

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

**Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису**

ШВИДЧЕНКО ВОЛОДИМИР СЕРГІЙОВИЧ

УДК: 616.716.85.004.64-085.46:612.08

**УСУНЕННЯ ДЕФЕКТІВ АЛЬВЕОЛЯРНИХ ВІДРОСТКІВ ЩЕЛЕП
БІОАКТИВНИМИ КОМПОЗИТАМИ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

Спеціальність 14.01.22 – стоматологія

галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

подається на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ **В.С. Швидченко**

Науковий керівник **Маланчук Владислав Олександрович**,
член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки
України, д.мед.н., професор

Київ – 2019

АНОТАЦІЯ

Швидченко В.С. Усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп біоактивними композитами пролонгованої дії (експериментально-клінічне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.22 «Стоматологія». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2019.

В дисертаційному дослідженні проведено вирішення актуальної науково-практичної задачі, що полягає у підвищенні ефективності лікування хворих з дефектами альвеолярних відростків щелеп біоактивними композитами пролонгованої дії на основі експериментальних медико-біологічних та клінічних досліджень.

За даними літератури визначено, що перирадикулярні хронічні запальні ураження сприяють розвитку одонтогенних кіст щелеп, кількісна перевага серед яких надається радикулярним та резидуальним кістам (57-78 %), які досить часто мають довготривалий, практично безсимптомний клінічний перебіг, а під час нагноєння є причиною виникнення абсцесів, флегмон, періоститу та остеомієліту щелеп.

Аналіз джерел літератури вказує на взаємозв'язок розміру кісткового дефекту, термінів та якості його загоєння. Наявність кісткового дефекту більше 10 мм в діаметрі, порушення цілісності однієї чи двох кортикальних пластинок альвеолярного відростка щелепи погіршує умови репаративної регенерації кістки, супроводжується раннім пролабуванням фіброзної тканини в порожнину дефекту, можливим зміщенням зубів у післяопераційному періоді, яке може продовжуватися протягом всього періоду загоєння та залежить від їх анатомічної будови, локалізації та функціонального навантаження.

Вищезазначені порушення структурно-функціонального стану альвеолярних відростків щелеп вказують на утворення кісткового дефекту

критичного розміру, що проявляється довготривалим і неповноцінним відновленням втрачених тканин, формуванням вторинних дефектів і деформацій, підвищенням ризиків і подовженням термінів оперативних втручань, передпротезної підготовки та протезування.

На базі ДУ «Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України» отриманий композиційний біоактивний матеріал пролонгованої дії на основі сітчастого поліуретану – клей медичний (КМ) (ТУ У 21.2-05417041-024:2013), який має здатність полімеризуватися в кістковій порожнині, приймаючи її форму та утворюючи адгезійний зв'язок на межі розподілу полімер – кістка – м'які тканини, а також поступово розсмоктуватися.

КМ – трикомпонентна система, яка складається з клейової основи (олігоєфіруретандіізоціанат), прискорювача полімеризації (2,4,6-трис(диметиламінометил)фенол) та біологічно активного наповнювача — фолієвої кислоти (ФК) у вигляді порошку.

Основними характеристиками біоактивного композиту пролонгованої дії КМ є: висока біосумісність даного виду матеріалу, що проявляється в можливості безпосереднього контакту живих клітин з його поверхнею та відсутністю токсичного впливу на них; висока пористість та адгезія, що сприяє утворенню великої площі контакту з оточуючими тканинами без формування «мертвих» просторів та порожнин; наявність в складі біокомпозиту фолієвої кислоти з вираженою біологічною та прорегенераторною активністю.

За результатами проведених доклінічних, клінічних та кваліфікаційних випробувань здійснено реєстрацію виробу КМ ТУ У 21.2-05417041-024:2013 в Державній службі України з лікарських засобів МОЗ України та отримано Свідоцтво про державну реєстрацію медичного виробу № 13329/2013 від 27.06.2014 р.

Методом скануючої електронної мікроскопії (СЕМ) поверхні біоактивного композиту пролонгованої дії клей медичний (КМ) було підтверджено наявність мікро- та макропористої структури (розмір пор – від

231 до 806 мкм), взаємопов'язаних сполучень (розмір мезопор – від 45 до 270 мкм) даного матеріалу, що за основними характеристиками відповідало структурі губчастої частини кістки людини та сприяло збільшенню площі безпосереднього контакту матеріалу з кістковою тканиною, дифузії біологічних рідин «капілярною» сіткою взаємопов'язаних сполучень, а також адгезії клітин крові до його поверхні, що створює потенційну можливість оптимізації умов перебігу репаративного остеогенезу.

Експериментально *in vitro* та *in vivo* оцінено рівень біосумісності КМ. Визначивши *in vitro* методом культури тканин показник гістотоксичності (ПГТ = $0,82 \pm 0,01$), зроблено висновок про відсутність цитотоксичного впливу зразків біоактивного композиту на культивовані клітини, що вказує на високий рівень біосумісності та позитивний вплив досліджуваного матеріалу на процеси розмноження клітинних елементів.

В досліджах *in vivo* на лабораторних щурах на етапі підшкірної імплантації біоактивних композитів пролонгованої дії КМ виявлено формування тонкої сполучнотканинної капсули в терміни 14-30 діб, в будові якої переважали паралельно розташовані колагенові волокна, серед клітинних елементів – фібробласти при низькому рівні макрофагально-лімфоцитарної інфільтрації, що позитивно впливало на перебіг репаративного процесу в оточуючих тканинах.

Досліджено вплив фолієвої кислоти (ФК) на оточуючі тканини, що входила до складу КМ. Виявлено, що в порівнянні з контрольними зразками (КМ без ФК), зразки імплантованих КМ з ФК зменшували ексудативну фазу запалення, тривалість запальної реакції та прискорювали настання її проліферативної фази, позитивно впливали на процеси реваскуляризації.

В змодельованому дефекті великогомілкової кістки щура протягом 3-6 місяців після імплантації біоактивного композиту, по мірі його біодеградації, спостерігали проростання новоутвореної сполучної тканини та молодшої кісткової тканини в мікропористу структуру матеріалу, що свідчило про

біологічну активність та прорегенераторні властивості досліджуваної композиції.

За допомогою проспективного аналізу вивчено частоту периапікальних кістозних дефектів (ПКД) альвеолярних відростків щелеп. В обстежених хворих зазначені дефекти локалізувалися біля зубів верхньої щелепи рівнозначно на обох сторонах: у фронтальній ділянці верхньої щелепи – 61,7 % осіб; бічна ділянка верхньої щелепи – 8,5 % осіб; фронтальна та бічна ділянки нижньої щелепи відповідно 19,1 % та 10,6 % пацієнтів.

Середня тривалість захворювання в пацієнтів обох груп була приблизно однаковою та складала в основній групі $2,8 \pm 1,6$ років, а в групі порівняння – $2,1 \pm 1,2$ років. Переважна більшість пацієнтів обох груп мали скарги на наявність припухлості в ділянці альвеолярного відростка щелепи та повільне збільшення її у розмірах, зміну кольору та зміщення причинних зубів, слабкий тупий ниючий біль, що періодично виникав у цій ділянці ($3,1 \pm 1,1$ бали за VDS).

За даними електроодонтодіагностики (ЕОД), всі пацієнти обох груп мали показники $\geq 100\mu\text{A}$, що свідчило про некротизацію пульпи в причинних зубах. Під час ендодонтичного лікування зубів у 36 (76,6 %) хворих обох груп з корневих каналів зубів аспіровано рідину світло-солом'яного кольору, що містила кристали холестерину. Пацієнти обох груп мали приблизно однакові вогнища деструкції кісткової тканини щелеп в проекції верхівок коренів зубів (відмінність не є статистично значимою, $p = 0,49$) і становили відповідно $1,25 \pm 0,31 \text{ см}^3$ та $1,18 \pm 0,34 \text{ см}^3$.

Проведений аналіз свідчить, що пацієнти основної групи та групи порівняння не відрізнялися за віком ($p > 0,05$) та за об'ємом кістозного дефекту ($p = 0,49$), а за ступенем болю на момент звернення до клініки та початку лікування пацієнти основної групи мали, в середньому, більший ($p = 0,005$) ступінь його вираженості ($3,8 \pm 0,9$ бали), ніж групи порівняння ($2,8 \pm 1,1$ бали).

Пацієнти були розділені на 2 групи: основна – 16 осіб, порівняння – 31 особа. Після проведення операції кістектомії з резекцією верхівки кореня/-ів зуба та ретроградного пломбування кореневого каналу, кістковий дефект заповнювали біоактивним композитом пролонгованої дії КМ (основна група) за запропонованою нами методикою (Деклараційний патент № 132039 від 11.02.2019) чи кров'яним згустком (група порівняння).

Відмічено тенденцію до швидшого зменшення післяопераційних запальних явищ у пацієнтів основної групи: на 5-й день у 10 (62,5 %) хворих були відсутні набряк і гіперемія, тоді як у більшості осіб групи порівняння 22 (71,0 %) набряк зберігався (відмінність статистично значима, $p < 0,05$) і значимо зменшувався переважно на 7-й день. Аналогічні закономірності прослідковувалися і при гіперемії. Це слугувало підставою для зняття швів у коротші терміни в основній групі, в середньому на $5,5 \pm 0,9$ день, тоді як в групі порівняння цей показник був $6,5 \pm 1,0$ день. Відмінність між групами статистично значима ($p = 0,001$ за критерієм Манна-Уїтні). Таким чином, заповнення післяопераційного ПКД альвеолярного відростка щелепи біоактивним композитом пролонгованої дії КМ дозволяє прискорити ($p < 0,001$) період загоєння рани слизової оболонки, в середньому на 1,0 день (95 % ВІ 0,5 дня – 1,6 дня).

Всі прояви післяопераційних ускладнень, виявлено у 16 (51,6 % (95 % ВІ 33,6 % – 69,4 %)) пацієнтів в групі порівняння та у 3 (18,8 % (95 % ВІ 3,3 % – 42,9 %)) пацієнтів в основній групі.

Таким чином, запропонована методика статистично достовірно дозволяє знизити ($p = 0,03$ за критерієм Пірсона (χ^2)) ризик ускладнень, ВР = 0,4 (95 % ВІ 0,1 – 1,0).

Структура новоутвореного кісткового регенерату з часом змінювалася і набувала рентгенологічних ознак з характерною трабекулярною будовою, рентгенологічна щільність регенерату за шкалою Хаунсфілда зростала.

Показники щільності кісткового регенерату при вимірюванні з 3-го

місяця для пацієнтів основної групи були статистично вищими, ніж в групі порівняння ($p = 0,006$). Ця відмінність зберігалася ($p = 0,001$) протягом року спостереження.

На 12-й місяць середнє значення показника щільності для групи порівняння становило $366,4 \pm 44,4$ од. НУ, а для основної групи середнє значення було більшим ($p = 0,001$) – $460,8 \pm 127,6$ од. НУ.

При порівнянні показника апозиційного росту кісткового регенерату встановлено, що на 3-й, 6-й та 12-й місяць цей показник у пацієнтів основної групи був статистично значимо вищим, ніж в групі порівняння ($p \leq 0,001$). На 12-й місяць середнє значення показника апозиційного росту для основної групи перевищував ($p < 0,001$) в групі порівняння на 1,3 мм (95 % ВІ 0,8 мм – 1,8 мм).

Процес розсмоктування біоактивного композиту в заповненому ним дефекті відбувався паралельно з кісткоутворенням, що забезпечувало щільний контакт клеєвої композиції з кісткою та післяопераційну стійкість зубів, корені яких пролабували у порожнину ПКД щелеп. Завдяки своїм бар'єрним властивостям композит попереджав кілоподібне вrostання слизової до порожнини післяопераційного кісткового дефекту та рецесії ясеневого краю.

З метою проведення діагностики розмірів ПКД альвеолярних відростків та взаємозв'язку з оточуючими анатомічними ділянками та вивчення динаміки загоєння кісткового дефекту через 6-12 місяців доцільно проводити конусно-променеву комп'ютерну томографію кісток лицевого черепа. З метою визначення порогу електророзбудливості зубів, які включені чи дотичні до вогнища ураження, доцільно проводити електроодонтодіагностику.

Експериментально та клінічно статистично достовірно доведені біосумісність, біологічно активну дію, поступову біодеградацію. Швидше післяопераційне загоєння рани слизової оболонки, прискорення утворення та підвищення щільності кісткового регенерату, зменшення ризиків і кількості ускладнень у порівнянні з кров'яним згустком створює умови для заповнення

кісткових порожнин біоактивним композитом пролонгованої дії КМ з метою хірургічного лікування хворих з ПКД альвеолярних відростків щелеп.

При цьому, з урахуванням клінічних проявів і результатів додаткових методів дослідження, підхід до кожного конкретного хворого повинен бути індивідуальним.

Економічний ефект від використання матеріалів медичного призначення, що виробляються в Україні в сучасних умовах реформування системи охорони здоров'я може бути досить значним.

Ключові слова: периапікальні кістозні дефекти альвеолярних відростків щелеп, скануюча електронна мікроскопія, метод культури тканин, імплантація, біодеградація, фолієва кислота, репаративний остеогенез, щільність кісткового регенерату.

SUMMARY

Shvydchenko V.S. Elimination of defects of alveolar jaw processes using bioactive long-acting composites (experimental and clinical study). – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation (Thesis) for the Degree of Candidate of Medical Sciences (PhD in Medicine) in 14.01.22 "Dentistry". – Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kiev, 2018.

In the dissertation research, the solution of an actual scientific and practical task to increase the efficiency of treatment of patients with defects of alveolar jaws processes using bioactive long-acting composites was carried out on the basis of experimental biomedical and clinical studies.

According to the literature, periapical chronic inflammatory lesions contribute to the development of odontogenic jaw cysts, a quantitative predominance of which is given to radicular and residual cysts (57-78 %), which often have a long-lasting, almost asymptomatic clinical course, and the occurrence of abscesses, phlegmons, periostitis and osteomyelitis of the jaws were caused by suppuration.

An analysis of the sources of the literature indicates the relationship between the size of the bone defect, the timing and the quality of its healing. The presence of a bone defect greater than 10 mm in diameter, the injuring of the integrity of one or two cortical plates of the alveolar process of the jaw worsens the conditions of reparative bone regeneration, accompanied by early penetration of the fibrous tissue in the defect's cavity, possible displacement of teeth during the whole healing period, depending on their anatomical structure, localization and functional load.

The aforementioned disorders of the structural and functional state of the alveolar processes of the jaws indicate the formation of the critical size bone defect, manifested by long-term and defective restoration of lost tissues, the formation of secondary defects and deformities, increased risks and prolonged period for surgery, preprosthetic and prosthetic management.

On the basis of State Institution «Institute of Chemistry of High Molecular

Compounds of NAS of Ukraine» a long-acting composite on the basis of mesh polyurethane – medical glue (MG) (TU U 21.2-05417041-024: 2013) is obtained, which has the ability to polymerize in the bone cavity, taking it and forming an adhesive bond at the boundary of polymer-bone-soft tissue distribution, and gradually dissolve.

MG is a three-component system consisting of an adhesive base (oligoetherurethane diisocyanate), a polymerization accelerator (2,4,6-tris(dimethylaminomethyl) phenol) and a biologically active filler – folic acid (FC) in powder form.

The main characteristics of the bioactive long-acting composite MG are: high biocompatibility of this type of material, which is manifested in the possibility of direct contact of living cells with its surface and the absence of toxic effects on them; high porosity and adhesion, which promotes the formation of a large area of contact with surrounding tissues without the formation of "dead" spaces and cavities; the presence of folic acid in the biocomposite with pronounced biological and pro-regenerative activity.

Based on the results of preclinical, clinical and qualification tests, the registration of the product of MG TU U 21.2-05417041-024:2013 was performed in the State Service of Ukraine for Medicinal Products of the Ministry of Health of Ukraine and received the Certificate of State Registration of Medical Device No. 13329/2013 from 27.06.2014.

The presence of micro- and macroporous structures, interconnected compounds of this material were confirmed by the method of scanning electron microscopy (SEM) (pores size – 231 to 806 microns, mesopores size – 45 to 270 microns) of the bioactive long-acting composite MG, which according to the main characteristics corresponded to the structure of the human spongy bone and promoted increasing area of the direct wide contact of material with bone tissue, diffusion of biological fluids by the “capillary” mesh of interconnected compounds and an adhesion of blood cells to its surface, which creates a potential possibility to

optimize the conditions of reparative osteogenesis.

The level of CM biocompatibility was evaluated experimentally *in vitro* and *in vivo*. Determining the histotoxicity index ($HI = 0.82 \pm 0.01$) by tissue culture *in vitro*, we conclude that there is no cytotoxic effect of the samples of the bioactive composite on the cultured cells, which indicates a high level of biocompatibility and a positive effect of the investigated material on the processes of cellular generation.

In *in vivo* experiments on laboratory rats at the stage of subcutaneous implantation of the bioactive long-acting composite MG were characterized by the formation of a thin connective tissue capsule in terms of 14-30 days, in the structure of which was dominated by parallel collagen fibers, among cellular cells – fibroblasts with low level of macrophage-lymphocytic infiltration, which had a positive effect on the course of the reparative process in the surrounding tissues.

The effect of folic acid (FA), which was a part of MG, on the surrounding tissues was studied. It was found that samples of implanted MG with FA reduced the exudative phase of inflammation, the duration of inflammatory reaction and accelerated onset of its proliferative phase, has a positive effect on the processes of revascularization, in comparison with control samples (MG without FA).

In the simulated defect of the tibia of the rat within 3-6 months after implantation of the bioactive composite, as it biodegraded, germination of the newly formed connective tissue and young bone tissue was observed in the microporous structure of the material, which testified to the bioactivity and proregenerative abilities of the investigated composition.

According to the prospective analysis, the frequency of periapical cystic defects (PCD) of alveolar processes of the jaws with predominant localization near the teeth of the maxilla were studied equally on both sides: in the frontal region – 61.7 % of persons; lateral area – 8.5 % of persons; frontal and lateral areas of the mandible: 19.1 % and 10.6 %, respectively.

The mean duration of disease in the patients of both groups was approximately the same and was 2.8 ± 1.6 years in the main group and 2.1 ± 1.2

years in the comparison group. The vast majority of patients in both groups had complaints of swelling in the area of the alveolar process of the jaw and a slow increase in size, discoloration and displacement of the causal teeth, slight dull aching pain that periodically occurred in this area (3.1 ± 1.1 points per VDS).

According to the pulp test (PT), all patients in both groups had indices of $\geq 100 \mu\text{A}$, indicating pulp necrosis in the causal teeth. During endodontic treatment of teeth, 36 (76.6 %) patients in both groups of root canals aspirated a straw-colored liquid containing cholesterol crystals.

Patients in both groups had approximately the same foci of bone destruction of the jaws in the projection of the tips of the roots of the teeth (the difference is not statistically significant, $p = 0.49$) and were respectively $1.25 \pm 0.31 \text{ cm}^3$ and $1.18 \pm 0.34 \text{ cm}^3$.

Thus, the analysis showed that the patients of the main group and the comparison group did not differ in age ($p > 0.05$) and in the volume of cystic defect ($p = 0.49$), but in the degree of pain at the time of treatment and at baseline, patients in the main group had, on average, a greater ($p = 0.005$) degree of severity (3.8 ± 0.9 points) than the comparison group (2.8 ± 1.1 points).

Patients were divided into 2 groups: main – 16 people, comparison – 31 people. After performing a cystectomy with apex resection of the root(s) of the tooth and retrograde filling of the root canal, the bone defect was filled with a bioactive long-acting composite MG (main group) by our proposed method (Patent No. 132039 dated 11.02.2019) or blood clot (comparison group).

There was a tendency for faster reduction of postoperative inflammatory events in patients of the main group: on 5-th day, 10 (62.5 %) patients had no edema and hyperemia, whereas in most of the comparison group 22 (71.0 %) edema was maintained (the difference was statistically significant ($p < 0.05$) and decreased significantly on 7-th day. Similar patterns were observed in hyperemia. This was the basis for the removal of sutures in the shortest time in the main group, an average of 5.5 ± 0.9 day, whereas in the comparison group, this figure was 6.5 ± 1.0 day. The

difference between the groups was statistically significant ($p = 0.001$ by the Mann-Whitney test). Thus, filling the postoperative PCD of the alveolar process of the jaw with a bioactive long-acting composite MG allows to accelerate ($p < 0.001$) the period of healing of the wound of the mucous membrane, by an average of 1.0 day (95 % CI 0.5 days – 1.6 days).

All manifestations of postoperative complications were found in 16 (51.6 % (95 % CI 33.6 % – 69.4 %)) patients in the comparison group and in 3 (18.8 % (95 % CI 3.3 % – 42, 9 %)) patients in the main group.

Thus, the proposed method statistically significantly allows to reduce ($p = 0.03$ by Pearson's criterion (χ^2)) the risk of complications, BP = 0.4 (95 % CI 0.1 – 1.0).

The structure of the newly formed bone regenerate changed over time and acquired radiological features with a characteristic trabecular structure, the radiological density of the regenerate on the Hounsfield scale increased.

The bone regeneration density at the 3-month measurement for patients in the main group was statistically higher than in the comparison group ($p = 0.006$). This difference persisted ($p = 0.001$) during the year of observation.

At month 12, the mean value of the density in the comparison group was 366.4 ± 44.4 units. HU, and for the main group the mean was higher ($p = 0.001$) – 460.8 ± 127.6 units. HU.

When comparing the index of oppositional bone regeneration growth, it was found that at the 3rd, 6th and 12th month, this indicator was statistically significantly higher in patients of the main group than in the comparison group ($p \leq 0,001$). At month 12, the mean value of opposition growth for the main group exceeded ($p < 0.001$) in the comparison group by 1.3 mm (95 % CI 0.8 mm – 1.8 mm).

The process of resorption of the bioactive composite in the defect filled with it occurred in parallel with bone formation, which provided a tight contact of the adhesive composition with the bone and the postoperative stability of the teeth, the roots of which penetrated into the cystic cavity of the jaws. Due to its barrier

properties, the composite prevented the mucous ingrowth of the mucous membrane into the cavity of the postoperative bone defect and the recession of the gingival margin.

In order to diagnose the size of the PCD of the alveolar processes and to correlate with the surrounding anatomic areas and to study the dynamics of bone defect healing, it is advisable to perform cone-ray computed tomography of the facial skull bones after 6-12 months. In order to determine the level of electrical excitability of the teeth, which are included or are adjacent to the lesion, it is advisable to conduct pulp test.

Biocompatibility, biologically active action, gradual biodegradation have been statistically and consistently proven. Faster postoperative healing of the wound of the mucous membrane, acceleration of formation and increase of density of bone regenerate, reduction of risks and number of complications in comparison with a blood clot creates conditions for filling of bone cavities with a bioactive long-acting composite MG for surgical treatment of patient with PCD of alveolar processes of the jaws.

At the same time, taking into account the clinical manifestations and results of additional methods of research, the approach to each individual patient should be individual.

The economic impact of the use of medical supplies produced in Ukraine in the current context of reforming the health care system can be quite significant.

Key words: periapical cystic defects of alveolar jaw processes, odontogenic cysts, scanning electron microscopy, tissue culture method, implantation, biodegradation, folic acid, density of bone regenerate.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС, Демченко ІБ, Кебуладзе ІМ. Перспективний композиційний матеріал з наночастинками срібла та фероцену для хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Пластич., реконструкт. і естетич. хірургія. 2013;(2):46-54. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, брав участь у вивченні матеріалу, написанні тексту статті)

2. Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Дослідження біосумісності нових композитів як заповнювачів кісткових дефектів щелеп. Укр. мед. альманах. 2014;17(2):74-5. (Здобувачем проведено планування експерименту, сумісно – аналіз отриманих результатів, написано текст статті)

3. Маланчук ВО, Швидченко ВС, Галатенко НА, Кулеш ДВ. Усунення перирадикулярних дефектів кістки біоактивними композитами пролонгованої дії. Вісн. стоматології. 2018;29(3):55-61. (Здобувачем проведено лікування хворих, сумісно – аналіз отриманих даних та їх клінічну інтерпретацію, написано текст статті)

4. Швидченко ВС, Маланчук ВО, Воловар ОС, Крижанівська ОО. Ородисперсна форма мелоксикаму у комплексному лікуванні пацієнтів з радикулярними кістами щелеп. Вісн. стоматології. 2019;3(33):53-60. (Здобувачем проведено лікування хворих, сумісно – аналіз та клінічну інтерпретацію отриманих даних, написано текст статті)

5. Malanchuk VO, Shvydchenko VS, Galatenko NA, Kulesh DV. Experimental study of the possibility of using folate-polymer composites for the surgical treatment of periradicular bone defects. Int J Nurs Med Sci. 2018;7(4):30-8. (Здобувачем проведено сумісно – планування та виконання експерименту, особисто – аналіз отриманих результатів, написано текст статті)

6. Malanchuk V, Shvydchenko V, Kryzhanivska O, Galatenko N, Kulesh D. Clinical and morphological substantiation of eliminating of the alveolar bone defects using bioactive long-acting composite “Medical glue”. Modern Science.

