. 51-59.

Gershtein E. S., Timofeev Yu. S., Zuev A. A., Kushlinskii N. E. Ligand-retseptornaya sistema RANK/RANKL/OPG i ee rol' pri pervichnykh novoobrazovaniyakh kostei (analiz literatury i sobstvennye rezul'taty) // Uspekhi molekulyarnoi onkologii. 2015. №3. S. 51-59.

7. Дацко А. А., Тетюхин Д. В. Реализация современных принципов лечения повреждений челюстно-лицевой области // Стоматология. 2003. Т. 82. С. 17-21.

Datsko A. A., Tetyukhin D. V. Realizatsiya sovremennykh printsipov lecheniya povrezhdenii chelyustno-litsevoi oblasti // Stomatologiya. 2003. T. 82. S. 17-21.

8. Доменюк Д. А., Гильмиярова Ф. Н., Ведешина Э. Г., Ивченко А. Г. Использование низкоинтенсивной лазерной терапии в комплексном лечении генерализованного катарального гингивита у женщин // Пародонтология. 2017. №1 (82). С. 45-51.

Domenjuk D. A., Gil'mijarova F. N., Vedeshina E. G., Ivchenko A. G. Ispol'zovanie nizkointensivnoj lazernoj terapii v kompleksnom lechenii generalizovannogo kataralnogo gingivita u zhenshin // Parodontologiya. 2017. №1 (82). S. 45-51.

9. Колесников В. Г., Древалъ Н. В., Каменев Ю. Е., Комаръ Г. И., Корж В. Г. Метод оценки электромагнитного отклика биологической системы при воздействии лазерного излучения // Физика живого. 2008. Т. 16. №2. С. 70-77.

Kolesnikov V. G., Dreval' N. V., Kamenev Yu. E., Komar' G. I., Korzh V. G. Metod otsenki elektromagnitnogo otklika biologicheskoi sistemy pri vozdeistvii lazernogo izlucheniya // Fizika zhivogo. 2008. T. 16. №2. S. 70-77.

10. Комкова С. А. Применение лазерных технологий в медицине / Сборник статей Международной научно-практической конференции «Современные концепции развития науки» в 2 ч. Ч. 1. Казань: НИЦ АЭТЕРНА, 2016. – 229 с.

Komkova S. A. Primeneniye lazernykh tekhnologii v meditsine / Sbornik statei Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Sovremennye kontseptsii razvitiya nauki» v 2 ch. Ch. 1. Kazan': NITs AETERNA, 2016. – 229 s.

11. Корси Л. В., Соколов В. Г. Лазерный способ фотохимической де-струкции опухолей без экзогенных сенсibilizаторов / «Лазерно-опти-

ческие системы и технологии» ФГУП «НПО Астрофизика: сб. статей. – М., 2009. – С. 101-106.

Korsi L. V., Sokolov V. G. Lazernyi sposob fotokhimicheskoi destruktssii opukholei bez ekzogennykh sensibilizatorov / «Lazerno-opticheskie sistemy i tekhnologii» FGUP «NPO Astrofizika: sb. statei. – M., 2009. – S. 101-106.

12. Лаврищенко Г. И., Горохова Г. П. Вопросы репаративной регенерации костной ткани // Стоматология. 2003. №3. С. 65-69.

Lavrishchenko G. I., Gorokhova G. P. Voprosy reparativnoi regeneratsii kostnoi tkani // Stomatologiya. 2003. №3. S. 65-69.

13. Людчик Т. В., Ляндрес И. Г., Шкадаревич А. П. Излучения высокоэнергетических лазеров в хирургическом лечении заболеваний периодонта // Лазерная медицина. 2008. Т. 12 (3). С. 26-27.

Lyudchik T. V., Lyandres I. G., Shkadarevich A. P. Izlucheniya vysokoenergeticheskikh lazerov v khirurgicheskom lechenii zabozevanii periodonta // Lazernaya meditsina. 2008. T. 12 (3). S. 26-27.

14. Макарова Е. В., Тарасенко С. В., Меликян А. Л., Пономаренко А. В. Применение эрбиевого лазера при хирургическом стоматологическом лечении пациентов с нарушениями тромбоцитарного гемостаза // Стоматология. 2017. Т. 96. №2. С. 29-32.

Makarova E. V., Tarasenko S. V., Melikyan A. L., Ponomarenko A. V. Primeneniye erbievego lazera pri khirurgicheskom stomatologicheskom lechenii patsientov s narusheniyami trombocitarnogo gemostaza // Stomatologiya. 2017. T. 96. №2. S. 29-32.

15. Серебряков В. А. Лазерные технологии в медицине. Учебное пособие. – СПб.: ИТМО, 2009. – 265 с.

Serebryakov V. A. Lazernye tekhnologii v meditsine. Uchebnoye posobie. – SPb.: ITMO, 2009. – 265 s.

16. Сирак С. В., Щетинин Е. В., Петросян Г. Г., Гатило Ю. Ю. Влияние импульсного излучения полупроводникового лазера инфракрасного диапазона на активность щелочной фосфатазы при экспериментальном неосложненном переломе нижней челюсти и травматическом остеомиелите // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. №4 (159). С. 106-110.

Sirak S. V., Shchetinin E. V., Petrosyan G. G., Gatilo Yu. Yu. Vliyaniye impul'snogo izlucheniya poluprovodnikovogo lazera infrakrasnogo diapazona na aktivnost' shchelochnoi fosfatazy pri eksperimental'nom neoslozhnennom perelome nizhei chelyusti i travmaticheskom osteomielite // Kubanskiy nauchnyi meditsinskii vestnik. 2016. № 4 (159). S. 106-110.

17. Тарасенко И. В. Содержание факторов роста в регенерате костной ткани бедра крыс после лазерного и механического воздействия // Лазерная медицина. 2011. Т. 15 (3). С. 43-46.

Tarasenko I. V. Soderzhanie faktorov rosta v regenerate kostnoi tkani bedra krys posle lazernogo i mekhanicheskogo vozdeistviya // Lazernaya meditsina. 2011. T. 15 (3). S. 43-46.

18. Толстых М. П., Толстых П. И., Ширинский В. Г., Чуриков К. В., Ахмедов Б. А., Бехер Ю. В., Кулешов И. Ю., Будневский С. В., Гаджиев А. И. Молекулярно-клеточные механизмы лазерной и антиоксидантной коррекции заживления ран // Лазерная медицина. 2006. Т. 10. №2. С. 40-46.

Tolstykh M. P. Tolstykh P. I., Shirinskii V. G., Churikov K. V., Akhmedov B. A., Bekher Yu. V., Kuleshov I. Yu., Budnevskii S. V., Gadzhiev A. I. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy lazernoi i antioksidantnoi korrektsii zazhivleniya ran // Lazernaya meditsina. 2006. T. 10. №2. S. 40-46.

19. Чистов В. Б. Эффекты низкоинтенсивного гелий-неонового лазера на активность щелочной фосфатазы при неосложненных переломах и травматическом остеомиелите // Стоматология. 1989. Т. 68. №6. С. 13-15.

• Полный список литературы находится в редакции.

Поступила 05.06.2018

Координаты для связи с авторами:

127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

E-mail: docca74@yandex.ru