2018;5(6):120-8. (Здобувачем проведено лікування хворих, сумісно – аналіз отриманих даних та їх клінічну інтерпретацію, написано текст статті)

7. Маланчук ВО, Галатенко НА, Каплуненко ВГ, Швидченко ВС, Яценко ДВ. Сучасні підходи до усунення кісткових дефектів щелеп біополімерними нановмісними композитами. В: Матеріали II з'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів; 2011 Трав 13-14. Київ; 2011. с. 421-4.

8. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Розробка нових нановмісних композитів для заповнення кісткових дефектів. В: Матеріали III з'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів; 2013 Трав 17-18. Київ; 2013. с. 322-3.

9. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Дослідження біосумісності нановмісних композитів як заповнювачів кісткових дефектів. В: Матеріали III з'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів; 2013 Трав 17-18. Київ; 2013. с. 324-7.

10. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Дослідження ефективності застосування нановмісних композитів як матеріалів для заповнення кісткових дефектів в експерименті. В: Матеріали III з'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів; 2013 Трав 17-18. Київ; 2013. с. 327- 330.

11. Галатенко НА, Маланчук ВО, Каплуненко ВГ, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Застосування полімерних композитів з пролонгованою біологічною дією для заповнення кісткових дефектів в експерименті. В: Матеріали IV з'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів, присвяч. досягненням видат. щелепно-лицевих хірургів; 2015 Трав 15. Київ; 2015. с. 180- 6.

12. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Можливості усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп біоактивними композитами пролонгованої дії. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія; 2016 Трав 13; Київ; 2016.

с. 189-92.

13. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС, Крижанівська ОО. Застосування біоактивних композитів пролонгованої дії в хірургічному лікуванні перирадикулярних дефектів кістки. В: Матеріали V з'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів та міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-літтю Поля Луї Тесье, 100-літтю Павла Захаровича Аржанцева Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія; 2017 Трав 12. Київ; 2017. с. 82-6.

14. Швидченко ВС, Кулеш ДВ. Можливості застосування біоактивних композитів пролонгованої дії в хірургічному лікуванні перирадикулярних дефектів кістки. В: Матеріали IX Міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань ЛОР-органів, краніофасіальної ділянки та органа зору; 2017 Берез 13-14; Київ; 2017. с. 73-4.

15. Швидченко ВС, Галатенко НА. Застосування біоактивних біодеградуючих композитів для усунення перирадикулярних дефектів кістки та попередження зміщення зубів. Журн. Нац. акад. мед. наук України. 2018(Спец вип, Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, присвяч. 25-річчю Нац. акад. мед. наук України):223-4.

16. Маланчук ВО, Швидченко ВС, Галатенко НА, Кулеш ДВ. Біодеградуючі композити для усунення перирадикулярних дефектів кістки та попередження зміщення зубів. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 25-річчю створення Нац. акад. мед. наук України, 40-річчю відновлення наук. дентал. імплантації в Україні Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія; 2018 Трав 11. Київ; 2018. с. 101-4.

17. Швидченко ВС, Галатенко НА, Кулеш ДВ. Фолатсодержащие биодegradирующие композиты для устранения перирадикулярных дефектов кости и предупреждения смещения зубов. В: Сб. тр. Нац. конгр. с междунар. участием Паринские чтения 2018. Перспективные решения в прогнозировании,

диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-челюстно-лицевой области и шеи; 2018 Май 3-4; Минск. Минск: Изд. центр БГУ; 2018. с. 46-9.

18. Маланчук ВО, Галатенко НА, Швидченко ВС, винахідники; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, патентовласник. Спосіб попередження зміщення зубів в ділянці кістозних дефектів щелеп. Патент України № 132039. 2019 Лют 11.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	21
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	31
1.1 Дефекти альвеолярних відростків щелеп: етіологія, патогенез, частота утворення та локалізації, діагностика	31
1.2 Хірургічне лікування дефектів альвеолярних відростків щелеп ..	39
1.3 Аналіз імплантаційних матеріалів для усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп, репаративний остеогенез	45
1.3.1 Усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп полімерними біоактивними матеріалами	51
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	61
2.1 Методи та структура експериментальних досліджень	61
2.2 Методика проведення скануючої електронної мікроскопії	64
2.3 Методика визначення цитотоксичності матеріалу <i>in vitro</i>	65
2.4 Методика проведення експерименту на лабораторних тваринах ..	66
2.5 Матеріали клінічних та рентгенологічних досліджень	70
2.5.1 Загальна характеристика обстежених хворих	70
2.5.2 Методи клінічних та інструментальних досліджень	72
2.5.3 Методи оцінки кісткового регенерату в ділянці дефекту з використанням даних комп'ютерної томографії	74
2.6 Методика усунення периапікальних кістозних дефектів альвеолярних відростків щелеп біоактивним композитом пролонгованої дії клей медичний	76
2.7 Статистичні методи обробки отриманих даних	78
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ВЗАЄМОДІЇ БІОАКТИВНОГО КОМПОЗИТУ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ КЛЕЙ МЕДИЧНИЙ З ЖИВИМИ ТКАНИНАМИ <i>IN VITRO</i> ТА <i>IN VIVO</i>	83

3.1	Результати скануючої електронної мікроскопії структури біоактивного композиту пролонгованої дії клей медичний	83
3.2	Результати визначення цитотоксичності біоактивного композиту пролонгованої дії клей медичний in vitro	85
3.3	Результати морфологічних змін в м'яких тканинах навколо зразків біоактивного композиту пролонгованої дії клей медичний	92
3.4	Результати морфологічних змін в кістковій тканині навколо зразків біоактивного композиту пролонгованої дії клей медичний	98
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ УСУНЕННЯ ДЕФЕКТІВ АЛЬВЕОЛЯРНИХ ВІДРОСТКІВ ЩЕЛЕП БІОАКТИВНИМ КОМПОЗИТОМ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ КЛЕЙ МЕДИЧНИЙ		
106		
4.1	Загальна характеристика хворих, результати клінічних та інструментальних методів дослідження	106
4.2	Характер перебігу післяопераційного періоду, результати клінічних та інструментальних методів дослідження	112
4.3	Результати кількісної оцінки кісткового регенерату в ділянці кісткового дефекту з використанням даних комп'ютерної томографії	120
4.4	Порівняльна оцінка ефективності усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп біоактивним композитом пролонгованої дії клей медичний та кров'яним згустком	127
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ		
131		
ВИСНОВКИ		
137		
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		
140		
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		
141		
ДОДАТКИ		
158		

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БАР	— біологічно активна речовина
ВІ	— вірогідний інтервал
ВР	— відносний ризик
ВЩ	— верхня щелепа
ГАП	— гідроксиапатит
ЕОД	— електроодонтодіагностика
ІФП	— ізоціанатний фторполімер
ІЗ	— імплантований зразок
КМ	— клей медичний
КТ	— комп'ютерна томографія
ЛР	— лікарська речовина
мкм	— мікрометри
ММ	— молекулярна маса
МТА	— мінеральний триоксидний агрегат
НПЗП	— нестероїдні протизапальні препарати
НТР	— направлена тканева регенерація
НЩ	— нижня щелепа
ОА	— оксид азоту
од. HU	— одиниці Хаунсфілда
ОК	— одонтогенні кісти
ПГТ	— показник гістотоксичності тканин
ПКД	— периапікальні кістозні дефекти
ПУ	— поліуретан
СЕМ	— скануюча електронна мікроскопія
СТК	— сполучнотканинна капсула
ФЕ	— фібробластичні елементи
ФК	— фолієва кислота
ЦОГ	— циклооксигеназа

ВСТУП

Актуальність та обґрунтування теми

На сучасному етапі розвитку щелепно-лищевої реконструктивно-відновної хірургії залишається актуальним питання усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп, покращення умов репаративного остеогенезу, використання біосумісних кістковозамінних матеріалів, профілактики післяопераційних ускладнень та покращення якості життя пацієнта після комплексного лікування (Маланчук В.О. та співавт., 2011; Tour G., 2012; Вовк В.Ю., 2012; Рuzін Г.П., 2013; Пюрик В.П. та співавт., 2014; Perjuci F. et al., 2018).

Периапікальні хронічні запальні ураження сприяють розвитку одонтогенних кіст щелеп, кількісна перевага серед яких надається радикальним та резидуальним кістам (57-78 %), які під час нагноєння є причиною виникнення абсцесів, флегмон, періоститу та остеомієліту щелеп (Солнцев А.М., Колесов В.С., 1982; Kreidler J. et al., 1993; Nair P., 1998; Бернадський Ю.Й., 2003; Харьков Л.В. та співавт., 2005; Аветіков Д.С. та співавт., 2012; Шешукова Я.П., 2013, Шувалов С.М. та співавт., 2015).

На сьогодні, практично у всіх регіонах України реєструється високий рівень поширеності запальних та запально-дистрофічних захворювань пародонта, хронічних уражень періодонту, які є провідним чинником часткової чи повної втрати зубів, що призводить до змін у морфології альвеолярних відростків щелеп та прилеглих тканин з формуванням дефектів кістки і становить серед дорослого населення великих міст у різних регіонах від 92 % до 98 % (Поворознюк В.В., Мазур И.П., 2005; Антоненко М.Ю., 2012).

Аналіз джерел літератури вказує на взаємозв'язок розміру кісткового дефекту, термінів та якості його загоєння. Розмір кісткового дефекту більше 10 мм в діаметрі погіршує умови репаративної регенерації кістки та підвищує ризики ускладнень у ранньому та віддаленому післяопераційному періоді.

Окрім того, великі перирадикулярні дефекти супроводжуються зміщенням зубів, яке може продовжуватися протягом всього періоду загоєння та залежить від анатомічної будови, локалізації та функціонального навантаження зубів (Boyne P., Lyon H., 1961; Маланчук В.О., Копчак А.В., 2008; Ferial P., 2018).

Відновленню цілісності альвеолярної кістки перешкоджає наявність взаємопов'язаних факторів: збереження патогенної мікрофлори, інгібуючий вплив епітелію на регенерацію кісткової тканини, низький репаративний потенціал твердих тканин пародонтального комплексу за рахунок відсутності в цій ділянці кісткового мозку, що містить остеогенні клітини-попередники (Астахова В.С., 2000; Маланчук В.О. та співавт., 2005; Усиков Д.В., Иорданишвили А.К., 2014).

Порушення структурно-функціонального стану альвеолярних відростків щелеп, які пов'язані з утворенням кісткового дефекту критичного розміру, проявляється довготривалим і неповноцінним відновленням втрачених тканин, формуванням вторинних дефектів і деформацій, підвищенням ризиків і подовженням термінів оперативних втручань, передпротезної підготовки та протезування (Павленко О.В., 2011; Гулюк А.Г., 2013; Неспрядько В.П., 2013; Ротамель Д. та співавт., 2013, Schemitsch E.H., 2017; Hesham M., 2018).

Серед сучасних клінічних протоколів для ефективного усунення вказаних дефектів альвеолярних відростків щелеп перевагу надають хірургічним методам направленою кістково- та м'якотканинного відновлення, що передбачають використання: вільного автокісткового та/або сполучнотканинного трансплантату, кістковозамісних матеріалів, в тому числі синтетичних біоактивних композитів, мембран-інтерпонентів, дистракційні методи, комбінацію цих методів тощо (Yoshikawa H., 2005; Маланчук В.О. та співавт., 2008; Вовк В.Ю., Вовк Ю.В., 2009; Stavropoulos A. et al., 2010; Pietruska M., Pietruski J., 2012; Stoecklin-Wasmer C. et al., 2013; Філіпський А.В. та співавт., 2014; Kubozono K. et al., 2014; Lang N.P., 2015; Miron R. J. et al., 2016).

Останніми роками в ряді робіт повідомляється про перспективність

застосування біологічно активних полімерних систем в медицині. Завдяки своїй будові, властивостям синтетичні та природні полімери з успіхом використовуються як імплантати та носії біологічно активних речовин та лікарських засобів з пролонгованою дією при усуненні дефектів та/або деформацій тканин. (Розанова И.Б., 1999; Рожнова Р.А., 2000; Клочок О.О. та співавт., 2002; Соколовский М.В., 2003; Галатенко Н.А., Рожнова Р.А. 2013; D'Alessandro D. et al., 2016).

Однією з необхідних умов використання полімерного матеріалу, як тимчасового імплантату, є можливість регулювання термінів його деструкції, враховуючи біомеханічні властивості імплантату та кістки. Такі імплантати знаходяться в організмі до того часу, поки регенераторні процеси відновлять порушену функцію та структуру органу чи тканини, після чого полімер остаточно розсмоктується та виводиться без шкоди для організму (Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., 2013).

Сьогодні більшість досліджень, присвячених вивченню можливості застосування полімерних імплантатів, стосуються різних видів матеріалів на основі поліуретанів в різних ділянках людського організму, а тому існує необхідність в експериментально-клінічному обґрунтуванні використання біологічно активних полімерів в хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії.

На базі Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України отриманий композиційний біоактивний матеріал пролонгованої дії на основі сітчастого поліуретану – Клей медичний (КМ) (ТУ У 21.2-05417041-024:2013), який має здатність розсмоктуватися, а також полімеризуватися в кістковій порожнині, приймаючи її форму та утворюючи адгезійний зв'язок на межі розподілу «полімер – кістка – м'які тканини».

Утворена після полімеризації мікропориста структура композиції сприяє стабільності та поступовому проникненню новоутворених тканин вглиб по мірі біодеградації матеріалу, дифузії біологічних рідин. Пролонгована місцева

дія фолієвої кислоти, введеної до складу композиції, якісно покращує умови регенерації тканин. КМ характеризується високою біосумісністю, відсутністю токсичної, алергенної та канцерогенної дії на оточуючі тканини, здатністю до біодеградації під впливом внутрішнього середовища організму (Лебедев Є.В. та співавт., 2016).

Зазначені властивості КМ створюють передумови для впровадження в клінічну практику даного матеріалу як зразка біоміметичного підходу до вирішення медичної проблеми та потенційно може стати новим напрямком розвитку реконструктивно-відновної хірургії щелепно-лицевої ділянки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О. О. Богомольця: 2015-2017 рр. «Удосконалення методів реконструктивно-відновної хірургії обличчя та дентальної імплантації із урахуванням етіо-патогенетичних, клінічних та анатомо-фізіологічних чинників» (державний реєстраційний номер 0115U000698); 2018-2020 рр. «Вивчити та обґрунтувати методи діагностики і комплексного лікування травматичних пошкоджень кісток лицевого черепа на підставі вивчення біологічних властивостей ушкоджених тканин та комп'ютерних технологій» (державний реєстраційний номер 0118U000150). Дисертант є виконавцем фрагментів вказаних тем науково-дослідних робіт кафедри.

Мета та завдання дослідження

Підвищити ефективність хірургічного лікування пацієнтів з дефектами альвеолярних відростків щелеп шляхом експериментального та клінічного обґрунтування використання біоактивного композиту пролонгованої дії.

Для досягнення вказаної мети потрібно було вирішити наступні **завдання:**

1. Визначити частоту утворення периапікальних кістозних дефектів (ПКД) альвеолярних відростків щелеп в осіб 18-45 років.
2. Вивчити в експерименті ефективність впливу нового біоактивного

композиту пролонгованої дії КМ на тканини в умовах *in vitro* та *in vivo*, обґрунтувати використання біоактивного композиту пролонгованої дії КМ для заповнення ПКД кістки.

3. Удосконалити хірургічні методи усунення ПКД альвеолярних відростків щелеп біоактивним композитом пролонгованої дії КМ та післяопераційну реабілітацію пацієнтів.

4. Порівняти за даними комп'ютерної томографії репаративний остеогенез в ПКД після заповнення його біоактивним композитом пролонгованої дії КМ та кров'яним згустком.

5. Оцінити в порівняльному аспекті ефективність усунення ПКД альвеолярних відростків щелеп із застосуванням біоактивного композиту пролонгованої дії КМ та кров'яного згустку.

Об'єкт дослідження – периапікальні кістозні дефекти альвеолярних відростків щелеп у хворих віком 18-45 років.

Предмет дослідження – дія біоактивного композиту пролонгованої дії КМ на культуру тканин фібробластів та тканини лабораторних тварин. Морфологічна реакція оточуючих тканин експериментальних тварин у місці імплантації біоактивного композиту пролонгованої дії КМ. Структурно-функціональний стан альвеолярних відростків щелеп до/після усунення ПКД біоактивним композитом пролонгованої дії КМ.

Матеріали і методи дослідження

При виконанні роботи були використані наступні методи дослідження:

— **проспективний аналіз** частоти утворення ПКД альвеолярних відростків щелеп в осіб 18-45 років, формування вибірки.

— **клінічні обстеження**: загально-клінічні (за розробленою картою обстеження, додаток А), рентгенологічні (порівняльний аналіз за даними комп'ютерної томографії (КТ) розміру вогнища деструкції, рентгенологічної щільності кісткової тканини в кістозному дефекті щелеп до- та новоутвореного кісткового регенерату через 3, 6, 12 місяців після хірургічного лікування).

— **експериментальні** — вивчення мікроструктури зразків біоактивного композиту пролонгованої дії за допомогою скануючої електронної мікроскопії (СЕМ); вивчення впливу біоактивного композиту пролонгованої дії КМ на клітинні культури фібробластів білих щурів.

— **лабораторні** — гістоморфологічний аналіз макро- та мікропрепаратів тканин експериментальних тварин (гістологічне дослідження).

— **статистичні** — для обробки та аналізу отриманих результатів (визначення середніх та відносних величин, параметричної оцінки вірогідності методом варіаційної статистики з використанням пакету MedStat та EZR v.1.35).

Наукова новизна результатів дослідження

Вперше вивчені особливості мікроструктури та морфології поверхні зразків біоактивного композиту пролонгованої дії КМ за допомогою скануючої електронної мікроскопії (СЕМ).

Вперше під час внутрішньокісткової імплантації нового біоактивного композиту пролонгованої дії КМ експериментальним тваринам вивчено його вплив на основні ланки репаративного остеогенезу.

Отримано нові дані щодо біосумісності та взаємодії досліджуваного матеріалу з тканинами *in vitro* та *in vivo*. Досліджено вплив фолієвої кислоти (ФК) в складі біоактивного композиту КМ на процеси ревазуляризації, пригнічення ексудативної фази запалення, що позитивно впливало на перебіг репаративного процесу в оточуючих тканинах.

Експериментально обґрунтовано доцільність використання біоактивного композиту пролонгованої дії КМ при усуненні кістозних дефектів альвеолярних відростків щелеп.

Виконано комплексну клініко-функціональну діагностику ПКД альвеолярних відростків щелеп, порівняльний аналіз щільності та апозиційного росту кісткового регенерату протягом 3, 6, 12 місяців після

оперативного втручання за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії.

Проведено порівняльний аналіз ефективності усунення ПКД альвеолярних відростків щелеп із застосуванням біоактивного композиту пролонгованої дії КМ та кров'яного згустку.

Практичне значення результатів дослідження

Обґрунтовано новий підхід до хірургічного лікування хворих з дефектами альвеолярних відростків щелеп, за рахунок заповнення кісткової порожнини біоактивним композитом пролонгованої дії КМ, що дозволило достовірно прискорити період загоєння м'яких тканин та зняття швів (у середньому на 1 – 2 доби), знизити ризик виникнення ускладнень, зокрема, післяопераційного зміщення зубів та кілоподібного вrostання слизової оболонки в ділянку кісткового дефекту.

Розроблено «Спосіб попередження зміщення зубів в ділянці кістозних дефектів щелеп» (Деклараційний патент України № 132039), що забезпечує повноцінне заповнення кісткових дефектів, стабілізацію кров'яного згустку та коренів зубів, що пролабують до кісткової порожнини, оптимізує умови регенерації кісткової тканини та слизової оболонки.

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес кафедр: хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця, хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї Української медичної стоматологічної академії, щелепно-лицьової хірургії і стоматології Української військово-медичної академії Міністерства оборони (МО) України; у лікувальний процес відділення щелепно-лицевої хірургії № 2 Київської міської клінічної лікарні № 12, відділення реконструктивно-відновлювальної хірургічної стоматології, пародонтології та дентальної імплантації Центральної стоматологічної поліклініки МО України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням автора, виконаним під науковим керівництвом член - кореспондента НАМН України, заслуженого діяча науки і техніки України, д.мед.н., професора В.О. Маланчука. Автор разом із науковим керівником обрали тему, напрям, мету, завдання роботи, об'єм, методи дослідження. Дисертант самостійно здійснив пошук та проаналізував літературу за тематикою дисертації, виконав більшу частину експериментальних досліджень. У роботі дисертант зібрав експериментальний та клінічний матеріал, провів статистичний аналіз, проаналізував та узагальнив отримані результати.

Більшість наукових публікацій, текст дисертації та автореферат написані автором особисто. У друкованих матеріалах разом із співавторами участь дисертанта є визначальною. Разом із науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Дослідження цитотоксичності біоактивного композиту пролонгованої дії КМ на культурах клітин та експеримент на лабораторних тваринах проведено в експериментально-біологічній лабораторії за допомогою фахівців відділу полімерів медичного призначення (керівник – д.біол.н., проф. Галатенко Н.А.) ДУ «Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України» (директор – д.х.н., Бровко О.О.).

Дослідження методом скануючої електронної мікроскопії, аналіз отриманих даних проведено за участі автора та співробітників ТОВ «НаноМедТех» (завідувач лабораторією — Скорик М.О.) на базі Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона Національної академії наук України (директор — президент НАН України, академік Патон Б.Є.).

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи були представлені та обговорювалися на: науково-практичній конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» (2012 р., м. Київ); V Міжнародному Українському конгресі «Стоматологічна імплантація. Остеоінтеграція» (2012 р., м. Київ); науково-практичній конференції «Сучасна стоматологія та

щелепно-лицева хірургія» (2013 р., м. Київ); III з'їзді Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, (2013 р., м. Київ); IX Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (2017 р., м. Київ); Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю НАМН України (2018 р., м. Київ); Національному конгресі з міжнародною участю «Паринские чтения. Перспективные решения в прогнозировании, диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-челюстно-лицевой области и шеи» (2018 р., м. Мінськ); Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» (2018 р., м. Київ).

Матеріали дисертаційної роботи обговорювалися на засіданнях кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії та доповідалися на засіданні апробаційної ради «Стоматологія» Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць, в тому числі 4 статті в наукових фахових виданнях МОН України, 2 статті в іноземних виданнях, 11 тез у матеріалах конференцій та з'їздів, 1 патент України на корисну модель (№ 132039).

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота представлена на 170-ти сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, переліку умовних позначень, 5-ти розділів, що включають огляд літератури, матеріали та методи, 2 розділи експериментальних та клінічних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, додатки що містить 161 джерело, з яких 98 належать авторам країн СНД та 63 — зарубіжним авторам. Робота проілюстрована 50- ма рисунками, 12- ма таблицями, 5- ма формулами.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Дефекти альвеолярних відростків щелеп: етіологія, діагностика, частота утворення та локалізації

Дослідження проблеми усунення дефектів та деформацій кісток щелеп залишається одним з найскладніших напрямків щелепно-лицевої реконструктивно-відновної хірургії.

На сьогодні, практично у всіх регіонах України реєструється високий рівень поширеності запальних та запально-дистрофічних захворювань пародонта, хронічних уражень тканин періодонту, які є провідним чинником часткової чи повної втрати зубів, що призводить до змін у морфології альвеолярних відростків щелеп та прилеглих тканин з формуванням дефектів, деформацій, зниження біомеханічних властивостей кістки і становить серед дорослого населення великих міст у різних регіонах від 92 % до 98 % [5, 12, 57, 69].

Наявні дефекти та деформації щелеп являють собою не лише медичну проблему (сенсibiliзації організму, порушення харчування, мовлення, складність та/або тривалість передпротезної підготовки), але й сприяють розвитку розладів соціально-психологічного характеру (депресія, зниження рівня самооцінки, позитивного мислення). Разом з тим, при вирішенні даної проблеми лікар повинен обрати лікувальну тактику, яка буде поєднувати біологічно виправдані концепції та методики із можливістю технічного забезпечення лікувального процесу та реабілітації хворого [16, 58, 64, 94, 122].

В зв'язку зі значним поширенням серед населення карієсу та його ускладнень, а саме хронічних форм періодонтиту, з переважною частотою виникнення в осіб працездатного віку (20 – 45 років) та майже однаковим розподіленням серед чоловіків і жінок, частота кістоутворення в щелепах зростає, кількісна перевага серед якого надається саме радикулярним та резидуальним (залишковим) кістам (78-86 %). Збільшуючись в розмірах вони

спричиняють руйнування кісткової тканини, втрату зубів зі змінами у морфології альвеолярних відростків щелеп та прилеглих тканин, формуванням дефектів кістки критичного розміру та, в разі приєднання інфекції та нагноєння кісти, розвитком важких ускладнень, зокрема абсцесів, флегмон, періоститу та остеомієліту щелеп [1, 2, 13, 16, 17, 39, 41, 62, 83, 93, 95, 110, 123, 134, 138, 155].

Дефекти альвеолярних відростків щелеп, що розвинулися в результаті утворення радикулярних кіст, в 1,5-2 рази частіше виникають біля зубів верхньої щелепи, ніж нижньої. Одонтогенні кісти (ОК) рівнозначно виникають на обох сторонах щелеп, переважна більшість яких діагностуються в ділянці від 13 до 23 зубів [50, 151, 155].

З наукових досліджень відомо, що виникнення ОК щелеп пов'язано з порушенням формування та прорізування зубів або з розвитком інфекційно-запального процесу біля верхівки кореня зуба за наявності інфікованої та некротизованої пульпи при ускладненому карієсі. Кістозні перирадикулярні ураження вміщують епітеліальні клітини, які є похідними залишків зубоутворюючого епітелію – острівців Маляссе. Механізми походження епітеліальних включень в товщі кістки залишаються до кінця не визначеними. Разом з тим, більшість авторів підтримують теорію запального патогенезу радикулярних кіст. У багатьох випадках причиною виникнення радикулярної кісти може бути травма зуба [94, 134, 144, 148].

Досліджені основні етапи кістоутворення виглядають наступним чином: подразнені продуктами запального процесу епітеліальні клітини розмножуються, розростаючись, формують сіткоподібні або тяжеподібні структури. Захисною реакцією організму від інфекції в периапікальній ділянці є формування гранульоми. Морфологічно гранульома має деяку подібність до грануляційної тканини, що утворюється при загноєнні рани. Вона складається із молодих капілярів і містить велику кількість макрофагів і фібробластів, які продукують колаген, що відмежовує гранульому від нормальної тканини. Залежно від етіології, всередині гранульоми містяться різні кількості

нейтрофілів, лімфоцитів, плазматичних клітин, еозинофілів. З макрофагів, що втрачають здатність до розподілу утворюються спеціальні клітини гранульоми — епітеліоїдні клітини, що нагадують за формою клітини паросткового шару зроговілого епітелію та активно секретують медіатори запалення [16, 37, 134].

Згідно останніх патофізіологічних досліджень, довготривалість хронічного запалення обумовлена наступними причинами: макрофаги у запальному вогнищі мають тривалий життєвий цикл (від тижнів до років); з кісткового мозку гематогенним шляхом до гранульоми постійно надходять нові моноцити. Велика кількість активованих макрофагів, які, через особливі гемопоетини, стимулюють утворення фагоцитів у кістковому мозку, серед них і колонієстимулюючий фактор Меткалфа, буде перевищувати їх елімінацію з гранульоми, і як наслідок, унеможливлують її розсмоктування [15].

Загибель клітин внаслідок дистрофічних змін і трофічних порушень у гранульомі сприяє утворенню мікроскопічних порожнин, які, поєднуючись між собою та наповнюючись трансудатом, формують кістогранульоми.

Подальший ріст кісти зумовлений вищим, ніж у крові, осмотичним тиском кістозної рідини, тиск якої може змінюватися залежно від інтенсивності запального процесу від 10 до 80 мм.рт.ст. і, навіть, за даними Y. Kubota (2004) [124] досягати 254,0 – 157,3 мм.рт.ст./см² [16, 27].

Молекулярний механізм збільшення розміру кіст пояснюється остеолітичною дією високих рівнів інтерлейкіну-1,-3,-6, наявністю ефекторних молекул (матричні металопротеїнази-1 та -2), гамма-інтерферону (IFN- γ), фактору некрозу пухлин альфа (TNF- α), гранулоцито-макрофагального колонієстимулюючого фактору (GM-CSF), які виявлено в її стінці та рідині [10, 13, 114, 116, 130, 134].

Прогресуюче збільшення кісти в об'ємі чинить тиск на суміжну кісткову тканину, яка компенсаторно перебудовується, а згодом атрофується. Вказані зміни, що супроводжують процес кістоутворення, в майбутньому впливають на розвиток характерної клінічної симптоматики радикулярних кіст щелеп, які ростуть в бік найменшого опору.

Вищезазначені фактори впливають на локалізацію та форму ОК, що визначається анатомічними особливостями будови щелепних кісток, висотою альвеолярного краю, розташуванням зачатків та коренів зубів. За рахунок превалювання процесу резорбції над опозиційним ростом кістка поступово стоншується. Наближуючись до зовнішньої поверхні щелепи, кіста викликає вип'ячування і деформацію альвеолярного відростка, тіла щелепи та асиметрію обличчя.

За спостереженнями Ю. Й. Бернадського [16], кісти, які локалізуються в ділянці різців, ікол і премолярів, переважно ростуть у вестибулярному напрямку, тому що не мають достатнього опору зі сторони зовнішнього компактного шару; в ділянці коренів нижнього третього моляру, ріст відбувається дозаду та вгору, досягаючи кута та гілки щелепи.

Такі ознаки кісти можуть бути визначені під час суб'єктивного та об'єктивного методів обстеження. Стоншена кістка зазвичай покрита незміненою слизовою оболонкою з дещо вираженим судинним малюнком. При натисканні на ділянку вип'ячування пальцем виникає звук хрускоту пергаментного паперу, відповідний симптом був описаний Дюпюїтреном в 1839 році.

Близьке розташування кореня(ів) причинного зуба та кісти до зовнішньої поверхні щелепи, може сприяти поступовій деструкції кортикального шару кістки та росту кісти субперіостально, тоді, на відміну від пергаментного хрускоту, виникає симптом флюктуації.

Кісти верхньої щелепи ростуть значно швидше, як кісти нижньої щелепи, і швидше досягають великих розмірів. Це пояснюється тим, що шар губчатої речовини порівняно більш тонкий, а компактний шар верхньої щелепи легко піддається вип'ячуванню. Кіста верхньої щелепи може рости в сторону присінка рота, верхньощелепного синуса, порожнини носа. При пневматичному типі верхньощелепного синуса, кісти верхньої щелепи, які локалізуються в бічних відділах альвеолярного відростка зустрічають менший опір кістки нижньої стінки синуса, прилеглої безпосередньо до верхівок

коренів зубів. Такі кісти, поступово врастають у верхньощелепний синус, тільки після його заповнення починають проявлятися клінічною симптоматикою верхньощелепного синуситу та деформацією верхньої щелепи [52].

При низькому та широкому альвеолярному відростку верхньої щелепи кіста, яка виникає в ділянці центральних зубів швидко росте в напрямку дна порожнини носа та деформує його у вигляді вип'ячування, утворюючи так званий валик Гербера або, при більш латеральному розташуванні – латеральної стінки нижнього носового ходу. Під час одночасного пальпування зі сторони присінка рота та порожнини носа може визначатися симптом флюктуації [16].

Кісти щелеп, які локалізуються в ділянці нижньощелепного каналу, можуть викликати біль та/або парестезію – симптом Венсана, який виникає при здавлюванні або розтягненні нерва, а також внаслідок токсичної дії інфекційно-запального вогнища на нерв. Після хірургічного розкриття та дренивання гнійного вогнища або самовільного утворення нориці, процес переходить в хронічну стадію і даний симптом може повністю зникати.

Великі розміри кістозних уражень сприяють виникненню резорбційних переломів нижньої щелепи, що потребує стаціонарного лікування, поєднання операції кістектомії з додатковими методами репозиції та фіксації кісткових фрагментів [58, 89].

Інфікування ОК може відбуватись на різних стадіях їх розвитку. Типовими вхідними воротами для мікроорганізмів є кореневі канали зубів. Нагноєння кісти, зумовлене здебільшого активізацією периапікальної інфекції в результаті зниження імунітету, травми зуба, ятрогенних факторів та може виникати, згідно джерел літератури, у 22,7 – 46,6 % випадків Загострення запального процесу окрім класичних ознак запалення, може супроводжуватися появою на слизовій оболонці ясен в проекції коренів причинних зубів нориці з гнійно-геморагічними виділеннями [2, 3, 31, 37, 95].

Дані бактеріологічного аналізу складу мікрофлори в кістозному вмісті вказує на наявність асоціації мікроорганізмів, до складу яких входять в різних

співвідношеннях *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella*, Грам-позитивні палички та дріжджеподібні гриби з сімейства *Candida* [70].

При обстеженні хворих з кістозними утвореннями щелеп використовують загальноклінічні дослідження, які включають вивчення скарг хворого (порушення симетричності обличчя, наявність вип'ячування стінки альвеолярного відростка, біль в ділянці перехідної складки, рухомість зубів, наявність нориці та характер виділень з неї, неприємний запах з рота тощо), анамнез хвороби, чи звертався пацієнт за допомогою, яке лікування проводилося і який був результат.

З анамнезу життя з'ясовують перенесені та супутні захворювання, спадковість, оперативні втручання, алергологічний статус тощо.

Під час огляду визначають симетрію обличчя, стан регіонарних лімфатичних вузлів, зміну кольору слизових оболонок, зубну формулу, локалізацію кісти та ступінь вип'ячування або резорбції кісткової стінки над нею, близькість до суміжних анатомічних ділянок з метою необхідності призначення додаткових методів обстеження, визначенням методики та обсягу оперативного втручання. За наявності супутньої патології проводять консультації відповідних фахівців.

Під час перебування хворого на стаціонарному лікуванні лабораторні дослідження включають загальні аналізи крові, сечі, визначення рівня цукру, а перед операцією – аналізи крові на сифіліс, ВІЛ-інфекцію, гепатити, тощо. Вони можуть бути доповнені бактеріологічними, імунологічними, біохімічними дослідженнями. У разі термінової госпіталізації визначають групу крові та резус-фактор [57].

Обов'язковим методом діагностики дефектів альвеолярних відростків щелеп є рентгенологічне обстеження. Окрім внутрішньоротових контактних рентгенограм альвеолярних відростків щелеп, які дають невелике двовимірне зображення співвідношення вогнища деструкції кістки з причинним та сусідніми зубами, можливо застосовувати оглядові рентгенографії нижньої

щелепи в стандартних проекціях, ортопантомографію.

Оцінка якості заміщення кісткової тканини у місці післяопераційного дефекту проводиться шляхом візуального порівняння рентгенологічної щільності новоутвореного кісткового регенерату з навколишніми ділянками здорової кісткової тканини щелеп.

За даними рентгенографії радикулярна кіста (РК) щелепи візуалізується у вигляді гомогенної ділянки розрідження кісткової тканини округлої чи овальної форми з чіткими контурами, від 1 до 5-6 см і більше. Вогнище деструкції кістки пов'язане з коренем причинного зуба, періодонтальна щілина з боку кісти відсутня, дивергенція коренів поруч розташованих зубів, а при кістах, які межують з верхньощелепним синусом, виявляється стоншення та/або зміщення кісткового дна останнього. При нагноєнні кісти, її контури на рентгенограмі стають нечіткими, може втрачатися округла форма, а по її краям з'являються ознаки деструкції кісткової тканини.

З огляду на планування оперативного втручання, визначення істинних розмірів кісткового дефекту, який залишається після видалення оболонки кісти, взаємовідношення з оточуючими анатомічними структурами залишається складною задачею рентген-діагностики дефектів альвеолярних відростків щелеп.

При трактуванні результатів аналізу стандартних внутрішньротових, позаротових рентгенограм низка авторів вказують на можливість помилок, проекційні накладання та спотворення, тому, останніми роками найбільш точним і достовірним є метод комп'ютерної томографії (КТ), який дозволяє створити 3-плосинний вигляд моделі досліджуваного відділу кісток черепа. Метод працює за принципом сканування, у результаті отримують серію паралельних зрізів у тій чи іншій площині, інтервал між якими може бути менше 1 мм [19, 30, 35, 71, 145].

Перевагою КТ є її висока роздільна здатність, що дає змогу оцінювати зміни не тільки в кістці, але й у м'яких тканинах, проводити вимірювання рентгенологічної щільності кісткової тканини (денситометрію) за шкалою

Г. Н. Хаунсфілда [143], контроль на етапах динамічного спостереження і лікування.

Отже, застосування тривимірної КТ надає можливість проведення диференційної діагностики захворювань альвеолярних відростків щелеп, поставити правильний діагноз і визначити план лікування пацієнта, що зменшує ризики ускладнень та підвищує якість хірургічного лікування.

Дози опромінення, які були розраховані для рентгенологічного дослідження лицевого відділу черепа, при конусно-променевої комп'ютерній томографії, порівняно з іншими видами КТ, знижене в десятки разів. У процесі дослідження черепа на послідовному конвенційному томографі пацієнт отримує 1000-1500 мкЗв (мікрорівертів), на спіральному – не менше 400 мкЗв. При скануванні щелепно-лицьової ділянки за допомогою томографа з площинним сенсором променеве навантаження становить, залежно від експозиції, лише 40-50 мкЗв, що в цілому, наближено до доз опромінення пацієнта під час ортопантомографії.

З технічної точки зору, воксель конусно-променевої томограми завжди ізотропний, тобто кубічної форми, а спіральна томограма, у більшості випадків, передбачає наявність анізотропного вокселя (у формі паралелепіпеда), що негативно впливає на якість зображення косих реформатів, які є найціннішим дослідницьким матеріалом для лікаря-стоматолога [44, 73, 75, 145].

Діагноз РК підтверджується при гістологічному дослідженні видалених патологічних тканин, диференційно-діагностичними ознаками є наявність периапікальної порожнини, висланої епітелієм, за типом покривного плоского епітелію ротової порожнини без повного ороговіння; проростання епітеліального прошарку в грануляційну тканину, яка безпосередньо прилягає до оточуючої кістки. Наслідком хронічного перебігу запального процесу в стінці кістки є часткова десквамація, виразкування, локальне стоншення або гіперплазія багат шарового плоского епітелію, а також наявність в епітеліальному шарі та грануляційній тканині значної кількості лейкоцитів [52,

85, 98].

Враховуючи можливість утворення фісуральних кіст (кісти протоки різцевого каналу, глобуломаксилярні кісти) верхньої щелепи, патогістологічне дослідження видалених тканин лишається ключовим елементом проведення диференційної діагностики кістозних дефектів щелеп [97].

Під час пункційної біопсії РК та/або аспірації із каналу причинного зуба переважно отримують світло-бурштинову рідину з домішками кристалів холестерину, що пов'язано з розпадом багатих на ліпіди клітинних структур, хоча деякі дослідники вказують на гематогенне походження холестерину [50]. Отримання гнійного пунктату дозволяє провести його бактеріологічне дослідження з визначенням чутливості мікроорганізмів та призначити відповідну антибактеріальну терапію. Вміст пунктату дозволяє провести диференціальну діагностику з різними видами кіст щелеп, внутрішньокістковою гемангіомою та іншими новоутвореннями щелеп.

Важливим методом діагностики щелепних кіст є електроодонтометрія (ЕОД), яка застосовується для визначення порога збудливості пульпи прилеглих до кісти зубів. Підвищення порогу електрозбудливості від 60 мА до 100 мА може свідчити про некроз пульпи та бути показанням до їх передопераційного ендодонтичного лікування. В той же час, результати ЕОД співставляють з даними об'єктивного та рентгенологічного обстеження з метою вирішення питань доцільності ревізії та пломбування корневих каналів зубів, що прилягають до кісти або видалення зубів. Низка авторів вказує на те, що видалення кісти з наступною регенерацією тканин у місці дефекту сприяє відновленню чутливості значної кількості зубів [2].

1.2 Хірургічне лікування дефектів альвеолярних відростків щелеп

Удосконалення методів лікування дефектів альвеолярних відростків щелеп, які пов'язані з утворенням одонтогенних кіст (ОК) залишається актуальною проблемою хірургічної стоматології, що обумовлено високою частотою перирадикулярних уражень в осіб працездатного віку (18-45 років),

можливістю розвитку кісткових дефектів критичного розміру, виникнення інфекційно-гнійних ускладнень м'яких тканин та кісток щелеп, що призводить до втрати зубів, виникнення резорбційного перелому, а також достатньо часто виникаючих рецидивів після проведеного хірургічного лікування.

Основними методиками хірургічного лікування дефектів альвеолярних відростків щелеп, які утворилися внаслідок розвитку радикулярних кіст є: 1) цистектомія (операція Парч II); 2) цистектомія з подальшим кістково-пластичним усуненням дефекта; 3) пластична цистотомія.

Грунтуючись на тому, що епітелій оболонки кісти та слизової оболонки порожнини рота мають однакову будову, класична цистотомія (Парч I), передбачає видалення лише зовнішньої стінки кісти. Після цього епітелій слизової оболонки порожнини рота та стінки кісти зростаються. Під збереженою частиною кістозної оболонки починається апозиційний ріст кістки, внаслідок чого кістозна порожнина зменшується. Однак, за анатомо-морфологічними та структурно-функціональними ознаками, альвеолярний відросток щелепи лишається не відновленим або відновленим тільки частково.

Вважаючи радикулярну кісту кінцевим етапом розвитку гранулематозного запалення, було запропоновано інший метод операції – цистектомію (Парч II), при якій оболонка кісти видаляється повністю, а причинні зуби або видаляються, або проводиться резекція верхівок їх коренів.

При проведенні операції цистектомії поблизу нижньощелепного каналу є ризики пошкодження стінки каналу та судинно-нервового пучка, що призводить до помірної кровотечі під час операції з наступною довготривалою парестезією нижньої губи та підборіддя з відповідної сторони. У випадку інфікування та/або аутолізу кров'яного згустку після видалення кісти, рана довготривало загоюється вторинним натягом та потребує повторної операції.

Описане втручання має наступні недоліки, що впливають на результат лікування: складність і травматичність проведення операції залежно від локалізації та розміру ОК, можливість розпаду та нагноєння кров'яного згустка у великих за розміром кісткових дефектах, залучення під час операції

прилеглих до оболонки кісти зубів, які необхідно буде ендодонтично лікувати, а також можливість виникнення рецидивів.

Разом з цим, на сучасному етапі розвитку реконструктивно-відновної хірургії перевага надається органозберігаючим хірургічним методам лікування перирадикулярних уражень та дефектів щелеп, метою яких є, окрім усунення патологічно змінених тканин, адекватне збереження та забезпечення подальшого функціонування зуба (зубів), профілактика утворення післяопераційних дефектів та деформацій альвеолярних відростків щелеп [57, 87].

Згідно даних літератури, доведена висока ефективність застосування методики цистектомії з резекцією верхівки кореня зуба та його ретроградним пломбуванням біоінертними матеріалами, повноцінне відновлення анатомічних структур ураженої ділянки відбувалося у 63-90 % випадків [103, 122, 140, 154, 157].

Аналіз джерел літератури вказує на експериментально доведений взаємозв'язок розміру кісткового дефекту, термінів та якості його загоєння. В дослідженнях Р. Воупе (1961) [100] біопсійним методом (біопсія проводилася на 4, 5, 8 місяці дослідження) визначено, що периапікальні дефекти (9-12 мм) із збереженням хоча б однієї кортикальної пластинки мають килоподібне вrostання фіброзної тканини, тоді як менші дефекти мають повноцінну кісткову регенерацію. Відповідну регенерацію дефектів до 5 мм показав у своїй роботі Е. Нjorting-Hansen (1970) [119] незалежно від анатомічної ділянки. Подібне дослідження провели Е. Нjorting-Hansen, Jo. Andreason у 1971 р. [118] на собаках, де кісткові дефекти до 5 мм з однією інтактною кортикальною пластинкою загоювалися повністю, а бікорткальні дефекти – частково. Дефекти більшого розміру загоювалися, але з пролабуванням фіброзної тканини.

Вищезазначене відображає концепцію утворення дефектів критичного розміру, до яких належать будь які кісткові дефекти, які не загоюються самовільно протягом життя тварини чи людини або кісткова регенерація

менше 10 % протягом першого року після хірургічного втручання (Hesham M. et al., 2018) [117].

На сьогодні, отримано дані щодо прямого впливу розміру дефекту кортикальної пластинки, утвореного за рахунок розростання одонтогенної кістки та/або проведеної остеотомії на швидкість регенерації кістки: менше 5 мм – 6,4 місяці; 6-10 мм – 7,25 місяці; більше 10 мм – 11 місяців і більше. Зважаючи на це, остеотомія повинна бути якомога меншою, але за необхідності, якнайбільшою для досягнення лікувальної мети [140].

Окрім того, великі перирадикулярні дефекти можуть супроводжуватися зміщенням зубів, яке продовжується протягом всього періоду загоєння та залежить від анатомічної будови, локалізації та функціонального навантаження зубів, підвищувати ризики розвитку інфекційно-запальних ускладнень в ранньому та віддаленому післяопераційному періоді [52, 138].

Важливою складовою підвищення ефективності оперативного втручання в ділянці альвеолярних відростків щелеп та покращення умов перебігу післяопераційного періоду є робота з м'якими тканинами згідно сучасних концепцій апікальної хірургії [140].

Аналіз оглядових та клінічних джерел літератури дозволяє визначити певний перелік змін та вдосконалень щодо виконання традиційних хірургічних маніпуляцій, а саме: не рекомендується проводити напівмісяцевий розтин слизової оболонки, особливо у фронтальній ділянці, через відсутність адекватного доступу та формування помітного рубця, можливе потрапляння лінії шва в проекції кісткової порожнини з наступною дигісценцією країв рани; основа клаптя повинна бути незначно ширшою ніж вільна частина (1-3 град.), що сприяє швидкому загоєнню без рубця та адекватному доступу до операційного поля; розріз не повинен закінчуватися на стоншеній частині ясен та в ділянці перехідної складки; для швидкого загоєння рани рекомендовано використовувати монофіламентний шовний матеріал (5.0, 6.0; поліпропілен – 6.0, 7.0); з метою збереження міжзубного сосочка використовуються розрізи біля його основи (papilla base incision) або з розщепленням сосочка (split papilla

incision); ретракція слизово-окісного клаптя проводиться за допомогою опорного кісткового жолобка, який формується фрезою нижче рівня верхівки кореня, дозволяючи провести остеотомію та наступну резекцію верхівки кореня зуба, створюючи умови для стабілізації клаптя, профілактики пошкодження підборідного нерва, післяопераційної парастезії, набряку м'яких тканин; зняття швів можливо проводити на 48-72 год. після втручання [106, 122, 127, 141, 161].

Зазначені особливості хірургічного лікування дефектів альвеолярних відростків щелеп, які утворюються внаслідок розвитку уражень периапікальних тканин, сприяють пошуку та застосуванню нових методів діагностики та оперативних втручань. Використання сучасних методик, належного інструментарію та матеріалів надає можливість отримати сприятливий і передбачуваний результат, оптимізувати інтраопераційну роботу з м'якими та кістковими тканинами, обробку рани, резекцію верхівки кореня зуба та його пломбування, заповнення великих кісткових дефектів біосумісними матеріалами з можливістю їх біодеградації та створення умов для направленої регенерації тканин.

Клінічний успіх того чи іншого методу хірургічного лікування дефектів альвеолярних відростків щелеп та відновлення структурно-функціональної цілісності тканин у значній мірі залежить від якості передопераційної підготовки та відповідного післяопераційного супроводу [6, 57].

Перед початком лікування між лікарем і пацієнтом необхідно налагодити такі відносини, які дозволяють обговорювати всі важливі питання. Пацієнту необхідно пояснити характер наявної проблеми та особливості втручання, яке передбачається виконати для усунення ситуації, що склалася.

Однією з найбільш важливих складових передопераційного спілкування є відверте обговорення прогнозу та можливих наслідків хірургічного втручання. Необхідно зауважити значення анатомічних структур, які можуть бути пошкоджені під час проведення операції. Корисним доповненням є письмові рекомендації для передопераційного та післяопераційного періодів,

оскільки пацієнт може легко забути проведений на словах інструктаж. Під час планування методів діагностики та лікування, лікар має залучати пацієнта до процесу прийняття рішення щодо хірургічного втручання, що має відобразитися письмово у поінформованій згоді [57].

Стандартними етапами підготовки до хірургічного втручання з метою усунення ПКД альвеолярних відростків щелеп є: обґрунтування та проведення професійної гігієни, санація порожнини рота, ендодонтичне лікування зубів в зоні хірургічного втручання (за показами), іммобілізація рухомих зубів (скловолоконне шинування), протизапальна та антибактеріальна терапія. Метою цих заходів є максимальне зниження запальних явищ у тканинах пародонту, що буде сприяти профілактиці ускладнень та швидкому відновленню уражених тканин [6, 33].

Огляд джерел літератури вказує на необхідність застосування нестероїдних протизапальних препаратів, серед яких перевага надається селективним інгібіторам циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) за 30-60 хв до операції.

Досліджено високу ефективність застосування в хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії нестероїдного протизапального засобу – Мовіксикам ОДТ 15 мг (діюча речовина – мелоксикам), який є селективним інгібітором ЦОГ-2 з метою додаткового зменшення больової чутливості під час (особливо у випадку проведення остеотомії) та після хірургічного втручання, зменшення набряку м'яких тканин та м'язевого спазму, зниження перед- та інтраопераційного стресу [102, 137, 156].

Серед наукових джерел літератури відображено достатньо даних, які свідчать про ефективність використання у післяопераційному періоді препаратів на основі серратопептідази (Серрата, Мовіназа), протеолітичного ферменту, що має фібринолітичну, протизапальну та протинабрякову активність. Серратопептідаза добре проникає у місця запалення, лізує некротизовані тканини та продукти їх розпаду, зменшує гіперемію, прискорює проникнення й активність антибіотиків, блокує вихід больових амінів, що об'єктивно зменшує рівень болю [22, 81].

Сприятливому перебігу репаративних процесів слизової оболонки ротової порожнини допомагає застосування пацієнтом у перед- та післяопераційному періоді лікувально-профілактичних засобів гігієни, які мають виражену місцеву протизапальну, антисептичну та ранозагоювальну дію.

Аналізуючи дані фахових джерел літератури, пріоритетними напрямками у лікуванні хворих з дефектами альвеолярних відростків щелеп залишається поліпшення якості обстеження та підготовки хворого до операції, вибору адекватного та передбачуваного методу лікування, удосконалення методів або окремих етапів оперативного втручання з поєднанням біологічно виправданих концепцій та методик із застосуванням сучасного обладнання, інструментів та матеріалів.

1.3 Аналіз імплантаційних матеріалів для усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп, репаративний остеогенез

Імплантатами називають клас виробів медичного призначення заданої форми з небіологічного матеріалу, які вводять в організм для виконання певних функцій протягом тривалого часу. Використання імплантатів можливе самостійно та в комбінації з живими тканинами, переважно — кістковою [53, 126].

Залишається актуальним питання пошуку імплантаційних матеріалів, які повинні відповідати наступним вимогам: бути біосумісними, біоінертними або біоактивними. Не мати канцерогенної, токсичної, алергенної дії, не викликати корозії при контакті з живими тканинами організму, бути стійкими до впливу внутрішнього середовища організму, мати тепло- та електропровідність, близьку до тканинної, володіти механічною міцністю, пружно-еластичними властивостями, поступовою біодеградацією. Важливими складовими також є відносна простота виробництва, стерилізації, можливість отримання необхідної форми та структури матеріалу (наприклад, пористої), низька собівартість [104, 109, 112, 141].

Згідно з сучасними клінічними протоколами усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп перевагу надають хірургічним методам направленого кістково- та м'якотканинного відновлення, що передбачають використання: вільного автокісткового та/або сполучнотканинного трансплантату для фіксації його на альвеолярному відростку; кістковозамінних матеріалів, в тому числі синтетичних біоактивних композитів; мембран-інтерпонентів; дистракційних методів; комбінацію цих методів тощо.

Недоліком цих способів є наступне: 1) відсутність трофіки вільного трансплантату, 2) створення дефекту донорської зони, 3) проведення додаткової операції для забору трансплантату, 4) відшарування слизово-окісного клаптя від альвеолярних відростків щелеп, що значно погіршує кровообіг сприймаючої кістки, 5) внесення в кісткову рану сторонньої речовини (кістковозамінного матеріалу) який не містить біологічних речовин, 6) введення інтерпоненту (мембрани) між трансплантатом або кістковозамінним матеріалом, яке не забезпечує кровопостачання та феномен індуцибельного остеогенезу, 7) під час розсмоктування мембрани вони вимагають додаткових зусиль з боку тканин для їх елімінації, а надто активне розсмоктування мембрани може призвести і до розсмоктування кістки або кістковозамінних матеріалів, 8) виготовлена з біологічних компонентів мембрана (колаген) може обумовити алергічні, а потім – запальні ускладнення, відторгнення мембрани, додаткову втрату кістки, подовження часу реабілітації пацієнта [20, 52, 56, 72, 80, 125, 141, 149, 152, 153, 160].

Імплантаційний матеріал, який використовується для заповнення кісткових дефектів альвеолярних відростків щелеп, повинен мати такі характеристики: бути стійким упродовж періоду інтеграції імплантату; зберігати свій обсяг оптимальний період часу, щоб забезпечити вrostання кістки в міжпористий простір (діаметр 100-150 мкм); залучати суміжні остеогенні клітини, для формування власної кісткової тканини в межах матеріалу; резорбуватися та ремодельоватися; бути технологічно простим у виготовленні, не викликати неприємних відчуттів у пацієнта; мати можливість

прогнозування рівня успіху [18, 66, 78].

Технологія виготовлення кістковозамінних композиційних матеріалів визначає їх основні важливі та необхідні для імплантації в ділянку дефекту властивості (остеокондукцію, остеоіндукцію, остеогенність).

Остеоіндуктивність визначається як здатність викликати утворення кісткової тканини (остеогенез) шляхом ініціалізації або трансформації недиференційованих та плюрипотентних клітин в кістково-утворюючі клітинні лінії. За науковими даними літератури подібні властивості доведені тільки для кісткових морфогенетичних білків і споріднених пептидів.

Остеогенна властивість імплантату дозволяє включати власні остеогенні клітини в ріст нових кісткових клітин – остеоцитів.

Остеокондуктивність розглядається як здатність імплантату бути структурною основою для адгезії та вrostання остеобластів та остеопрогеніторних клітин з краю дефекту у тривимірну будову трансплантата, підтримки їх проліферації та реваскуляризації, у поєднанні чи окремо з остеоіндукцією [99].

Остеоїдна структура (скафолд-система) широко використовується при створенні кондуктивних препаратів, в яких штучно відтворена або збережена природня структура кісткової тканини. Враховуючи, що кістковій тканині притаманні дві паралельно існуючі тривимірні структури – загальна для всіх тканин колагенова та унікальна мінеральна (визначає її властивості), – пропонується використовувати матеріали на основі структурованого колагену або депротейнізовані препарати кістки чи їх синтетичні аналоги. В ідеальних умовах заселення цих структур одонтобластами призведе до включення їх до складу новоствореної кістки, що забезпечить її регулярність і достатню мінералізацію, тобто якість [65].

Ідеальний кістковозамінний матеріал повинен володіти в повній мірі всіма перерахованими якостями, тобто весь об'єм матеріалу повинен включатися/замінюватися новоутвореними тканинами.

В даний час використовується умовна класифікація кістковозамінних

біоматеріалів за джерелом отримання: 1) аутотрансплантат – тканина, отримана з іншої ділянки тіла однієї людини; 2) алло- (гомо-) трансплантат – тканина, отримана в іншій особині того ж виду; 3) гетеро- (ксено-) трансплантати – тканина, отримана в особині іншого виду.

Зазначена класифікація не відображає функціональне навантаження, яку несуть різні частини поєднань типів трансплантатів, що використовуються в хірургії. Крім того, не існує однокомпонентного препарату, який би задовольняв всім вимогам [65, 88, 111].

Використання вільних автологічних трансплантатів кістки є найбільш наближеними до «золотого стандарту» при реконструктивно-відновних операціях у щелепно-лицевій ділянці та володіють наступними властивостями: 1) не викликають імунологічні реакції відторгнення); 2) відсутній ризик розсмоктування або патологічної перебудови трансплантата; 3) мають високу життєздатність і можливість ремоделювання навіть в умовах інфікованого тканинного ложа; 4) здатні до подальшого (координованого) розвитку, що важливо для збереження симетричності щелепи у віддалені післяопераційні терміни; 5) універсальні для хазяїна; 6) виключено ризик інфікування сторонніми збудниками; 7) швидка васкуляризація, перебудова та адаптація до нових умов [58].

Разом з тим, визначені певні недоліки використання аутотрансплантатів: 1) для їх отримання потрібне додаткове оперативне втручання, що пов'язане з додатковою травмою, крововтратою, больовим синдромом, рубцюванням, дискомфортом у донорській ділянці; 2) утворення дефекту донорської ділянки (кістки); 3) кількість донорського матеріалу обмежена, а його форма та розміри не завжди відповідають необхідним вимогам; 4) подовжується час операції; 5) застосування автокістки в подрібненому вигляді позбавляє її структурного компонента [1, 58, 111].

Однак, враховуючи наявність в автологічних трансплантатах усіх живих клітин кісткової тканини, їх використовують для усунення кісткових дефектів, оскільки вони сприяють перебудові кістки за допомогою процесів прямого

остеогенезу, остеоіндукції та остеокондукції [12, 58, 65].

Під час проведення операцій з метою усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп часто використовують кістковозамінні алопластичні матеріали, перевагами використання яких є: 1) остеокондукція; 2) немає потреби в додатковій операції, що зменшує час оперативного втручання та його травматичність; 3) є можливість повного відтворення анатомічної форми; 4) можуть зберігатися тривалий час, що залежить від виду консервації; 5) можна додатково обробляти для надання їм бажаних властивостей (наприклад, видаляти з них мінеральний компонент, білки, або насичувати необхідними речовинами) [58, 78].

Недоліки використання алотрансплантатів: 1) інертні або мають низькі остеогенні властивості; 2) на трансплантат виникає імунна реакція (відторгнення) різного ступеня активності; 3) є нестійкими до інфекції, тому є вірогідність інфікування трансплантата та нагноєння операційної рани з його наступним відторгненням; 4) в організмі, що росте, не здатні до росту, тому пацієнт буде потребувати додаткової операції; 5) потребують значних зусиль і витрат на заготівлю, стерилізацію і зберігання; 6) неможливість використання консервованих трансплантатів в інфікованому ложі реципієнта; 7) існує певний ризик передачі хворому своєчасно не виявленої інфекції від трансплантата, таких як пріонів – носіїв хвороби Крейтцфельдта-Якоба [1, 79, 58, 63, 66].

Широкого застосування, в якості штучних кістковозамінних матеріалів, набули гідроксиапатит, трикальцій-фосфати. Відомо, що трикальцій-фосфати швидко та повністю резорбуються, на противагу гідроксиапатиту, який довготривало не змінюється в кістковотканинному оточенні. Поєднання цих біоматеріалів пришвидшує остеоінтеграцію та сприяє їх об'ємній стабільності в ділянках реконструкції [14, 132, 136, 139, 147, 150].

Однак, згідно проведених науковцями експериментально-клінічними дослідженнями встановлено, що при застосуванні деяких біоматеріалів на основі кальцій-фосфатних складових, їх резорбція може переважати над

кісткоутворенням, що призводить до формування неповноцінної волокнистої кістки з її подальшою дезінтеграцією в ході ремоделювання [20].

Водночас дослідження біомеханічних властивостей зазначених матеріалів в процесі репаративної регенерації (після пошкодження тканин та органів), під час якої утворюється конгломерат, що складається із глибок (або кристалів) кістковозамінного матеріалу, оточених структурно неповноцінною, зазвичай грубоволокнистою або незрілою пластинчатою кісткою, а на деяких ділянках – фіброзною тканиною вказують на низьку, порівняно з кортикальним шаром, міцність і величину модуля пружності утвореного конгломерату. Його рівень анізотропії та здатність до перебудови під впливом навантажень, як правило, сильно знижені. Втрата кістковою тканиною притаманної їй структури призводить до її функціональної неповноцінності. Навантаження в цьому випадку сприймаються переважно сусідніми ділянками кістки, що зберегли нормальну (або близьку до нормальної) будову [53, 84].

Кістковозамінні матеріали на основі ГАП не мають мікроархітекtonіки, характерної для кісткової тканини, а нагадують її лише за хімічними властивостями. За результатами експериментальних та клінічних досліджень матеріали на основі ГАП мають остеокондуктивні властивості, оскільки для них характерна тривала біодеградація з подальшим заміщенням кістковою тканиною. Вони є доступними та зручними у використанні. Але при цьому дана група імплантаційних матеріалів виявляє ефективність лише при усуненні незначних кісткових дефектів за умови широкого контакту з кістковою тканиною. Неможливо передбачити клінічний результат – чи будуть вони перебудовані чи ні, чи виникне в місці їх внесення кістка необхідних властивостей чи тільки конгломерат з рубців і внесеного матеріалу невідомих властивостей та опороспроможності [26, 47, 58, 67, 86, 152].

За умови використання комбінації трансплантатів: аутологічного та консервованого, недоліки та ризику використання консервованого трансплантата дещо зменшується, але повністю не усуваються [58].

Важливим, з точки зору клінічної ефективності застосування методу

НТР для усунення внутрішньокісткового дефекту, залишається вплив його топографії. У своїх роботах Р. Т. Cortellini (1999) показав, що для внутрішньокісткових дефектів, які мають кут дивергенції стінки менш ніж 25° , фіксується більший приріст клінічного прикріплення, ніж для більш пологих внутрішньокісткових дефектів ($> 37^{\circ}$) [105]. Причини даного явища можуть бути пов'язані з віддаленням ростових та фідерних зон від центру аугментації та складності стабілізації трансплантату [65].

З огляду на зазначені фактори, можна зробити висновки, що на даний час розроблена та вивчена значна кількість імплантаційних методик і матеріалів, що володіють як негативними, так і позитивними властивостями. Для більшості матеріалів характерним є: відсутність мікроархітекtonіки, тепло- та електропровідності, подібної до кісткової тканини, здатності протидії значним біомеханічним навантаженням [32].

Разом з тим, існує необхідність в розробці та вивченні нових біологічно активних імплантаційних матеріалів, їх модифікацій із зазначеними позитивними властивостями для повноцінного вирішення важливих і специфічних завдань щелепно-лицевої та реконструктивно-відновної хірургії.

1.3.1 Усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп полімерними біоактивними матеріалами

Останніми роками в ряді робіт повідомляється про перспективність застосування біологічно активних полімерних систем в медицині. Завдяки своїй будові та властивостям синтетичні та природні полімери з успіхом використовуються як імплантати (тимчасової або постійної дії), носії біологічно активних речовин, лікарських засобів з пролонгованою дією [23, 43, 76, 107, 115, 131, 159].

Однією з необхідних умов використання полімерного матеріалу, як тимчасового імплантату для усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп є можливість регулювання термінів його деструкції, враховуючи біомеханічні властивості імплантату та кістки. Такі імплантати знаходяться в організмі до

того часу, поки регенераторні процеси відновлять порушену функцію та структуру пошкоджених тканин, після чого полімер остаточно розсмоктується та виводиться без шкоди для організму [23].

Враховуючи високу біосумісність, експлуатаційні характеристики, різновид структур та можливості їх модифікації, поліуретани (ПУ), що підлягають біодеструкції є класом полімерів з необхідними властивостями для створення біологічно активних імплантаційних полімерних матеріалів пролонгованої дії.

Понад 30 років у медичній практиці широко використовуються імплантаційні матеріали на основі біосумісних ПУ. Важливим з точки зору забезпечення біосумісності є наявність в складі полімерного ланцюга ПУ уретанової групи $-NHCOO-$, близької за будовою до пептидної (амідної) групи білків $-CO-NH-$ [49, 68, 129].

Згідно даних літератури, у зв'язку із розгалуженою поверхнею та великою площею контакту, здатністю до біодеструкції та стимуляції тканинної регенерації в місці імплантації, композиційні матеріали на основі сітчастих поліуретанів можливо застосовувати для усунення кісткових та м'якотканних дефектів [23].

Зазначені властивості сітчастих ПУ слугували основою для полімерного адгезиву КЛ-3 та його використання в щелепно-лицевій хірургії дитячого віку з метою хірургічного лікування вроджених дефектів верхньої губи та піднебіння, заповнення кісткових кавернозних гемангіом Л. В. Харьковим разом з Л. М. Яковенко, 1989 р. [90].

В експериментальних дослідженнях Г. О. Пхакадзе та співавт. визначено можливість застосування поліуретанової композиції з імуномодулятором левамізол для усунення дефектів черепа кролів, вивчено можливість додавання гідроксиапатиту до складу клейової композиції з метою стимулюючого впливу на процеси репаративного остеогенезу [76].

Доведена висока ефективність хірургічного лікування хворих на природжену та набуту кісткову патологію щелепно-лицевої ділянки з

використанням біодеградуєчих фіксаторів з епоксиполіуретанової композиції, що мають достатні та довготривалі міцносні характеристики [9].

Досліджено, що полімеризація (реакція поліпрієднання) ПУ відбувається за участю вологи живих тканин організму (наприклад, крові) та призводить до утворення сечовинних зв'язків (алофанатні та біуретові), які легко гідролізуються [42].

Знаходячись в контакті з біологічним середовищем живого організму, пористі ПУ біодеградуєть за наступними основними механізмами: неклітинний (неферментативний гідроліз за рахунок дії тканинних рідин і міжклітинної речовини сполучної тканини) та клітинний. Неклітинний полягає в розриві складноєфірних, уретанових і простих ефірних зв'язків. Процес біодеградації ПУ супроводжується також розривом вторинних зв'язків, зниженням ефективності щільності зшивки полімеру та зміни його надмолекулярної структури.

Резорбція ПУ починається після імплантації та пов'язана з фагоцитарною активністю макрофагів і літичною – гігантських клітин чужорідних тіл у місці його розташування. Клітинний шлях біодеградації тим більше, чим більша поверхня імплантата. Результати радіоізотопних досліджень показали, що продукти біодеградації ПУ плівки виводяться з організму через сечовивідну систему та шлунково-кишковий тракт і в процесі міграції не кумулюються в органах і тканинах [23, 48, 77].

Створені композиційні матеріали на основі ПУ дають змогу вводити до їх складу імплантатів різноманітні біологічно активні речовини (БАР) з пролонгованою лікарською дією. Вивільнення лікарських речовин (ЛР) в живий організм у малих дозах має стійку лікувальну дію в місці імплантації та може усувати багато недоліків вільних ЛР [96].

На базі ДУ «Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України» отриманий біоактивний композиційний матеріал пролонгованої дії на основі сітчастого поліуретану – клей медичний (КМ) (ТУ У 21.2-05417041-024:2013), який має здатність швидко полімеризуватися та поступово розсмоктуватися в

кістковій порожнині, приймаючи її форму та утворюючи адгезійний зв'язок на межі розподілу полімер – кістка – м'які тканини.

КМ – трикомпонентна система, яка складається з клейової основи (олігоефіуретандіізоціанат) – 1 флакон (2 г), прискорювача полімеризації (2,4,6-трис(диметиламінометил)фенол) – 1 ампула (0,03 г) та біологічно активного наповнювача — фолієвої кислоти (ФК) 1 флакон (0,010 г) у вигляді порошку (рис.1.1).



Рис. 1.1 Біоактивний композиційний матеріал пролонгованої дії – Клей медичний

КМ пройшов доклінічні випробування в Науковому центрі превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені Л. І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України. Дослідні зразки виробу КМ пройшли клінічні випробування в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. За результатами клінічних випробувань встановлено, що виріб КМ є безпечним, може використовуватися за призначенням та відповідає сучасним вимогам медичної практики. Для реєстрації медичного виробу в Державній службі України з лікарських засобів були проведені кваліфікаційні випробування, за результатами яких встановлено, що КМ (ТУ У 21.2-05417041-024: 2013) придатний до застосування.

За результатами проведених доклінічних, клінічних та кваліфікаційних випробувань отримано патент України № 80117 від 13.05.2013 р., здійснено

реєстрацію виробу КМ в Державній службі України з лікарських засобів МОЗ України та отримано Свідоцтво про державну реєстрацію медичного виробу № 13329/2013 від 27.06.2014 р., узгоджено (перевірено) ТУ У 32.5-05417041022:2013 в Державному підприємстві «Всеукраїнський державний науково-виробничий центр стандартизації, метрології, сертифікації») [45].

КМ полімеризується протягом 5 хв в умовах операційної рани, утворюючи еластичну дрібнопористу губку, яка не деформує оточуючі тканини та не порушує їх функціональної активності, утворює клейовий шов, який міцно утримує з'єднані тканини на всіх етапах загоєння рани та формування сполучнотканинного рубця, позитивно впливає на умови перебігу репаративних процесів [23].

Клей медичний характеризується високою біосумісністю, відсутністю токсичної, алергенної та канцерогенної дії на оточуючі тканини, здатністю до біодеградації під впливом внутрішнього середовища організму. Пролонгована місцева дія фолієвої кислоти, введеної до складу клейової основи КМ, сприяє прискоренню регенераторних процесів [45].

Згідно досліджень фізико-механічних властивостей на розрив біоактивних композитів пролонгованої дії КМ, дослідні зразки з ФК мали більшу адгезію та міцнісні характеристики, в порівнянні з контрольними зразками (без ФК) вже на 3 добу експерименту [43].

Огляд наукових даних щодо внутрішньої структури поліуретанового композиту, отриманих за допомогою скануючої електронної мікроскопії (СЕМ), вказує на наявність пор (124 – 408 мкм) та взаємопов'язаних сполучень (34 – 221 мкм) – мезопор між ними, що уподібнює його до природньої пористості (75 – 200 мкм) трабекулярної кістки [115].

Фолієва кислота (водорозчинний вітамін В9) разом з іншими вітамінами групи В (В1, В6, В12), відповідає в організмі людини не лише за регенерацію клітин і кров'яних тілець. Біологічна активність ФК проявляється за рахунок птерединового циклу шляхом приєднання атомів водню до атомів вуглецю та азоту з утворенням тетрагідрофолієвої кислоти, яка виконує біохімічну

функцію коферменту в міжмолекулярному транспорті одновуглецевих груп різного ступеня окиснення, що є дуже важливим для подальшого синтезу нуклеїнових кислот, відновлення та метилювання ДНК, амінокислот, пуринів, піримідинів, а також в обміні холіну [28, 108].

Згідно наукових досліджень, фолієва кислота володіє як прямими, так і непрямими антиоксидантними ефектами: звільнення від вільних радикалів, захист від окисної модифікації ліпопротеїдів низької щільності людини і поліпшення антиоксидантної захищеності клітин [120, 135, 146].

Сучасні біохімічні дослідження вказують на те, що збільшення біодоступної тетрагідрофолієвої кислоти – 5-метил тетрагідрофолату (рис. 1.2), збільшує зв'язування синтази оксиду азоту (ОА) та його синтезу за рахунок збільшення доступності BH_4 (тетрагідробіоптерін).

Виявлено, що оксид азоту виробляється різними клітинами організму: ендотеліоцитами, епітеліоцитами, мезангіоцитами, міоцитами, лімфоцитами, нейтрофілами, тромбоцитами, макрофагами, моноцитами, фібробластами, нейронами, гепатоцитами, тучними клітинами, контролює в них багато функцій та біохімічних процесів.

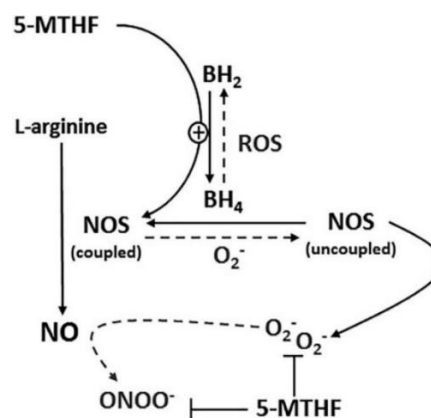


Рис. 1.2 Механізм, за яким 5-метил-тетрагідрофолат може збільшувати синтез та біодоступність оксиду азоту. *Скорочення:* 5-MTHF – 5-метил-тетрагідрофолат; BH_4 – тетрагідробіоптерін; BH_2 – дигідробіоптерін; NO – оксид азоту; NOS – синтаза оксид азоту; $\text{O}_2^{\cdot -}$ – пероксид; $\text{ONOO}^{\cdot -}$ – пероксинітрит; ROS – реактивні кисневі сполуки

В ендотелії, який представлений клітинним моношаром, ОА синтезується конститутивно вираженим моноксигеназним ферментом – ендотеліальною синтазою оксиду азоту (eNOS) та відіграє вирішальну роль у серцево-судинній фізіології як здорових, так і хворих людей.

Дія оксиду азоту опосередкована його концентрацією. Малі фізіологічні концентрації ОА, які супроводжують функціонування конститутивних ендотеліальних і нейронних ізоформ ОА-синтаз, надають цито- і нейропротекторну дію, володіють вираженою антиапоптотичною активністю, пригнічують вивільнення катехоламінів з надниркових залоз і симпатичних нервових закінчень, приводячи до обмеження стрес-реакції [40, 146].

На сучасному етапі розвитку наукових досліджень вивчені рецептори фолатів (FR β), які допомагають разом іншими білковими та гліліпідними транспотерами надходити фолатам до клітини. Зазначені рецептори володіють обмеженою експресією на клітинах мієлоїдного походження, і лише субпопуляції активованих макрофагів та клітини плаценти експресують функціональні FR β , що є перспективними для розвитку майбутніх лікувальних стратегій [128].

Багаторічні випробування та дослідницькі тести свідчать про те, що ФК відіграє важливу роль у життєвому процесі мітотично активних тканин, модулює відновлення ДНК після ультрафіолетового враження. Дослідженнями *in vitro* на культурі первинних фібробластів доведено, що ФК покращує життєздатність первинних фібробластів людини (клітини, оброблені ФК, на відміну від контрольних клітин мають правильну веретеноподібну форму) та стимулює їх здатність до розмноження [108].

Окрім загальновідомої ролі як структурних компонентів сполучної тканини, фібробласти відіграють вирішальну роль в імунній відповіді під час травми тканин, індукують синтез хемокіну, що забезпечує своєчасну реакцію імунних клітин, які, в свою чергу, ініціюють каскад подій для очищення від мікроорганізмів та наступної репаративної регенерації уражених тканин [114].

Останні наукові дослідження вказують на можливість іммобілізації ФК

в складі полімерної матриці та поступового вивільнення цієї лікарської речовини відбувається під впливом внутрішнього середовища організму, з підключенням складних ферментативних систем.

Спектрофотометричне визначення динаміки вивільнення ФК з поліуретанових зразків після підшкірної імплантації експериментальним тваринам (лабораторним щурам) протягом 3, 7, 14, 30 днів, вказує на поступове вивільнення лікарської речовини (38 – 77 %) від загальної іммобілізованої кількості ФК та рівномірність її розміщення в полімерній матриці, що є важливим для створення умов пролонгованої дії біологічно активної речовини в оптимальних концентраціях [4].

З огляду на вищезазначене, можна твердити, що застосування біоактивного композиту у поєднанні з ФК, як скаффолд-системи з поступовим вивільненням біологічно активної речовини, з метою усунення ПКД альвеолярних відростків щелеп, буде сприяти реалізації його остеокондуктивних та позитивно впливати на розвиток остеоіндуктивних властивостей в процесі репаративної регенерації тканин.

Висновок до розділу 1.

Таким чином, основними характеристиками біоактивного композиту пролонгованої дії КМ, які привертають увагу науковців в галузі дослідження полімерних медичних систем, є: 1) висока біосумісність даного виду матеріалу, що проявляється в можливості безпосереднього контакту живих клітин з його поверхнею та відсутністю токсичного впливу на них; 2) висока пористість та адгезія, що сприяє утворенню великої площі контакту з оточуючими тканинами без формування «мертвих» просторів та порожнин; 3) наявність в складі біокомпозиту фолієвої кислоти з вираженою біологічною та прорегенераторною активністю.

Враховуючи технологічні можливості та високі показники біосумісності, відзначені в ряді наукових робіт, видається потенційно

можливим і ефективним застосування даного матеріалу з метою усунення КПД альвеолярних відростків щелеп.

В той же час відзначається наявність певного дефіциту інформації щодо клінічного застосування даного матеріалу з метою заповнення КПД альвеолярних відростків щелеп та біологічної взаємодії, що має місце при контакті даного матеріалу з живими тканинами, особливостей репаративної регенерації.

Разом з тим, наукове обґрунтування та впровадження в клінічну практику біоактивного композиту пролонгованої дії КМ, потенційно може стати новим напрямком розвитку реконструктивно-відновної хірургії щелепно-лицевої ділянки, зокрема, методик направленої тканинної регенерації. Економічний ефект від використання матеріалів медичного призначення, що виробляються в Україні в сучасних умовах реформування системи охорони здоров'я може бути досить значним.

Публікації за матеріалами розділу:

1. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС, Демченко ІБ, Кебуладзе ІМ. Перспективний композиційний матеріал з наночастинками срібла та фєроцену для хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Пластич., реконструкт. і естетич. хірургія. 2013;(2):46-54.
2. Маланчук ВО, Швидченко ВС, Галатенко НА, Кулеш ДВ. Усунення перирадикулярних дефектів кістки біоактивними композитами пролонгованої дії. Вісн. стоматології. 2018;29(3):55-61.
3. Швидченко ВС, Галатенко НА. Застосування біоактивних біодеградуєчих композитів для усунення перирадикулярних дефектів кістки та попередження зміщення зубів. Журн. Нац. акад. мед. наук України. 2018(Спец вип, Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, присвяч. 25-річчю Нац. акад. мед. наук України):223-4.
4. Маланчук ВО, Швидченко ВС, Галатенко НА, Кулеш ДВ.

Біодеградуєчі композити для усунення перирадикулярних дефектів кістки та попередження зміщення зубів. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 25-річниці створення Нац. акад. мед. наук України, 40-річчю відновлення наук. дентал. імплантації в Україні Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія; 2018 Трав 11. Київ; 2018. с. 101-4.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Методи та структура експериментальних досліджень

Вивчення взаємодії з клітинами організму та впливу на оточуючі тканини біоактивного композиту пролонгованої дії КМ є передумовою для його застосування в клінічних умовах. Для реалізації поставлених задач розроблена програма дослідження, що складалася з 4 послідовних етапів (табл. 2.1). Для вирішення поставлених завдань нами були вивчено мікроструктуру зразків біоактивного композиту пролонгованої дії КМ за допомогою СЕМ, проведені дослідження на клітинних культурах фібробластів білих щурів для оцінки цитотоксичності матеріалу, експеримент на лабораторних тваринах з метою вивчення морфологічних та реактивних змін м'яких та кісткової тканин при імплантації зразків біоактивного композиту пролонгованої дії КМ, описано характер перебудови ділянки контакту кісткової тканини з біоактивним композитом пролонгованої дії КМ в різні строки після імплантації.

Наукова робота проводилася послідовно таким чином, щоб результати, отримані на попередньому етапі, становили теоретичне підґрунтя для визначення методології та дизайну досліджень на наступних етапах роботи.

Перший етап досліджень полягав у вивченні мікроструктури та морфології поверхні зразків біоактивного композиту пролонгованої дії КМ за допомогою скануючого електронного мікроскопу Tescan Mira 3 LMU.

З метою визначення цитотоксичності матеріалу наступним етапом роботи було проведено експеримент *in vitro*, під час якого здійснено аналіз впливу біоактивного композиту пролонгованої дії КМ на клітинні культури фібробластів білих лабораторних щурів. Як контроль для визначення можливого токсичного впливу ФК використовували зразки КМ без ФК.

Таблиця 2.1

Дизайн дослідження

Етапи дослідження		Об'єкти дослідження	Методи дослідження
I етап	Вивчення мікроструктури та морфології поверхні зразків біоактивного композиту пролонгованої дії КМ	Зрізи зразків біоактивного композиту пролонгованої дії КМ	Скануюча електронна мікроскопія
II етап	Експеримент <i>in vitro</i> . Визначення цитотоксичності зразків біоактивного композиту пролонгованої дії КМ	Витяжки зразків досліджуваного матеріалу, клітинні культури фібробластів білих лабораторних щурів	Токсикологічне дослідження методом культури тканин
III етап	Експеримент <i>in vivo</i> . Вивчення реакції живих тканин на імплантацію досліджуваного матеріалу у 2-х серіях експерименту. Гістоморфологічні дослідження	36 білих лабораторних щурів лінії Вістар (по 18 у кожній серії експерименту) Макро- та мікропрепарати тканин	Підшкірна та внутрішньокісткова імплантація досліджуваного матеріалу. Лабораторні
IV етап	Вивчення клінічної ефективності запропонованого методу лікування	ПКД альвеолярних відростків щелеп у 47 хворих	Загально-клінічні, інструментальні, рентгенологічні, статистичні

Отримані результати стали підґрунтям для продовження досліджень *in vivo*, а саме – у проведенні двох серій експерименту на лабораторних тваринах, під час яких вивчали реакцію живих тканин на імплантацію досліджуваного матеріалу.

Під час першої серії експерименту на 18 лабораторних статевозрілих білих щурах лінії Вістар вагою 180-220 г імплантували зразки біоактивного композиту пролонгованої дії КМ у підшкірно-жирову клітковину спини, яка має добре кровопостачання та високу щільність клітин різних диферонів з метою оцінки тканинних реакції на імплантований матеріал. В даному дослідженні було здійснено морфологічний аналіз тканинної капсули, яка формувалася навкруги зразків біоактивного композиту пролонгованої дії КМ

з ФК та без ФК, імплантованих в м'які тканини, зроблено висновки щодо біосумісності досліджуваного матеріалу.

Під час другої серії експерименту на 18 білих статевозрілих лабораторних щурах лінії Вістар вагою 180-220 г нами досліджено реакції кісткової тканини на імплантацію зразків біоактивного композиту пролонгованої дії КМ з ФК та без ФК (контроль). Зразки імплантували в попередньо сформований повздовжній монокортикальний дефект передньої поверхні гомілкової кістки в ділянці діафізу щура розміром $5 \times 2 \times 2$ мм у вигляді порожнини обмеженої 3 кістковими стінками (рис. 2.1). Тварин виводили з експерименту в строки 30, 90 та 180 днів, що дозволило дослідити характер перебудови кісткової тканини в ділянці її контакту з біоактивним композитом пролонгованої дії КМ.

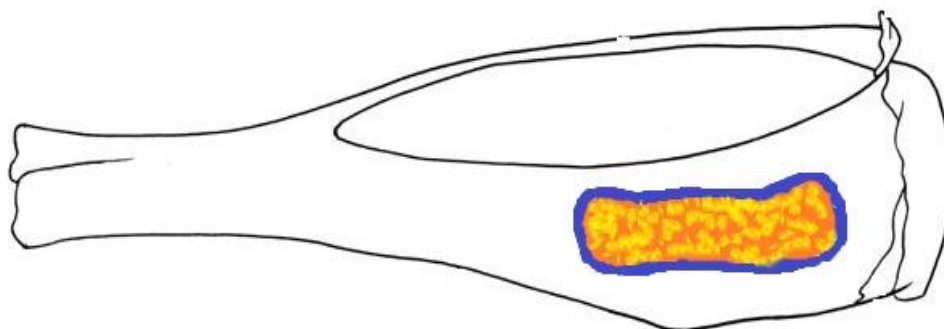


Рис. 2.1 Схема експериментально змодельованого дефекту передньої поверхні гомілкової кістки щура

Досліджуваний нами матеріал — біоактивний композит пролонгованої дії КМ — створений на базі ДУ «Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України» (д.біол.н., проф. Галатенко Н. А., директор – д.х.н., Бровко О. О.).

За результатами проведених доклінічних, клінічних та кваліфікаційних випробувань здійснено реєстрацію виробу КМ ТУ У 21.2-05417041-024:2013 в Державній службі України з лікарських засобів МОЗ України та отримано Свідоцтво про державну реєстрацію медичного виробу № 13329/2013 від 27.06.2014 р.

Токискологічні, експериментальні на лабораторних щурах та гістоморфологічні дослідження були проведені в експериментально-біологічній лабораторії відділу полімерів медичного призначення (керівник – д.біол.н., проф. Галатенко Н. А.) ДУ «Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України» (директор – д.х.н., Бровко О. О.).

Скануючу електронну мікроскопію проводили в лабораторії електронної мікроскопії (ТОВ «НаноМедТех») (завідувач лабораторією — Скорик М. О.) на базі Інститута електрозварювання імені Є. О. Патона Національної академії наук України (директор — президент НАН України, д.т.н., професор Патон Б.Є.).

2.2 Методика проведення скануючої електронної мікроскопії

Дослідження зразків біоактивного композиту пролонгованої дії КМ проводили з використанням скануючого електронного мікроскопу Tescan Mira 3 LMU в лабораторії електронної мікроскопії (ТОВ «НаноМедТех») Інститута електрозварювання імені Є. О. Патона НАН України.

Поперечний зріз досліджуваного зразка закріплювався на предметному столику за допомогою струмопровідного адгезивного матеріалу.

Для запобігання спотворенню зображення в наслідок заряджання зразка, що потенційно може впливати на вторинну електронну емісію, він вкривався тонким шаром металу (Au/Pd товщиною 25 нм методом плазменного напорошення з використанням Gatan PECS 682).

SEM проводили в різних полях зору зі збільшенням від 1:40 до 1:10000, досліджуючи всю поверхню зразка біоактивного композиту пролонгованої дії КМ. Під час дослідження проводилась оцінка рельєфу поверхні та мікроструктури біоактивного композиту пролонгованої дії КМ. Визначені розміри пор досліджуваного матеріалу порівнювали з середньостатистичними розмірами пор спонгіозної частини кістки. Отримані дані дозволили зробити висновки щодо можливого позитивного впливу мікроструктури даного матеріалу на процеси біодеградації та репаративного остеогенезу.

2.3 Методика визначення цитотоксичності матеріалу *in vitro*

Дослідження проводили за методикою визначення гістотоксичності полімерів медичного призначення з використанням тканевої культури [46].

Як об'єкт для дослідження цитотоксичності за методом культури тканин використовували зразки КМ–ФК та як контроль для визначення можливого токсичного впливу ФК використовували зразки КМ без ФК. Всі зразки були у вигляді витяжок з досліджуваного матеріалу. Джерелом клітин для досліджень слугувала підшкірна клітковина білих безпородних щурів, яка в умовах культивування дає ріст фібробластичних та фібробластоподібних елементів.

Витяжки зразків досліджуваного матеріалу були досліджені методом культури тканин, який є модельною тест-системою у токсикологічному експерименті. Досліджувалися експериментальні групи: контрольна (культивовані тканини) і дослідна (на 3-тю добу культивування тканини середовище 199 замінюють на витяжки з досліджуваних матеріалів). Співвідношення розміру зразка та об'єму модельного середовища: 1 г на 1 см³.

Вихідні шматочки клітковини розрізали на окремі експлантати розміром до 1,5 мм. Експлантати переносили в однакові за об'ємом флакони Карреля із живильною сумішшю, що складається з плазми крові півня і середовища 199. На дні кожного флакона рівномірно розміщували по 4-5 експлантатів. Потім додавали живильне середовище, що складається з плазми крові півня, середовища 199 і ембріонального екстракту, приготованого з 14-16-добових зародків щура. Після формування твердої фази у флакони вносили суміш кінської сироватки та середовища 199.

Інкубацію культур проводили при температурі $(37 \pm 1) \text{ C}^0$. Як контроль використовували культури, що не містять витяжок полімерних зразків. Зміну рідкої фази живильного середовища як в контрольній, так і в дослідних групах проводили через 3, 7, та 10 добу культивування.

З метою стандартизації характеру росту культур їхні зони класифікували на компактну, сіткоподібну і зону мігруючих клітин, критерієм для виділення яких був характер розташування зростаючих фібробластичних елементів (ФЕ).

Для визначення впливу досліджуваних зразків на ріст культури тканин, витяжку з них вносили в середовище культивування на третю добу інкубації. Потім визначали параметри зональної активності (А), зональної інтенсивності росту (І), а також ступінь дегенерації (Д) клітин на 3-й, 7-й, 10-й, 14-й добі культивування. На основі отриманих параметрів обчислювався показник гістотоксичності (ПГТ).

Кількісну оцінку росту проводили шляхом визначення А та І за формулами (форм. 2.1, 2.2):

$$A = P_{з.р.} : P_{екс.} \quad \text{форм. 2.1}$$

$$I = S_{з.р.} : P_{з.р.} \quad \text{форм. 2.2}$$

де:

$P_{з.р.}$ – частина периметра експлантата, що відповідає певній зоні росту, мм;

$P_{екс.}$ – периметр експланту, мм; $S_{з.р.}$ – площа відповідної зони росту, мм².

Ступінь дегенерації клітин оцінюють у балах: відсутність дегенерації клітин – 1 бал; наявність ознак – 3 бали.

2.4 Методика проведення експерименту на лабораторних тваринах

Медико-біологічні дослідження на тваринах виконували в умовах асептики у відповідності до Європейської конвенції та Закону України щодо гуманного відношення до експериментальних тварин, а також згідно із загальноприйнятими міжнародними стандартами [Електронний ресурс: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/994_137; <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>; 46].

Дослідження виконано на 18 білих статевозрілих лабораторних щурах лінії Вістар, які протягом 2 тижнів проходили передопераційний карантин: співробітники віварію спостерігали за загальним станом щурів для виявлення захворювань та їхнього відбору для експерименту.

Тваринам під загальним знеболенням (розчин 10 % кетаміну 0,2 мл внутрішньоочередно) в асептичних умовах операційного блоку експериментально-біологічної лабораторії ДУ «Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України» проводили розтин шкірного та

підшкірно-жирового шарів по серединній лінії спини довжиною до 2 см. Тупим шляхом за допомогою пінцету формували дві кишені між м'язовим і шкірним шарами (в підшкірній клітковині), розташовані по обидва боки серединного розрізу, глибиною до 3,5 см і по довжині розрізу. У кожен сформовану кишеню розміщували дослідні зразки розміром 1,0×1,0×0,5 см. З лівого боку імпантували попередньо простерилізовані у променях ртутно-кварцевої лампи зразки біоактивного композиту пролонгованої дії КМ з ФК (полімеризовані губки), а з правого боку — зразки біоактивного композиту пролонгованої дії КМ без ФК, виготовлені в Інституті хімії високомолекулярних сполук НАН України. Операційну рану ушивали поліамідом 4,0 та обробляли йодом. Після операцій кожного щура маркували. Тварин пересаджували в окремі клітки до загоєння ран.

Під час експерименту вивчалися поведінкова реакція тварин, їх зовнішній стан, післяопераційне поле, проводились макро- та мікроморфологічні дослідження. Щоденна візуальна оцінка реакції епітелію на операційному місці показала, що рана загоювалася первинним натягом через 3–5 діб після операції без ознак запальної реакції. За морфологічними ознаками практично не було виявлено дегенеративних змін, пухлин, некрозу тканин ні у короткочасному, ні у віддаленому післяопераційному періоді. Імпантација досліджуваних зразків не викликала агресії та змін в поведінці експериментальних тварин.

Тварин виводили з експерименту шляхом передозування ефіром на 7, 14 та 30 добу після операції. Імпантовані зразки вилучалися разом з оточуючими тканинами шириною до 5 мм. Для морфологічного аналізу після стандартної гістологічної обробки (фіксація в 10 % розчині формаліну, дегідратація в зростаючих концентраціях етанолу, заливка в парафін) сполучнотканинної капсули, що формувалася навколо імпантованого матеріалу, були виготовлені зрізи товщиною 10-15 мкм, які забарвлювали гематоксиліном і еозином [82]. Мікроскопічний аналіз здійснювали за допомогою мікроскопів “Мікмед-2” та Carl Zeiss Primo Star при збільшенні ×150, ×200.

Біосумісність імплантованих зразків матеріалу досліджували за товщиною, клітинним складом (кількість і фенотип клітин), характеристикою колагенових волокон, наявністю і станом судин у капсулі.

На другому етапі експериментальних досліджень зразки біоактивного композиту пролонгованої дії КМ імплантували в попередньо сформований у вигляді порожнини монокортикальний дефект передньої поверхні гомілкової кістки в ділянці діафізу щура з метою оцінки взаємодії матеріалу з кістковою тканиною [61].

Дослідження виконано на 18 білих лабораторних щурах лінії Вістар, які також проходили передопераційний карантин протягом 2 тижнів.

В експерименті були використані білі лабораторні статевозрілі щури лінії Вістар різної статі, масою 180-200 г. Тваринам під загальним знеболенням (розчин 10 % кетаміну – 0,2 мл внутрішньоочеревно) в асептичних умовах проводили розріз шкіри, підшкірної клітковини по передній поверхні лівої гомілкової кістки завдовжки до 2 см. Краї рани мобілізували, поздовжньо розтинали м'язовий шар і окістя, препарували передню поверхню гомілкової кістки в області діафізу. Кулястим бором (2 мм діаметром), який обертався з частотою 2200-2500 об/хв. з охолодженням фізіологічним розчином робили поздовжній пропили кортикальної пластини та губчастої речовини кістки завдовжки 4-5 мм, шириною 2 мм, глибиною 2 мм (Рис. 2.2). По ходу оперативного втручання проводили гемостаз. В отримане кісткове ложе дефекту вносили біоактивний композит пролонгованої дії КМ з ФК, що починав полімеризуватися.

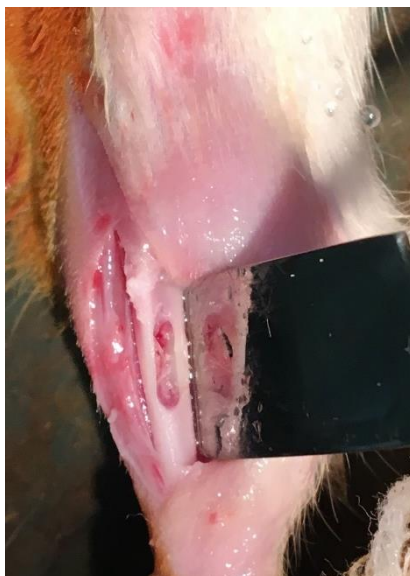


Рис. 2.2 Вигляд сформованого монокортикального дефекту передньої поверхні гомілкової кістки щура

Рану пошарово ушивали кетгутом, на шкіру накладали шви з поліаміду 4, повністю вкриваючи імплантований матеріал. Після операції кожного щура маркували. Тварин пересаджували в окремі клітки до загоєння ран.

Рани в 17 випадках загоювалися первинним натягом. Лише в одному випадку виявлено розходження швів, пов'язане з пошкодженням самою експериментальною твариною, що проявлялося локальною експозицією матеріалу та загоюванням рани вторинним натягом з додатковою обробкою раньової поверхні розчином Декасан 0,02 %.

Тварин виводили з експерименту на 30, 90 та 180 добу після операції шляхом передозування ефірним наркозом. На аутопсії робили забір гомілкової кістки, виділяючи ділянку імплантації. Строки спостереження і вид лабораторних тварин було обрано згідно рекомендацій фахових джерел літератури [60]. Експериментальних тварин розподіляли на групи по 6 особин відповідно до строків виведення з експерименту.

Тканинні зразки фіксували в 10 % нейтральному формаліні, декальцинацію проводили в розчині трихлороцтової кислоти. Далі матеріал проводили через спирти зростаючих концентрацій і заливали в парафін. Зрізи завтовшки 10-15 мкм готували на мікротомі, забарвлювали гематоксиліном та

еозином. Дослідження гістологічних препаратів і мікрофотозйомку робили в оптичній системі Axio imaging фірми Carl Zeiss Primo Star з цифровою камерою Canon PowerShot A620 при збільшенні $\times 150$, $\times 200$.

2.5 Матеріали клінічних та рентгенологічних досліджень

2.5.1 Загальна характеристика обстежених хворих

Клінічні дослідження проводилися на базі кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця (завідувач – член-кор. НАМН України, професор В. О. Маланчук) – відділенні хірургічної стоматології Стоматологічного медичного центру НМУ імені О. О. Богомольця (завідувач – В. Д. Чопчик).

Для досягнення поставленої мети та вирішення задач дослідження проводили обстеження та лікування 47 пацієнтів (ч-21, ж-26) із радикулярними кістами щелеп, середній вік $33,5 \pm 8,4$ років. Серед них відсоток чоловіків склав 44,7 % (21 особа) та жінок – 55,3 % (26 осіб).

Згідно вікової градації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), усі пацієнти належали до однієї вікової групи молодого віку – 25-45 роки, що являє собою найбільш працездатну частину населення (ВООЗ, 2015).

Діагноз захворювання був верифікований на основі даних клінічного огляду, аспірації кістозної рідини з кристалами холестерину через кореневі канали причинних зубів, показників електроодонтодіагностики (ЕОД) та комп'ютерної томографії (КТ) на апараті Planmeca ProMax 3D.

При використанні методу хірургічного лікування, який передбачав операцію кістектомії з резекцією верхівок коренів зубів і заповнення кістозного дефекту адгезивним матеріалом «Клей медичний» (детальний опис представлено у підрозділі 2.6) було обстежено та проліковано 47 хворих з радикулярними кістами щелеп, не ускладненими норицями на момент звернення до клініки. У пацієнтів в анамнезі були відсутні порушення згортання крові, важкі захворювання печінки та нирок, алергічні реакції на медичні препарати. Для створення однакових умов у групі спостереження

включали лише таких хворих, у яких перирадикулярні дефекти мали розмір 0,8-2,0 см³. Виключалися з дослідження пацієнти, що мали наявність пародонтальної кишені та зв'язок її з кістозним дефектом.

Усім пацієнтам проводилося попереднє ендодонтичне лікування кореневих каналів та їх пломбування цинк-оксид-евгенольним цементом з гутаперчевим філером. Наступного дня проводилася операція кістектомії з резекцією верхівок коренів зубів та ретроградним пломбуванням кореневих каналів матеріалом МТА (мінеральний триоксидний агрегат). Призначалася до- та післяопераційна комплексна антибактеріальна, протизапальна терапія (ципрофлоксацин 750 мг – 2 рази на добу; мелоксикам ОДТ 15 мг – 1 раз на добу; лоратадин 10 мг – 1 раз на добу; серратіопептидаза – 10 мг двічі на добу) протягом 5-7 діб.

Пацієнти були розділені на 2 групи: основна – 16 осіб, порівняння – 31 особа.

До основної групи дослідження входило 16 пацієнтів, середній вік яких становив $33,2 \pm 8,8$ роки, серед хворих було 6 (37,5 %) чоловіків та 10 (62,5 %) жінок. Хірургічне лікування пацієнтів основної групи включало, після видалення патологічних тканин і резекції верхівок коренів зубів з ретроградним пломбуванням кореневих каналів, заповнення дефекту адгезивним матеріалом “Клей медичний”.

До групи порівняння входив 31 пацієнт, середній вік хворих становив $33,6 \pm 8,4$ роки, серед пацієнтів було 15 (48,4 %) чоловіків та 16 (51,6 %) жінок. Хірургічне лікування пацієнтів цієї групи передбачало, після видалення патологічних тканин і резекції верхівок коренів зубів з ретроградним пломбуванням кореневих каналів, заповнення дефекту кров'яним згустком.

Огляд хворих проводили за класичною методикою обстеження стоматологічних пацієнтів з використанням стандартного набору стоматологічних інструментів.

Усі дані клінічних обстежень та інформована згода хворих добровільної участі в проведенні досліджень заносили в спеціально розроблений протокол,

затверджений Комісією з питань біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 72 від 29 травня 2013 р.), про відсутність порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи.

Для оцінки ефективності проведеного лікування, частоту ускладнень та рецидивів у хворих основної групи та групи порівняння, динамічне спостереження здійснювали впродовж 1-го року після проведеного хірургічного втручання.

2.5.2 Методи клінічних та інструментальних досліджень

Схема обстеження кожного пацієнта була наступною.

З'ясовували скарги хворого, можливу причину та тривалість захворювання, особливості його перебігу, наявність супутньої патології. При об'єктивному обстеженні враховували наявність чи відсутність зміни кольору причинного зуба, стан слизової оболонки перехідної складки, наявність гіперемії, больові відчуття, перкусію та рухливість зубів, ступінь зміщення коронок зубів (в мм), наявність чи відсутність симптому Дюпюїтрена, наявність пародонтальної кишені та зв'язок її з кістозним дефектом, дані електроодонтодіагностики (ЕОД). За даними КТ, за допомогою програмного комплексу для обробки зображення Romexis Viewer для Windows 8, визначали розмір вогнища деструкції та рентгенологічної щільності кісткової тканини за шкалою Хаунсфілда (HU) до операції, щільність кісткового регенерату та його апозиційний ріст через 3, 6, 12 місяців після хірургічного лікування [143].

Усім пацієнтам проводилося попереднє ендодонтичне лікування кореневих каналів та їх пломбування цинк-оксид-евгенольним цементом з гутаперчевим філером. Наступного дня проводилася операція кістектомії з резекцією верхівок коренів зубів та ретроградним пломбуванням кореневих каналів матеріалом МТА (мінеральний триоксидний агрегат) за схемою залежно від групи спостереження. В основній групі після видалення патологічних тканин та ретроградного пломбування кореневих каналів,

кістковий дефект заповнювали адгезивним матеріалом “Клей медичний”. В групі порівняння – кров’яним згустком. Призначалася до- та післяопераційна комплексна антибактеріальна, протизапальна терапія.

Пацієнтів оглядали на 2, 5, 7 добу після проведеного хірургічного втручання, що відповідало основним критеріям змін клінічних проявів в післяопераційному періоді [31]. З’ясовували скарги хворого, наявність больових відчуттів, оглядали й оцінювали стан слизової оболонки порожнини рота в ділянці проведеного втручання, наявність чи відсутність гіперемії та набряку, біль при пальпації, стан швів. Також відмічали термін зняття швів та визначали середньостатистичне значення цього показника окремо для кожної групи спостереження.

Вираженість больового синдрому оцінювали за вербальною шкалою оцінки інтенсивності болю, Verbal Descriptor Scale (VDS), згідно якої: 0 балів – немає болю, 2 бали – слабкий біль, 4 бали – помірний біль, 6 балів – сильний біль, 8 балів – дуже сильний біль, 10 балів – нестерпний біль [92, 101, 113]. Ця методика є простою, ефективною і мінімально обтяжливою для пацієнта, добре корелює з іншими тестами. Шкала представляє собою горизонтальну 10-сантиметрову лінію, на одному кінці якої написано «немає болю», а на іншому – «нейстерпний біль» (рис. 2.3).



Рис.2.3 Графічна схема вербальної шкали оцінки інтенсивності болю, Verbal Descriptor Scale (VDS)

Хворого просили поставити на цій лінії точку, яка відповідає рівню пережитих ним больових відчуттів. Відстань, виміряна між кінцем лінії "відсутність болю" та зазначеною точкою, є цифровою оцінкою болю. Для

кожної групи спостереження визначали середньостатистичні показники болю у кожному терміні спостереження.

Вимірювання об'єму перирадикулярного дефекту та рентгенологічної щільності новоутвореного кісткового регенерату за шкалою Хаунсфілда (HU) проводили за даними КТ через 3, 6, 12 місяців після хірургічного лікування.

2.5.3 Методи оцінки кісткового регенерату в ділянці дефекту з використанням даних комп'ютерної томографії

Репаративна регенерація кістки супроводжується формуванням спочатку сполучнотканинного регенерату, що поступово піддається органотиповій перебудові. Дослідження репаративного процесу кісткової тканини в ділянці пошкодження чи дефекту можливі за допомогою таких методів дослідження як гістологічні, рентгенологічні, ультразвукові, денситометрія, комп'ютерна томографія [12, 69, 133]. При цьому значення різних методів візуалізації для визначення ступеня зрілості кісткового регенерату дискретно зростало протягом кількох останніх десятиліть [8, 55]. Рентгенографію як метод динамічного дослідження регенерату застосовували найчастіше, однак дані стандартного рентгенографічного обстеження не завжди дозволяли отримати стандартні умови та не давали інформацію на ранніх стадіях формування регенерату. В подальшому, з розробкою ультразвукових і денситометричних методів дослідження, з'явилися альтернативні методи контролю формування кісткового регенерату, однак в щелепно-лицевій ділянці використання цих методів обмежене, оскільки існує велика вірогідність помилки в дослідженнях [9].

Найбільш повна кількісна оцінка репаративного процесу кісткової тканини в ділянці пошкодження чи дефекту стала можлива завдяки комп'ютерній томографії, що дозволяє оцінити структуру та мінеральну насиченість кісткового регенерату за рентгенологічною щільністю навіть на ранніх термінах його формування [7]. Кількісна оцінка стану кістки може бути проведена як в цілому, так і на рівні кожної окремо взятої ділянки [55].

Застосування комп'ютерної томографії для вивчення регенерату відкрило нові можливості кількісної та уніфікованої оцінки остеогенезу при лікуванні дефектів кісткової тканини щелепно-лицевої ділянки [53, 145].

Після проведення комп'ютерної томографії, отримані дані у вигляді серії файлів формату DICOM імпортували в програмне середовище для аналізу томографічних зображень. Для обробки зображення застосовували програмний комплекс Romexis Viewer для Windows 8. Після конвертації зображення вивчали аксіальні зрізи, отримані на комп'ютерному томографі та реконструкцію цих зображень в сагітальній та фронтальній площинах, в режимі візуалізації кісткової тканини. В наступному за даними комп'ютерної томографії в автоматичному режимі створювали тривимірні віртуальні моделі кісток лицевого черепа для отримання загального уявлення про результат хірургічного втручання та перебіг процесів репаративної регенерації в зоні периапікального кістозного дефекту альвеолярних відростків щелеп.

В кожній з обстежуваних ділянок вимірювали рентгенологічну щільність різних шарів кістки, виражену в одиницях Хаунсфілда (од. НУ) (опція програми Romexis Viewer). Величину цього параметру визначали на підставі усереднення результатів вимірів проведених в різних зрізах відповідно, отримані дані порівнювали з усередненими параметрами неушкоджених, поруч розташованих структур, рентгенологічна щільність яких максимально наближалася б до досліджуваних зон в нормі.

Апозиційний ріст кістки в ділянці дефекту визначався шляхом вимірювання лінійних розмірів кісткового регенерату (в мм) від неушкодженої кортикальної стінки альвеолярного відростку щелепи до меж новоутвореної кістки, визначених за допомогою од. НУ. Вимірювання проводили в сагітальній та аксіальній площинах. Орієнтиром була центральна вісь причинного зуба по вертикалі та середина кісткового дефекту.

2.6 Методика усунення периапікальних кістозних дефектів альвеолярних відростків щелеп біоактивним композитом пролонгованої дії клей медичний

Під місцевою провідниковою та інфільтраційною анестезіями розчином артикаїну гідрохлориду 4 % – 1:200000 – 3,4 мл на вестибулярній поверхні альвеолярного відростка щелепи проводили розріз слизової оболонки та окістя в ділянці причинних та сусідніх (1-2) з ними зубів.

Залежно від ширини прикріпленої частини ясен та розміру кісткового дефекту, виконували розріз за Ошенбеймом-Любке (горизонтальна лінія розрізу проходила в межах прикріпленої частини ясен та 1-2 мм нижче рівня запланованої остеотомії чи наявного кісткового дефекту; вертикальна(і) лінія(ї) розміщувалася в заглибленні фестончатого краю альвеолярного відростка без перетину перехідної складки (рис. 2.4). За необхідності виконання, внутрішньобороздкового розрізу, вертикальну лінію проводили використовуючи методику розщеплення ясеневового міжзубного сосочка (split rapilla incision) (рис. 2.5). Відшаровували слизово-окісний клапоть, який відкидували на 180° та фіксували ретрактором.

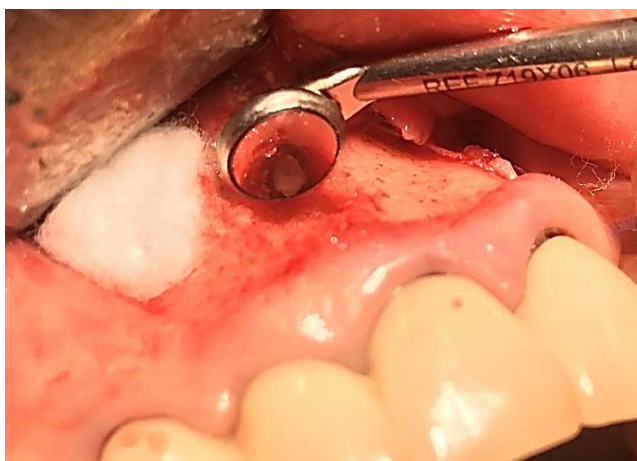


Рис. 2.4 Ясеневий розріз за Ошенбеймом-Любке



Рис. 2.5 Внутрішньобороздковий ясеневий розріз поєднаний з розщепленням міжзубного сосочка в ділянці 13 зуба

Передню кортикальну пластинку за необхідності трепанували хірургічною фрезою з охолодженням розчином NaCl 0,9 %, видаляли всі патологічні тканини з кістозного дефекту, проводили апікотомію причинних зубів. Після ретроградної обробки коренового каналу ультразвуковою ендонасадкою на глибину до 3 мм, ревізії апікального отвору мікродзеркалом, пломбували кореневий канал матеріалом МТА (мінеральний триоксидний агрегат) (Cercamed, Польща). При можливості робили «тунелізацію» стінки кісткової порожнини за методикою Д.Л. Коритного [38], обробляли розчином Декасан 0,02 %, гемостаз проводили по ходу операції. Складові компоненти біоактивного композиту пролонгованої дії КМ, а саме: наповнювач (ФК) у вигляді порошку та прискорювач полімеризації (за допомогою шприца 5,0 мл) послідовно додавали до флакона з клейовою основою, змішували шпателем протягом 30-60 сек до появи дрібних пухирців, вводили у порожнину кісткового дефекту (рис. 2.6 а, б). Слизово-окісний клапоть вкладали на місце, щільно притискаючи матеріал, що заповнив дефект, після чого рану ушивали поліамідною ниткою 5/0.



Рис. 2.6 Змішування складових композиції (а) та заповнення кісткового дефекту біактивним композитом пролонгованої дії КМ на етапі полімеризації (б)

Враховуючи переваги застосування нестероїдного протизапального засобу, що зазначені в підрозділі 1.2.1, хворим обох груп за 30-60 хв до операції призначали ородисперсну форму препарату мелоксикаму 15 мг – 1 раз на добу.

У післяопераційному періоді проводили однакове лікування, традиційне як для такої травматичності та складності хірургічного втручання. Призначалася асептична тиснуча пов'язка, впродовж перших 2-х годин холод в проекції оперативного втручання по 5 хв з перервами 2-3 рази поспіль, комплексна антибактеріальна, протизапальна терапія протягом 5-7 днів: ципрофлоксацин 750 мг – 2 рази на добу; мелоксикам ОДТ 15 мг – 1 раз на добу; лоратадин 10 мг – 1 раз на добу. Окрім того, хворі приймали серратіопептидазу – 10 мг двічі на добу та впродовж 14 днів – пробіотик на вибір пацієнта (лінекс, ентерол тощо згідно інструкції). Щоденний догляд за ротовою порожниною, що додатково включав ротові ванночки 0,05 % розчином Хлоргексидину чи 0,02 % Декасану 3-4 рази на день протягом 7-10 днів.

2.7 Статистичні методи обробки отриманих даних

Отримані дані лабораторних досліджень наводили в Міжнародній системі одиниць та обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакету MedStat [51] та статистичного пакету EZR v.1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan, 2017) [29], що являє собою графічний інтерфейс до RFSC (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Для подання кількісних показників в таблицях наводили значення їх середнього арифметичного (\bar{X}) та стандартного відхилення (S), для подання якісних показників в таблицях наводили їх частоту (%). На графіках крім середнього значення показника наводили його медіанне значення та значення першого (QI) та третього (QIII) кватилей. При проведенні порівняння між групами у випадку кількісних ознак використовували критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу) або непараметричний критерій Манна-Уїтні (у випадку відмінного закону розподілу нормального), для якісних ознак при порівнянні використано критерій Пірсона (χ^2) або точний критерій Фішера [25, 29, 91].

Для аналізу динаміки кількісних показників було використано критерій Фрідмана [29, 74] для пов'язаних вибірок, постеріорні порівняння проводилися за Conover (1999). Для аналізу динаміки якісних ознак використовували критерій Кохрена [29], постеріорні порівняння проводили за критерієм Мак-Немара [29, 91] для пов'язаних вибірок (з урахуванням поправки Бонферроні). Для узагальнення результатів розраховували відповідний 95 % вірогідний інтервал (95 % ВІ) показників [29]. Для кількісної оцінки клінічного ефекту використовували показник відносного ризику (ВР), розраховували відповідний 95 % ВІ [29]. У всіх тестах нульова гіпотеза про відсутність ефекту відкидалася, при критичному рівні значимості 0,05.

Публікації за матеріалами розділу:

1. Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Дослідження біосумісності нових композитів як заповнювачів кісткових дефектів щелеп. Укр. мед. альманах. 2014;17(2):74-5.
2. Маланчук ВО, Швидченко ВС, Галатенко НА, Кулеш ДВ. Усунення перирадикулярних дефектів кістки біоактивними композитами пролонгованої дії. Вісн. стоматології. 2018;29(3):55-61.
3. Швидченко ВС, Маланчук ВО, Воловар ОС, Крижанівська ОО. Ородисперсна форма мелоксикаму у комплексному лікуванні пацієнтів з радикальними кістами щелеп. Вісн. стоматології. 2019;3(33):53-60.
4. Malanchuk VO, Shvydchenko VS, Galatenko NA, Kulesh DV. Experimental study of the possibility of using folate-polymer composites for the surgical treatment of periradicular bone defects. Int J Nurs Med Sci. 2018;7(4):30-8.
5. Маланчук ВО, Галатенко НА, Каплуненко ВГ, Швидченко ВС, Яценко ДВ. Сучасні підходи до усунення кісткових дефектів щелеп біополімерними нановмісними композитами. В: Матеріали II з'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів; 2011 Трав 13-14. Київ; 2011. с. 421-4.
6. Галатенко НА, Маланчук ВО, Каплуненко ВГ, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Застосування полімерних композитів з пролонговою біологічною дією для заповнення кісткових дефектів в експерименті. В: Матеріали IV з'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів, присвяч. досягненням видат. щелепно-лицевих хірургів; 2015 Трав 15. Київ; 2015. с. 180- 6.
7. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Можливості усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп біоактивними композитами пролонгованої дії: Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (13.05.2016 р.). Київ, 2016. с. 189-192.
8. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Можливості усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп біоактивними

композитами пролонгованої дії. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія; 2016 Трав 13; Київ; 2016. с. 189-92.

9. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС, Крижанівська ОО. Застосування біоактивних композитів пролонгованої дії в хірургічному лікуванні перирадикулярних дефектів кістки. В: Матеріали V з'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів та міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-літтю Поля Луї Тесье, 100-літтю Павла Захаровича Аржанцева Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія; 2017 Трав 12. Київ; 2017. с. 82-6.

10. Швидченко ВС. Можливості застосування біоактивних композитів пролонгованої дії в хірургічному лікуванні перирадикулярних дефектів кістки: мат. міжкафедральної конференції (ЛОР, офтальмологія, стоматологія) конференції молодих вчених (13-14.03.2017 р.). Київ, 2017. – с. 73-74.

11. Швидченко ВС, Кулеш ДВ. Можливості застосування біоактивних композитів пролонгованої дії в хірургічному лікуванні перирадикулярних дефектів кістки. В: Матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань ЛОР-органів, краніофасіальної ділянки та органа зору; 2017 Берез 13-14. Київ; 2017. с. 73-4.

12. Маланчук ВО, Швидченко ВС, Галатенко НА, Кулеш ДВ. Біодеградуєчі композити для усунення перирадикулярних дефектів кістки та попередження зміщення зубів. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 25-річниці створення Нац. акад. мед. наук України, 40-річчю відновлення наук. дентал. імплантації в Україні Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія; 2018 Трав 11. Київ; 2018. с. 101-4.

13. Швидченко ВС, Галатенко НА, Кулеш ДВ. Фолатсодержащие биодеградирующие композиты для устранения перирадикулярных дефектов кости и предупреждения смещения зубов. В: Сб. тр. Нац. конгр. с междунар. участием Паринские чтения 2018. Перспективные решения в прогнозировании,

диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-челюстно-лицевой области и шеи; 2018 Май 3-4; Минск. Минск: Изд. центр БГУ; 2018. с. 46-9.

14. Маланчук ВО, Галатенко НА, Швидченко ВС, винахідники; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, патентовласник. Спосіб попередження зміщення зубів в ділянці кістозних дефектів щелеп. Патент України № 132039. 2019 Лют 11.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ВЗАЄМОДІЇ БІОАКТИВНОГО КОМПОЗИТУ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ КЛЕЙ МЕДИЧНИЙ З ЖИВИМИ ТКАНИНАМИ IN VITRO ТА IN VIVO

3.1 Результати скануючої електронної мікроскопії структури біоактивного композиту пролонгованої дії клей медичний

Використання імплантатів з метою заповнення та усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп передбачає їхнє тривале перебування в організмі людини під дією циклічних значних біомеханічних навантажень в контактi з кістковою та м'якими тканинами (слизовою оболонкою). З огляду на це, необхідним для імплантаційних матеріалів є виконання не тільки замісної функції, але, поступово інтегруючись у навколишню кістку, сприяти відновленню її структурно-функціональному стану. За наявності процесів біодеградації, виводитися з організму без кумуляції та негативного впливу на нього.

Успішній інтеграції імплантаційних матеріалів з оточуючими тканинами сприяє наявність високих адгезивних властивостей, що обумовлює початок приєднання клітин до поверхні імплантата, використовуючи його як матрицю.

Адгезія передуює клітинній проліферації та диференціації і представляє собою невід'ємну ланку процесу остеоінтеграції та остеорепарації, а також свідчить про високий ступінь біосумісності матеріалу. На вираженість адгезії впливає також структура поверхні біоматеріалу – гладка, пориста чи шорстка. Зміна гладкої структури поверхні імплантатів на шорстку або пористу надає їм остеокондуктивності, що сприяє підвищенню їх остеоінтеграційних якостей [59].

З огляду на це, досліджуваний біоактивний композит пролонгованої дії КМ на основі сітчастого поліуретану володіє рядом вищезазначених фізико-механічних та медико-біологічних властивостей — таких як адгезія,

гідрофільність, об'ємна та механічна стабільність, біодеградація, макро- та мікропористість, відсутність токсичних, канцерогенних і корозійних властивостей.

Нами проведено SEM структури поверхні зразка біоактивного композиту пролонгованої дії КМ, який полімеризувався відкритим способом і з додаванням 2 крапель прискорювача полімеризації. Визначено, що SEM зображення поверхні КМ за ознаками наявності мікропор та взаємопов'язаних сполучень (мезопор) подібне до SEM зображення поверхні зразка кісткової тканини людини, що підтверджує біоморфність досліджуваного матеріалу на основі сітчастого поліуретану (рис. 3.1, 3.2).

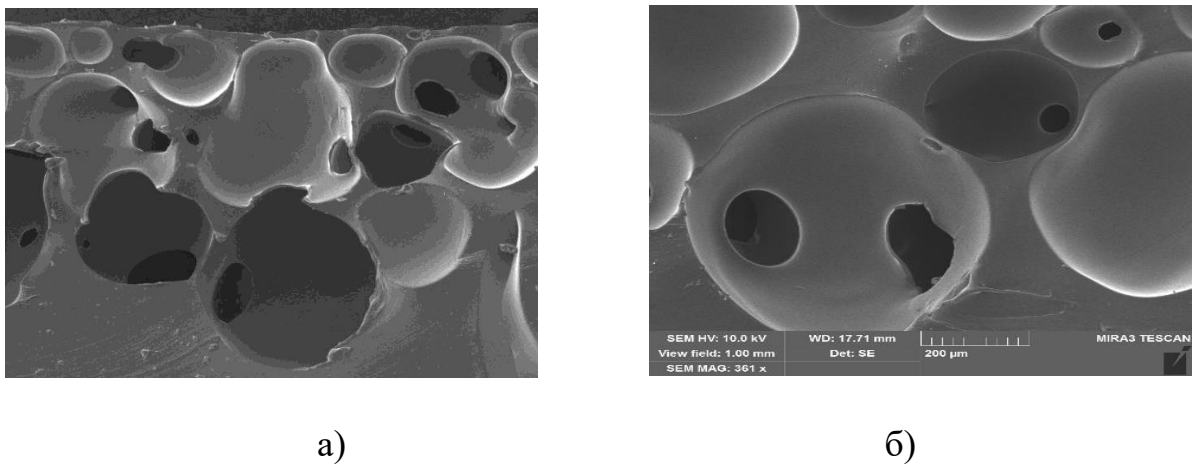


Рис. 3.1 SEM-знімки поверхні зразка біокомпозиту КМ, наявні пори та їх взаємопов'язані сполучення. Масштабна мітка – 500 мкм (а) та 200 мкм (б)

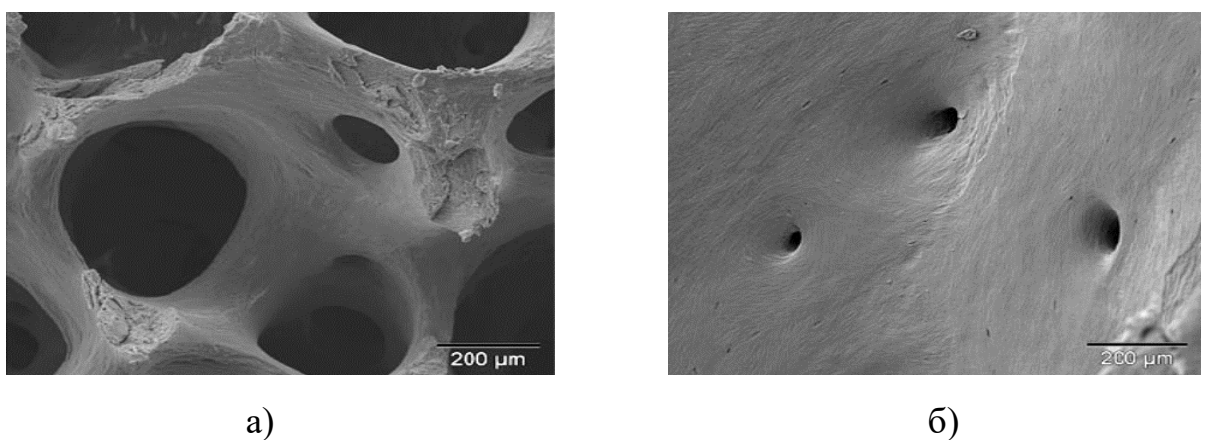


Рис. 3.2 SEM-знімки кісткової структури нижньої щелепи людини: губчаста частина (а) та кортикальна частина (б). Масштабна мітка – 200 мкм [158]

Вивчення поверхні біоактивного композиту пролонгованої дії КМ було підтвердило наявність мікро та макропористої структури, взаємопов'язаних сполучень (мезопор) даного матеріалу, при цьому встановлено, що діаметр його пор становив від 231 до 806 мкм, мезопор від 45 до 270 мкм відповідно. Даний розмір пор є достатнім для розміщення в них клітин крові та регенераторних клітин, проростання новоутворених судин, враховуючи аналіз середньостатистичних розмірів клітин, наведених в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розміри клітин та клітинних елементів (мкм) за Севастьяновим В.І., 1999

Еритроцит	7,5	Лімфоцит	4,5-12
Нейтрофіл	9-12	Моноцит	12-18
Базофіл	9	Тромбоцит	2-3
Еозинофіл	12-17	Фібробласт	20
Колагенове волокно	довжина - 300 товщина - 1,5	Макрофаг	10-30

Вищенаведені дані про можливість формування безпосереднього контакту досліджуваного матеріалу з кістковою тканиною, а також особливості його мікроархітекtonіки, вказують на наявність сприятливих умов для адгезії клітин крові до його поверхні, дифузії біологічних рідин, проростання новоутворених тканин вглиб та загальній оптимізації умов перебігу репаративного остеогенезу.

3.2 Результати визначення цитотоксичності біоактивного композиту пролонгованої дії клей медичний in vitro

Однією з головних умов можливості застосування полімерів медичного призначення є ступінь їх біосумісності, що може визначатися методом культури тканин. Цей метод біоіндикації можна розглядати як експрес-діагностику, яка характеризується високою чутливістю та відтворенням, надійністю контролю за якістю проведення експерименту, дозволяє в короткі

терміни отримати результати щодо наявності чи відсутності цитотоксичної дії досліджуваного матеріалу на клітини та біосумісності матеріалу [46, 59].

На даному етапі токсикологічних досліджень біокомпозиту пролонгованої дії КМ, у якості джерела клітин може бути використана підшкірна клітковина, яка в умовах культивування *in vitro* дає ріст клітин фібробластичного диферону, що є основними структурними елементами сполучної тканини [24, 59].

За цим методом також можливо оцінити вплив біологічно активної речовини в складі полімерного матеріалу на ріст клітинних елементів, здатність стимулювати процеси регенерації.

Формування твердої фази для росту та розвитку клітинних елементів підшкірної тканини щурів проводили за допомогою приготування витяжок зразків біоактивних композитів: №1 – КМ з ФК, як контроль для визначення можливого токсичного впливу ФК, зразки біоактивних композитів №2 – КМ без ФК.

Основними завданнями для методу оцінки токсичності біоактивних композитів були наступні: необхідність обрахунку відношення зон росту до периметра експлантата, загальної площі, що займають зростаючі клітини і площі, що займає відповідна зона росту.

З цією метою на 3, 7, 10 та 14-у добу культивування визначали межі зон компактної, сіткоподібної а також мігруючих елементів, критерієм для яких був характер розташування зростаючих клітин [46].

До компактної зони росту відносили зону щільного розташування зростаючих клітин. До сіткоподібної – зону розташування анастомозуючих і розгалужених клітинних тяжів. По вершинам клітинних тяжів та ізольовано лежачим клітинам, що вросли у тверду фазу живильного середовища визначали зону мігруючих елементів. При стандартному збільшенні (1:15) робили зарисовки експлантату з перерахованими вище зонами росту, при проектуванні за допомогою діапроектора на екран з міліметровим папером, визначаючи межі зон компактної, сіткоподібної та мігруючих елементів. Потім

за допомогою курвіметра визначали загальний периметр експлантата $P_{\text{екс.}}$, а потім його частин, що відповідали кожній зоні росту: $P_{\text{к.з.р.}}$ – для компактної зони росту; $P_{\text{с.з.р.}}$ – для сіткоподібної зони росту; $P_{\text{м.з.р.}}$ – для зони мігруючих елементів (рис. 3.3).

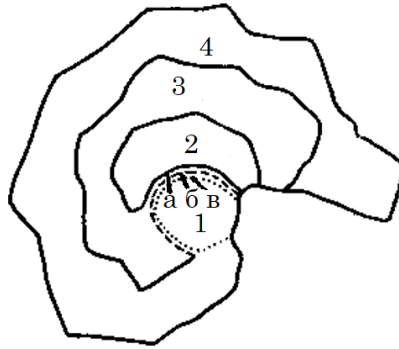


Рис. 3.3 Схема розподілу зон росту фібробластичних елементів:

1 – експлантат; 2–4 – площі зон компактного та сіткоподібного росту, одиничних мігруючих клітин; а–в – периметри експлантата, що відповідають зонам росту: компактній та сіткоподібній, одиничних мігруючих клітин

Для кожної зони росту за допомогою морфометричної сітки з заданим кроком вузлів визначали їх площі: $S_{\text{к.з.р.}}$, $S_{\text{с.з.р.}}$, $S_{\text{м.з.р.}}$ по формулі $S = n \cdot 25$, де n – кількість вузлових крапок у кожній зоні росту.

За величину активності росту (AP), тобто ступінь проростання експлантата та наступного формування описаних вище зон росту у визначений термін спостереження, бралося відношення периметра експлантата, що відповідає кожній зоні, до периметра усього експлантата, а за показник для оцінки інтенсивності росту (IP), – відношення площі росту, що припадає на одиницю периметра експлантата відповідної зони росту.

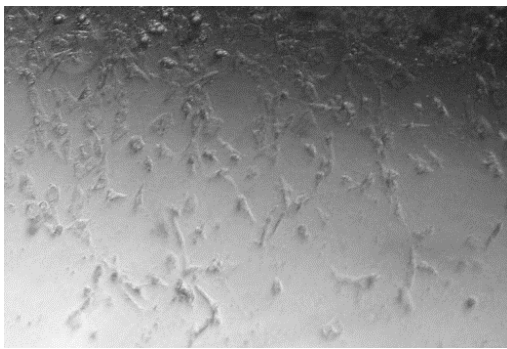
Параметри AP та IP обчислювалися по формулах:

$$AP = \frac{P_{\text{з.р.}}}{P_{\text{експл.}}}, \text{ (форм. 3.1)} \quad IP = \frac{S_{\text{з.р.}}}{P_{\text{з.р.}}}, \text{ (форм. 3.2)}$$

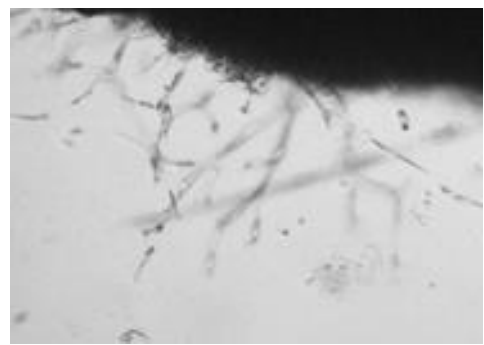
де: $P_{\text{з.р.}}$ – частина периметра експлантата, що відповідає визначеній зоні росту, мм; $P_{\text{експл.}}$ – периметр експлантата, мм; $S_{\text{з.р.}}$ – площа відповідної зони росту, мм².

Поряд з параметрами активності (АР) та інтенсивності (ІР) росту у зазначений термін оцінювався характер зональної дегенерації (Д) клітин у балах: 1 бал – відсутність дегенерації; 2 бали – наявність ознак дегенерації; 3 бали – масова дегенерація.

Дослідження росту і розвитку клітинних елементів при внесенні зразка №1 показало, що міграція фібробластичних елементів (ФЕ), також, як і в контрольній групі починалася на 3 добу культивування. Формування первинної зони відбувалося за рахунок одиничних веретеноподібних клітин та тяжів, орієнтованих, переважно, перпендикулярно до поверхні експлантата (рис. 3.4 – а, б). Ріст клітин був дещо більший біля зразка №1 ніж у контрольних флаконах. (рис. 3.4 – а).



а)



б)

Рис. 3.4 Початок росту клітинних елементів на 3 добу при внесенні зразку №1 (а) та №2 (б) $\times 150$

На 7 добу – біля зразків №2 (КМ без ФК) сформувалася сіткоподібна зона з елементами компактної, збільшилася зона мігруючих ФЕ. Біля зразків №1 (КМ з ФК) визначалося формування трьох зон росту – компактної, сіткоподібної та зони мігруючих ФЕ.

На 10 добу культивування на зразках №1 спостерігався тканиноподібний ріст та збільшення зони мігруючих ФЕ (рис. 3.5). На зразках №2 були сформовані компактна та сіткоподібна зони росту. З'явилися ознаки дегенеративних змін, що проявлялися у вакуолізації клітин (рис. 3.6).

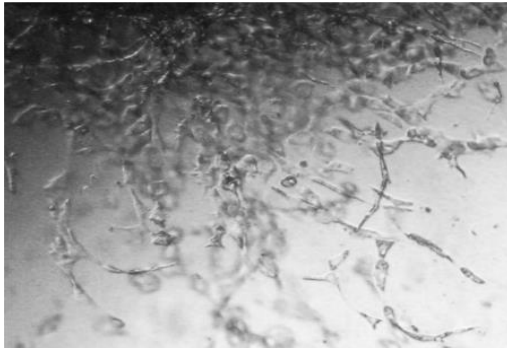


Рис. 3.5 Тканиноподібний ріст та збільшення зони мігруючих ФЕ на 10 добу культивування на зразку №1 (КМ з ФК) $\times 150$

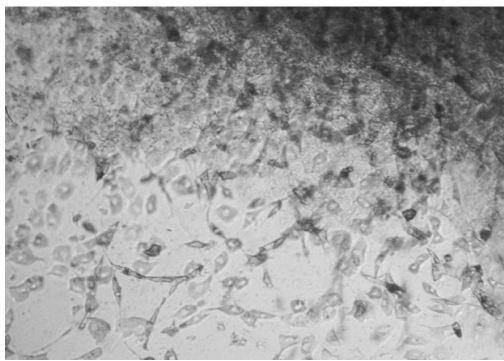


Рис. 3.6 Формування трьох зон росту фібробластичних елементів на 10 добу культивування на зразках №2 (КМ без ФК), ознаки дегенеративних змін: вакуолізація клітин $\times 150$

На 14 добу на зразках №1 (КМ з ФК) продовжувався ріст ФЕ, що проявлялося збільшенням кількості мігруючих ФЕ та появою клітин полігональної форми (рис. 3.7).

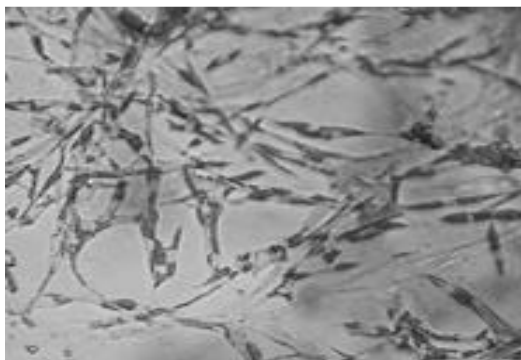


Рис. 3.7 Продовження росту культури ФЕ на 14 добу на зразку №1 (КМ з ФК)

В контрольному зразку №2 (КМ без ФК) популяція клітин знаходилася в стадії дегенерації, що виявлялося в значній вакуолізації цитоплазми клітин та її зернистому переродженні, яке характерно для даного терміну цієї культури (рис.3.8).

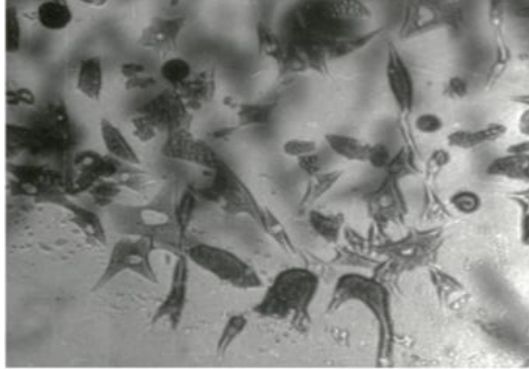


Рис. 3.8 Дегенеративні зміни на 14 добу культивування на зразку №2 (КМ без ФК)

На основі отриманих кількісних параметрів росту тканинних культур на зразках біоактивних композитів (табл. 3.2) розраховували величину порогу гістотоксичності тканин (ПГТ) за формулою (форм. 3.3) [24]:

$$ПГТ = \frac{1}{n} \sum A_{ij}^{докл.} \left(\frac{\sum I_i^{докл-3}}{\sum D_i^{докл-3} \times \sum I_i^{k-3}} + \frac{\sum I_i^{докл-7}}{\sum D_i^{докл-7} \times \sum I_i^{k-7}} + \frac{\sum I_i^{докл-10}}{\sum D_i^{докл-10} \times \sum I_i^{k-10}} + \frac{\sum I_i^{докл-14}}{\sum D_i^{докл-14} \times \sum I_i^{k-14}} \right) \quad (форм. 3.3)$$

де: $\frac{1}{n} \sum A_{ij}^{докл.}$ – середнє значення величин зональних активностей росту фібробластів у досліді за термінами культивування, що спостерігалися;

$\sum I_i^{докл-3,7,10,14}$ та $\sum I_i^{k-3,7,10,14}$ – сума величин середніх значень зональної інтенсивності росту фібробластів у досліді на 3, 7, 10 та 14-у добу культивування;

$\sum D_i^{докл-3,7,10,14}$ – сума середніх значень величин зональної дегенерації фібробластів у досліді на 3, 7, 10 та 14-у добу культивування при оцінці в балах;

n – кількість показників активності росту фібробластів.

Таблиця 3.2

Кількісні параметри росту тканинних культур на витяжках біоактивних композитів (КМ з ФК, КМ без ФК) у різні терміни культивування (n = 5)

Зразок	Зона росту	3 доба			7 доба			10 доба			14 доба		
		AP	IP	Д	AP	IP	Д	AP	IP	Д	AP	IP	Д
Норма	К	0,52	8,54	1	0,86	18,34	1	0,92	34,55	2	1,0	37,68	3
	С	0,58	6,63	1	0,88	16,21	1	0,95	28,61	2	1,0	35,02	3
	М	0,56	9,95	1	0,89	18,19	1	0,97	22,82	2	1,0	32,38	3
				Σ26,53	Σ3		Σ52,74	Σ3		Σ85,98	Σ6		Σ105,08
КМ з ФК	К	0,54	9,11	1	0,86	20,34	1	0,92	35,14	2	1,0	39,32	2
	С	0,58	7,38	1	0,88	18,21	1	0,95	26,29	2	1,0	34,19	2
	М	0,56	10,21	1	0,89	17,08	1	0,97	23,91	2	1,0	36,93	2
				Σ26,70	Σ3		Σ55,63	Σ3		Σ85,34	Σ6		Σ110,44
КМ без ФК	К	0,51	8,34	1	0,87	16,85	1	0,84	28,52	2	1,0	30,22	3
	С	0,49	7,97	1	0,78	17,51	1	0,85	26,89	2	1,0	32,13	3
	М	0,50	7,75	1	0,82	16,72	1	0,86	27,71	2	1,0	33,44	3
				Σ24,06	Σ3		Σ51,08	Σ3		Σ83,12	Σ6		Σ95,79

За даними літератури, величина ПГТ полімерних матеріалів має гранично допустимі значення. Так, при $\text{ПГТ} \leq 0,72$ – полімер оцінюється як нетоксичний, $0,72 \geq \text{ПГТ} \geq 0,48$ – як малотоксичний, але при $\text{ПГТ} \leq 0,27$ – полімер сильно токсичний.

Проведені кількісні розрахунки параметрів тканинних культур дозволили встановити, що ПГТ для КМ з ФК складає $0,82 \pm 0,01$, для КМ без ФК – $0,76 \pm 0,03$.

З огляду на проведені дослідження з метою визначення граничних величин ПГТ, можливо зробити висновок про відсутність гострого гістотоксичного впливу витяжок зразків біоактивних композитів на культивовані клітини, що визначає високий рівень їх біосумісності.

Вивчення ефективності впливу біоактивного композиту пролонгованої дії КМ з ФК показало подовження формування 3-х зон росту та час настання

дегенеративних змін в клітинах, в середньому на 2-4 дні порівняно з контролем (КМ без ФК), що вказує на можливість стимуляції процесів розмноження клітинних елементів.

3.3 Результати морфологічних змін в м'яких тканинах навколо зразків біоактивного композиту пролонгованої дії клей медичний

Дослідження результатів перебування імплантаційних матеріалів в організмі експериментальних тварин є необхідним етапом оцінювання його біосумісності. Зазвичай вивчається здатність матеріалу впливати на відновлення оточуючих тканин, наявність токсичної дії на клітини живого організму [23]. Мірою його біосумісності є формування сполучно-тканинної капсули навколо чужорідного матеріалу, як спроби відмежування та захисту організму, її товщини та клітинного складу, характеру розміщення колагенових волокон, а також наявність запальної реакції та ступінь її інтенсивності.

Особливий інтерес викликає вивчення змін кісткової тканини та м'яких тканин в ділянці їх контакту з досліджуваним матеріалом, можливості виконання ним структурно-бар'єрної функції [34].

З вищенаведеного, вивчали тканинні реакції експериментальних тварин на біоактивний композит пролонгованої дії КМ в різні терміни. Виявлені морфологічні зміни порівнювались з результатами, отриманими при імплантації зразків біоактивного композиту КМ без ФК.

В першій серії експерименту на 18 лабораторних щурах лінії Вістар, яким проводили підшкірну імплантацію зразків біоактивного композиту КМ з ФК та без ФК, вивчали особливості тканинних реакцій рецепієнтного ложа, склад і структуру новоутвореної капсули.

Під час експерименту вивчали поведінкову реакцію тварин, їх зовнішній стан, післяопераційне поле. Щоденна візуальна оцінка реакції епітелію на операційному місці показала, що рана загоювалася через 4–5 діб після операції без ознак запальної реакції. За морфологічними ознаками практично не було

виявлено дегенеративних змін, пухлин, некрозу тканин ні у короткочасному, ні у віддаленому післяопераційному періоді. Протягом всього часу експерименту імплантовані матеріали пальпувалися через шкіру тварин. Імплантація досліджуваних зразків не викликала агресії та змін в поведінці експериментальних тварин.

Макроскопічно усі зразки імплантованого матеріалу знаходились в капсулі між дермою та гіподермою. Навколо них на всіх термінах дослідження виявлялася сполучна тканина, яка була щільно з'єднана з поверхнею імплантованих зразків, за кольором і структурою не відрізнялася від тканин подалі від місця імплантації.

На 7 добу після операції навколо зразків біоактивного композиту без ФК спостерігався товстий лейкоцитарний вал, який складався з поліморфно-ядерних лейкоцитів, лімфоїдних елементів та малодиференційованих клітин (рис. 3.9). На деяких ділянках була представлена ексудація оточуючих тканин, в більшості кровоносних судин спостерігалось «крайове стояння» формених елементів крові, окремі судини були з елементами стазу та тромбозу.

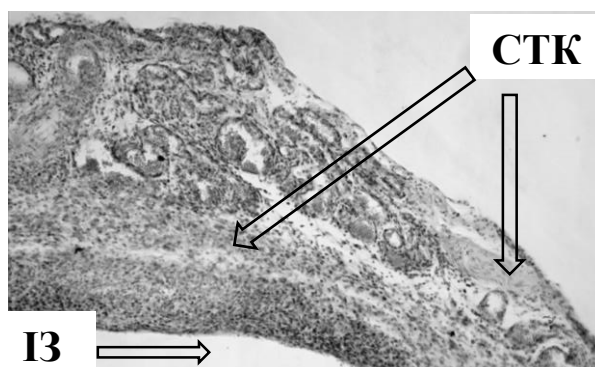


Рис. 3.9 Сполучнотканинна капсула (СТК) та товстий лейкоцитарний шар навколо імплантованого зразка (ІЗ) біоактивного композиту без ФК на 7 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 150$

На 14 добу після операції навколо зразків біоактивного композиту без ФК спостерігалася різна за ступенем зрілості товста сполучнотканинна капсула, яка на деяких ділянках складалася з молодих форм фібробластичних

елементів, спостерігалися залишкові явища нейтрофільної інфільтрації (рис. 3.10). На інших ділянках була представлена капсула, в якій зрілі пучки колагенових волокон з веретеноподібними фібробластами між ними були орієнтовані вздовж імплантованого матеріалу. Спостерігалася, як і на попередньому терміні дослідження, незначна ексудація прилеглої тканини, кровоносні судини були представлені у великій кількості, більшість з них були повнокровні та розширені.

Для даного терміну дослідження характерним було зменшення інтенсивності запальної реакції та реакції мікроциркуляторного русла на імплантацію матеріалу з обширною реагуючою поверхнею за рахунок, вірогідно, його макро- та мікропористості.

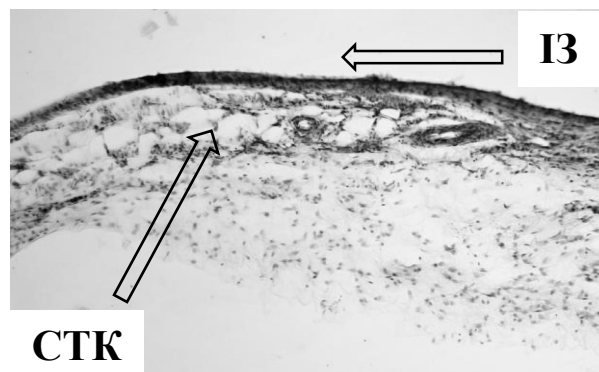


Рис. 3.10 Сполучнотканинна капсула (СТК) навколо імплантованого зразка (ІЗ) біоактивного композиту без ФК на 14 добу експерименту. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 150$

Через 30 діб після операції навколо полімерних зразків без ФК спостерігалася доволі товста, місцями незріла сполучнотканинна капсула, яка була представлена молодими формами фібробластичних елементів, була наявна локальна лейкоцитарна інфільтрація, клітинний детрит. Декілька ділянок були з явищами ексудації, спостерігався незначний набряк прилеглої сполучної тканини. Кровоносні судини були повнокровні та розширені. На даному терміні дослідження спостерігалася проростання та заміщення молодою сполучною тканиною пористого полімерного матеріалу (рис. 3.11).

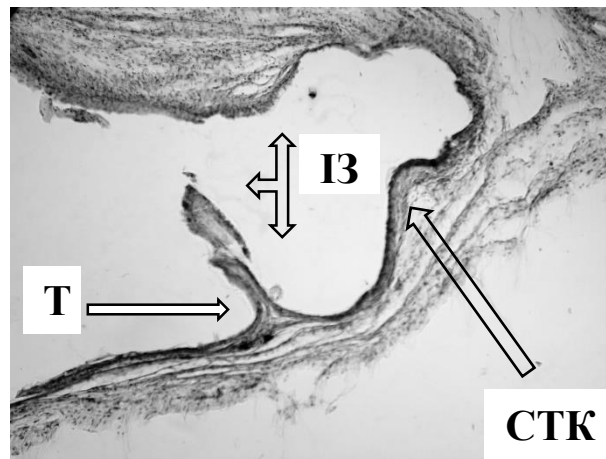


Рис. 3.11 Проростання тяжів (Т) молодшої сполучної тканини (СТК) вглиб імплантованого зразка (ІЗ) біоактивного композиту без ФК через 30 діб після операції. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 150$

На 7 добу після операції навколо зразків біоактивного композиту з ФК визначалися початкові процеси формування сполучнотканинної капсули, яка характеризувалася різним ступенем зрілості (рис. 3.12). На окремих ділянках спостерігалася зріла та тонка, як для такого терміну дослідження, капсула, яка складалася з фібробластичних елементів різного ступеню зрілості та пучків колагенових волокон. На деяких ділянках спостерігалися залишкові явища нейтрофільної інфільтрації, яскраво виражена лімфоцитарна реакція та багато малодиференційованих клітин. В оточуючій сполучній тканині спостерігалася незначна кількість новоутворених кровоносних судин невеликого калібру з ускладненою мікроциркуляцією.

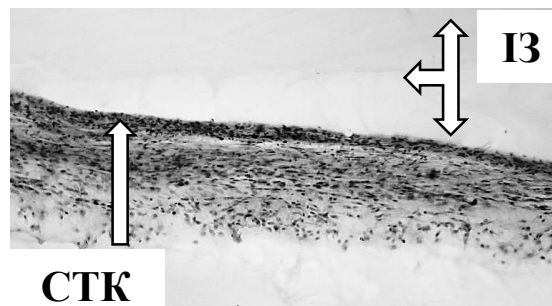


Рис. 3.12 Сполучнотканинна капсула (СТК) навколо імплантованого зразка біоактивного композиту з ФК на 7 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 150$

На 14 добу після операції навколо імплантованого зразка з ФК спостерігалася зріла та тонка сполучнотканинна капсула, що складалася з пучків колагенових волокон та фібробластичних елементів веретеноподібної форми. На деяких ділянках капсула характеризувалася досить низьким ступенем зрілості та складалася із залишкових явищ круглоклітинної інфільтрації. Спостерігалася досить багато кровоносних судин, в тому числі новоутворених з нормальною мікроциркуляцією (рис. 3.13)

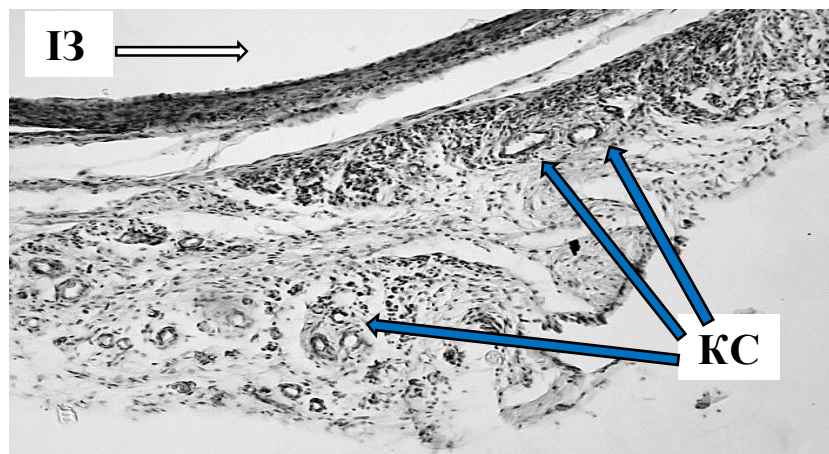


Рис. 3.13 Велика кількість кровоносних судин (КС) з нормальною мікроциркуляцією навколо імплантованого зразка (ІЗ) біактивного композиту з ФК на 14 добу експерименту. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 150$

Через 30 діб після операції навколо біактивного композитного зразка з ФК спостерігалася тонка сполучнотканинна капсула, що складалася з декількох рядів колагенових волокон та зрілих фібробластів веретеноподібної форми між ними (рис. 3.14). Інфільтрація нейтрофільними та лімфоцитарними елементами була відсутня. Ексудативні процеси навколо розміщеного імплантату також не відмічалися, але спостерігався активний процес утворення молодих кровоносних судин з нормальною трофікою. На даному терміні дослідження спостерігалася проростання молоді сполучної тканини вглиб пористого біактивного композитного імплантату.

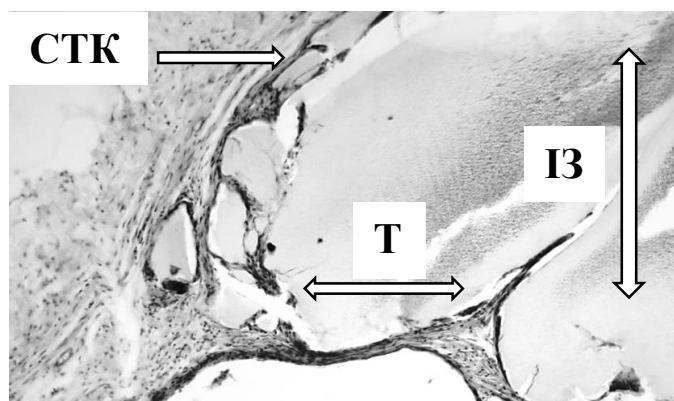


Рис. 3.14 Тонка сполучнотканинна капсула (СТК) навколо біоактивного композиту КМ з ФК через 30 діб після імплантації та проростання тяжів (Т) молоді сполучної тканини вглиб імпантованого зразка (ІЗ). Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 150$

Досліджені біологічно активні композити є біосумісними з тканинами експериментальних тварин, не викликають гострої та хронічної запальної реакції, протягом тривалого часу (до 30 доби), зберігають свою структуру при імплантації.

Після 30 доби відбувалося поступове проростання тяжів сполучної тканини вглиб полімерного імпантату. Морфологічні дослідження показали, що зміни, які відбувалися після імплантації даних матеріалів різного складу, відповідали картині практично нормального загоєння операційної травми, що є фізіологічною відповіддю живого організму на присутність чужорідного тіла.

Мікроскопічно навколо обох видів імпантованих зразків, починаючи вже з 14 доби дослідження, виявляли досить тонку і зрілу сполучнотканинну капсулу, що являла собою щільну неоформлену сполучну тканину, основна маса якої складалася з волокнистих структур – колагенових волокон. Між пучками колагенових волокон розташовувалися дещо витягнуті та овальні клітини фібробластичного ряду різного ступеня зрілості, які більшим своїм діаметром, в основному, були направлені вздовж волокнистих структур. Крім них були в різній кількості присутні лейкоцити, лімфоцити та макрофаги.

Треба відмітити, що інтенсивність клітинних реакцій, зокрема круглоклітинних елементів, навколо біоактивного композитного матеріалу з ФК

була найменшою. Його біологічна активність на оточуючі тканини відбувалася за рахунок впливу на процеси реваскуляризації, попередження стазу і тромбозу кровоносних судин в зоні імплантованих зразків.

Таким чином, проведені гістологічні дослідження показали, що наявність ФК у складі біоактивного композитного матеріалу пригнічувала ексудативну фазу запалення. Обмеження ексудації призводило до уповільненого виходу формених елементів та плазменних білків крові, що в підсумку позитивно впливало на перебіг репаративного процесу в оточуючих тканинах, сприяючи більш швидкому формуванню сполучнотканинної капсули, що характеризувалася незначною товщиною та високим ступенем зрілості. Круглоклітинна інфільтрація оточуючих тканин також зменшувалася навколо дослідних зразків з ФК.

3.4 Результати морфологічних змін в кістковій тканині навколо зразків біоактивного композиту пролонгованої дії клей медичний

Такі вищезазначені властивості біоактивного композиту, як біологічна сумісність, високі адгезивні властивості, біомеханічна міцність є основними перевагами досліджуваного біоактивного композиту пролонгованої дії КМ.

Доцільно розглядати даний матеріал як основу для виготовлення імплантатів, які перебуватимуть в контакті з кістковою тканиною, а відповідно — будуть сприймати та передавати значні біомеханічні навантаження. Саме тому даний матеріал є перспективним для застосування в хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії з метою усунення кісткових дефектів, деформацій внаслідок атрофічних процесів після втрати зубів, а також в результаті травматичних пошкоджень, вроджених аномалій та онкологічних захворювань. Отже, виключно важливим питанням стає вивчення взаємодії досліджуваного матеріалу з кістковою тканиною, його впливу на перебіг репаративної регенерації.

При макроскопічному дослідженні через 1 місяць після імплантації біоактивного композитного зразка КМ без ФК спостерігалось проростання

новоутворених сполучнотканинних тяжів в мікропористий біоактивний композитний матеріал. На даному терміні дослідження навколо імплантованого зразка характерною була яскраво виражена круглоклітинна реакція – спостерігалася лейкоцитарна інфільтрація, лімфоїдні елементи, клітинний детрит. На окремих ділянках та в порах полімерного імплантату були наявні згустки фібрину. Гістологічний препарат забарвлювався базофільно, що свідчило про інтенсивний білковий синтез компонентами матриксу. Подалі від кісткового дефекту спостерігалася типова грубоволокниста кісткова тканина з пучками осейнових волокон в основній речовині, кістковими порожнинами з остеоцитами та кістковий мозок (рис. 3.15).

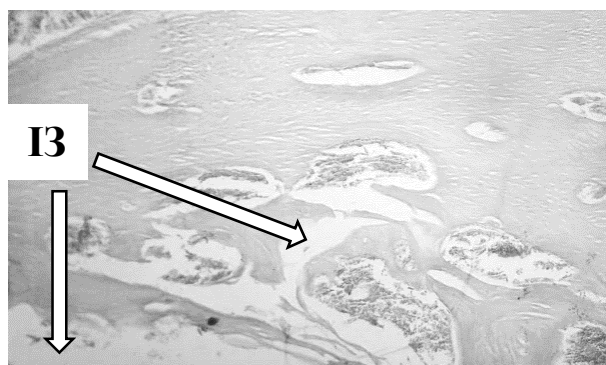


Рис. 3.15 Типова грубоволокниста тканина через 1 місяць після операції навколо імплантованого зразка (ІЗ) біоактивного композиту КМ без ФК. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 150$

Через 3 місяці після імплантації біоактивного композитного зразка КМ без ФК спостерігалася подальше проростання новоутвореної сполучної тканини в пористу структуру імплантованого зразка. При цьому спостерігалася часткова фрагментація полімеру (рис. 3.16), що в подальшому могло мати важливу роль в клітинному шляху біодеградації матеріалу та в заміщенні частин імплантованого зразка новоутвореними тканинами.

На межі сполучної та кісткової тканин навколо кожного фрагменту композиційного матеріалу спостерігалася зріла сполучнотканинна капсула з чітко орієнтованими пучками колагенових волокон та зрілими фібробластами.

Короткі слабкорозгалужені трабекули новоутвореної кісткової тканини мали базофільне забарвлення. Круглоклітинна інфільтрація, що спостерігалася на попередньому терміні дослідження вщухала та була слабо вираженою лише на окремих ділянках.

Характерною для даного терміну дослідження була велика кількість новоутворених судин невеликого калібру в оточуючих тканинах. При цьому мікроциркуляторні процеси в них були без порушень. Поряд з кровоносними судинами спостерігалася досить багато тучних клітин.

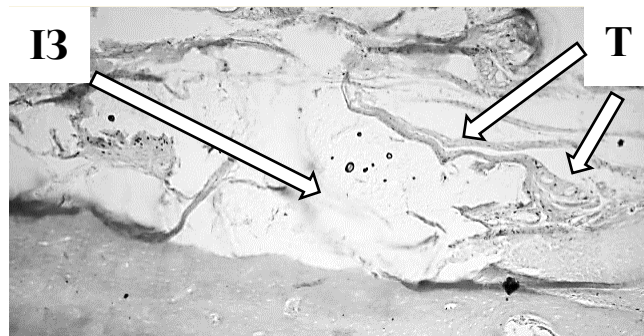


Рис. 3.16 Проростання тяжів (Т) сполучної тканини в пористу структуру імплантованого зразка (I3) біактивного композиту КМ без ФК через 3 місяці після операції. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 150$

Через 6 місяців після імплантації біактивного композитного зразка КМ без ФК спостерігалися зрілі сполучнотканинні капсули, що формувалися навколо фрагментів пористого імплантату. Майже всі вони мали відокремлену структуру, характеризувалися високим ступенем зрілості та склалися з паралельних рядів веретеноподібних фібробластів та пучків зрілих колагенових волокон, орієнтованих вздовж імплантованого матеріалу. Вглиб композиційного матеріалу спостерігалися недостатньо зріла та несформована сполучна тканина капсули, клітинні елементи якої були представлені, в основному, нейтрофілами, а також мали клітинний детрит. Кількість макрофагальних елементів була високою, як і на попередньому терміні дослідження. На межі кісткового дефекту та сполучної тканини спостерігалася утворення кісткової тканини, в якій колагенові протофібрили розміщувалися

рядами і мали певну орієнтацію. Характерним, як і на попередньому терміні дослідження, було базofilне забарвлення кісткової тканини.

Через 1 місяць після імплантації навколо зразка біактивного композитного зразка КМ з ФК також спостерігалось проростання новоутворених сполучнотканинних тяжів в пори імплантаційного матеріалу (рис. 3.17). Основними клітинними елементами на межі сполучної тканини були нейтрофіли, поодинокі лімфоцити, а також макрофаги. Кісткові структури були базofilно забарвлені. Навколо імплантованого біактивного композитного матеріалу переважаючими клітинними елементами були фібробласти, що свідчило про початок активного проліферативного процесу. Кровоносні судини були представлені в незначній кількості, мікроциркуляторні процеси в них були без порушень.

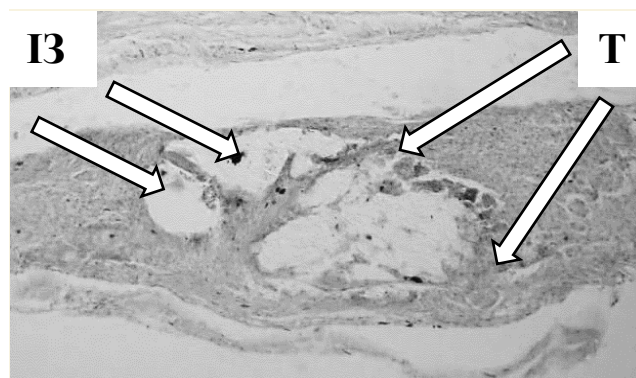


Рис. 3.17 Тканинна реакція та проростання тяжів (Т) в ділянці розміщення імплантованого зразка (I3) біактивного композиту КМ з ФК через 1 місяць після операції. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 150$

Через 3 місяці після імплантації навколо біактивного композитного зразка КМ з ФК спостерігалось подальше проростання новоутворених сполучнотканинних тяжів в пори імплантаційного матеріалу. На даному терміні дослідження зникала круглоклітинна інфільтрація. При цьому різко збільшувалася кількість макрофагальних елементів. Спостерігалось утворення молодої кісткової тканини, в якій остеобласти розміщувалися в лакунах всередині матриксу. Колагенові протофібрили були розміщені хаотично, без певної орієнтації як поблизу клітин, так і при віддаленні від них. Характерним

залишалось базофільне забарвлення кісткової тканини. Подалі від краю кісткового дефекту спостерігалася типова грубоволокниста кісткова тканина з пучками осейнових волокон в основній речовині, кістковими порожнинами з остеоцитами та кістковий мозок (рис. 3.18).

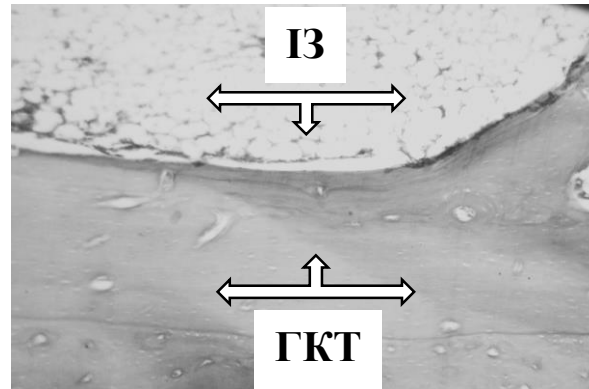


Рис. 3.18 Гістологічна картина грубоволокнистої кісткової тканини (ГКТ) навколо імплантованого зразка (ІЗ) біоактивного композиту КМ з ФК через 3 місяці після операції. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 150$

Через 6 місяців після операції навколо біоактивного композитного зразка КМ з ФК спостерігалася більш глибоке проростання сполучнотканинних тяжів в пори імплантаційного матеріалу (рис. 3.19). Як і на попередніх термінах дослідження спостерігалася на одних ділянках – зріла та сформована сполучнотканинна капсула, на інших – нейтрофільна інфільтрація. Макрофагальна реакція залишалася посиленою. Мікроциркуляторні процеси були в межах норми при досить високій концентрації кровоносних судин. Характерним було базофільне забарвлення осейнових волокон в основній речовині кісткової тканини. Колагенові протофібрили розміщувалися хаотично, але на окремих ділянках мали чітку орієнтацію.

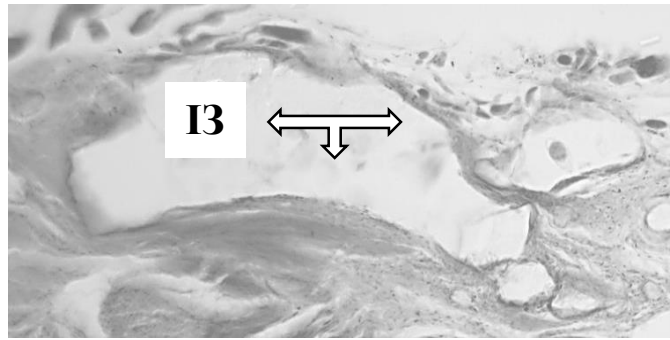


Рис. 3.19 Гістологічна картина навколо імпантованого зразка (ІЗ) біоактивного композиту КМ з ФК через 6 місяців після операції. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 150$

Проліферативно-репаративна функція тканин яскраво проявлялася в організмі експериментальних тварин у відповідь на імпантацію полімерних зразків. На ранніх термінах дослідження спостерігалася яскраво виражена круглоклітинна реакція, викликана некрозом та дистрофією клітин та оточуючих тканин у відповідь на операційну травму та пористу структуру композиційного матеріалу з обширною реагуючою поверхнею. В результаті цього в оточуюче імпантат середовище потрапляли токсичні продукти, що викликали розширення кровоносних судин, підвищення проникності капілярів для рідкої частини крові, спостерігалася міграція поліморфно-ядерних нейтрофілів у вогнище запалення. Нейтрофіли залишалися основними клітинними елементами присутніми в місці імпантації через 1 місяць після операції навколо контрольного зразка КМ без ФК. Навколо імпантованих зразків КМ-ФК через 1 місяць після операції спостерігалася поява макрофагів (з моноцитів крові) та заміна ними нейтрофільних лейкоцитів, що свідчило про біологічну активність наповнювача біоактивного композитного матеріалу.

При цьому макрофаги фагоцитували продукти розпаду тканин, клітинний детрит та мікроскопічні фрагменти імпантованого матеріалу.

Через 3 та 6 місяців після операції спостерігалася більш активне та глибоке проростання тяжів сполучної тканини вглиб пористого полімерного імпантату. Пори імпантату заповнювалися молодою сполучною тканиною,

відбувалася проліферація фібробластичних елементів, які ставали переважаючими клітинними елементами та розташовувалися паралельними рядами в товщі пучків зрілих колагенових волокон.

При цьому кількість макрофагів збільшувалася, що свідчило, з одного боку, про бар'єрний захист оточуючих тканин, з іншого – про складний процес клітинної біодеградації, в якій макрофаги відіграють важливу роль.

Паралельно, впродовж 3-го місяця після імплантації розпочинався процес утворення молодшої кісткової тканини, в якій остеобласти синтезували органічний матрикс навколо своїх відростків.

Висновок до розділу 3.

В результаті вивчення поверхні біоактивного композиту пролонгованої дії КМ було підтверджено наявність мікро та макропористої структури, взаємопов'язаних сполучень (мезопор) даного матеріалу.

Враховуючи дані особливості мікроархітекtonіки матеріалу, можна зробити висновок про наявність сприятливих умов для адгезії клітин крові до його поверхні, а також для формування безпосереднього контакту матеріалу зі структурою кісткової тканини, дифузії біологічних рідин «капілярною» сіткою взаємопов'язаних сполучень, що створює потенційну можливість оптимізації умов перебігу репаративного остеогенезу.

Отже, за результатами проведених досліджень можна стверджувати, що біоактивні композити пролонгованої дії на основі сітчастого поліуретану характеризувалися біосумісністю з тканинами експериментальних тварин та не викликали реакції відторгнення на етапах підшкірної та внутрішньокісткової імплантації.

Наявність фолієвої кислоти в складі матеріалу мало стимулюючу дію на процеси репаративної регенерації. В порівнянні з контрольними зразками (КМ без ФК), імплантовані зразки КМ з ФК зменшували тривалість запальної реакції та прискорювали настання проліферативної фази запального процесу.

Публікації за матеріалами розділу:

1. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС, Демченко ІБ, Кебуладзе ІМ. Перспективний композиційний матеріал з наночастинками срібла та фероцену для хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Пластич., реконструкт. і естетич. хірургія. 2013;(2):46-54.
2. Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Дослідження біосумісності нових композитів як заповнювачів кісткових дефектів щелеп. Укр. мед. альманах. 2014;17(2):74-5.
3. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Дослідження ефективності застосування нановмісних композитів як матеріалів для заповнення кісткових дефектів в експерименті. В: Матеріали III з'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів; 2013 Трав 17-18. Київ; 2013. с. 327-330.
4. Галатенко НА, Маланчук ВО, Каплуненко ВГ, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Застосування полімерних композитів з пролонгованою біологічною дією для заповнення кісткових дефектів в експерименті. В: Матеріали IV з'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів, присвяч. досягненням видат. щелепно-лицевих хірургів; 2015 Трав 15. Київ; 2015. с. 180-6.
5. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Можливості усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп біоактивними композитами пролонгованої дії. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія; 2016 Трав 13; Київ; 2016. с. 189-92.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ УСУНЕННЯ ДЕФЕКТІВ АЛЬВЕОЛЯРНИХ ВІДРОСТКІВ ЩЕЛЕП БІОАКТИВНИМ КОМПОЗИТОМ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ КЛЕЙ МЕДИЧНИЙ

4.1 Загальна характеристика хворих, результати клінічних та інструментальних методів дослідження

Впродовж виконання запланованих досліджень під клінічним спостереженням перебувало 47 хворих (ч-21, ж-26), середній вік $33,5 \pm 8,4$ років, з діагнозом радикулярна кіста щелепи, яким проводилося стандартне обстеження включно зі збором скарг, анамнезу хвороби та життя, загальним обстеженням та місцевим візуальним обстеженням, інструментальним та електроодонтометричним дослідженням зубів в ділянці одонтогенної кісти, рентгенологічне обстеження ділянки майбутнього оперативного втручання.

До основної групи дослідження входило 16 пацієнтів, середній вік яких становив $33,2 \pm 8,8$ роки, серед хворих було 6 (37,5 %) чоловіків та 10 (62,5 %) жінок. До групи порівняння входив 31 пацієнт, середній вік хворих становив $33,6 \pm 8,4$ роки, серед пацієнтів було 15 (48,4 %) чоловіків та 16 (51,6 %) жінок.

Середня тривалість захворювання в пацієнтів обох груп була приблизно однаковою і складала в основній групі $2,8 \pm 1,6$ років, а в групі порівняння – $2,1 \pm 1,2$ років (відмінність не є статистично значимою, $p = 0,11$).

У пацієнтів обох груп дефекти альвеолярного відростка переважно локалізувалися у фронтальній ділянці верхньої щелепи – 29 (61,7 %) осіб, з них у основній групі було 9 (56,3 %), а в групі порівняння 20 (64,5 %) осіб. Решта 18 (38,3 %) хворих з обох груп мали радикулярні кісти в таких ділянках: бічна та фронтальна ділянки нижньої щелепи відповідно 9 (19,1 %) та 5 (10,6 %) осіб, бічна ділянка верхньої щелепи – 4 (8,5 %) особи. Всі

пацієнти не мали пародонтальних кишень в ділянках зубів, корені яких мали зв'язок з кістозним дефектом. Частота клінічних симптомів у пацієнтів обох груп наведена в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

**Частота клінічних симптомів у пацієнтів основної групи
та групи порівняння**

Показник		Абс. (%)		Рівень значимості відмінності, р
		Основна група, n = 16	Група порівняння, n = 31	
Локалізація дефекту	ВЩ, фронт.діл.	9 (56,3)	20 (64,5)	0,89
	ВЩ, бічна діл.	2 (12,5)	2 (6,5)	
	НЩ, фронт.діл.	2 (12,5)	3 (9,7)	
	НЩ, бічна діл.	3 (18,8)	6 (19,4)	
Кількість зубів, залучених до кістозного дефекту	1	5 (31,3)	18 (58,1)	0,04
	2	7 (43,8)	12 (38,7)	
	3-4	4 (25,0)	1 (3,2)	
Симптом Дюпюїтрена	ні	5 (31,3)	12 (38,7)	0,86
	так	11 (68,7)	19 (61,3)	
Наявність рубців від нориці	ні	10 (62,5)	13 (41,9)	0,30
	так	6 (37,5)	18 (58,1)	
Зміна кольору зубів	ні	1 (6,2)	1 (3,2)	0,78
	так	15 (93,8)	30 (96,8)	
Зміщення зубів	ні	13 (81,2)	15 (48,4)	0,02
	так	3 (18,8)	16 (51,6)	
Рухомість зубів	ні	13 (81,2)	15 (48,4)	0,06
	так	3 (18,8)	16 (51,6)	
Перкусія зубів позитивна	ні	2 (12,5)	8 (25,8)	0,50
	так	14 (87,5)	23 (74,2)	

Переважає більшість пацієнтів обох груп, що увійшли до цього дослідження, мали скарги на наявність припухлості та повільне збільшення її у розмірах, зміну кольору коронок причинних зубів та періодично виникаючий тупий ниючий біль у цій ділянці, що за шкалою оцінки інтенсивності болю (VDS) складало $3,1 \pm 1,1$ бали та характеризувало біль

як слабкий.

Зміна кольору зубів була виявлена у переважної більшості пацієнтів обох груп: основна – 15 (93,8 %) осіб, порівняння – 30 (96,8 %) осіб.

Оцінка стану слизової оболонки показала у 11 (68,7 %) хворих основної групи та в 19 (61,3 %) пацієнтів групи порівняння наявність вибухання розміром від 1 до 2 см у діаметрі в ділянці альвеолярного відростка щелепи в проекції коренів причинних зубів (рис. 4.1). При пальпації воно було щільної чи щільно-еластичної консистенції, дещо податливим. Симптом Дюпюїтрена був позитивний. Пальпація перехідної складки в ділянці цих зубів була безболісна, слизова в кольорі не змінена. В жодного пацієнта не було виявлено наявних пародонтальних кишень.



Рис. 4.1 Фото пацієнта Г., 31 рік, деформація альвеолярного відростка правої верхньої щелепи в проекції коренів 11, 12 зубів

У 18 (58,1 %) хворих групи порівняння та у 6 (37,5 %) пацієнтів основної групи виявлено рубці від нориць, що функціонували раніше. Рубці від проведених раніше операцій кістекомії були виявлені у 3 (6,4 %) пацієнтів серед усіх обстежених. Пальпація перехідної складки в ділянці причинних зубів була безболісною у 41 (87,2 %) пацієнтів, 6 (12,8 %) пацієнтів відмічало незначний біль при пальпації.

Згідно даних об'єктивного обстеження, у 3 (18,8 %) пацієнтів основної групи та 1 (3,2 %) хворого групи порівняння було виявлено вертикальне

зміщення причинного зуба на $1,2 \pm 0,3$ мм відносно рівня сусіднього зуба (рис. 4.2). У 18 (58,1 %) пацієнтів групи порівняння було діагностовано конвергенцію та дивергенцію зубів, серед яких у 2 осіб (6,5 %) пацієнтів виявлено вестибулярне зміщення причинного зуба на $1,2 \pm 0,3$ мм відносно сусідніх зубів (рис. 4.3).



Рис. 4.2 Фото пацієнтки Ц., 28 років. Діагноз: радикулярна кіста верхньої щелепи від 11 зуба. Зміщення 11 зуба у вертикальному напрямку (донизу)



Рис. 4.3 Фото пацієнта Г., 21 рік. Діагноз: радикулярна кіста верхньої щелепи від 12 зуба. Зміщення 12 зуба у вестибулярному напрямку, 11 зуба – у вертикальному напрямку (донизу)

Незначний біль та відчуття дискомфорту під час перкусії відмічали більшість пацієнтів основної та групи порівняння, відповідно 14 (87,5 %) і 23

(74,2 %) осіб. Перкусія зубів була безболісною у 2 (12,5 %) пацієнтів основної групи та 8 (25,8 %) хворих групи порівняння.

Рухливість причинного зуба I ступеню була діагностована в 3 (18,8 %) пацієнтів основної групи та в 16 (51,6 %) пацієнтів групи порівняння.

На серії КТ-знімків після ендодонтичного лікування зуби були звичайної форми та розмірів, коронкові частини частково відновлено пломбою, кореневі канали простежувалися по всій довжині, герметично заповнені контрастною пломбувальною масою до верхівок коренів (рис. 4.4).

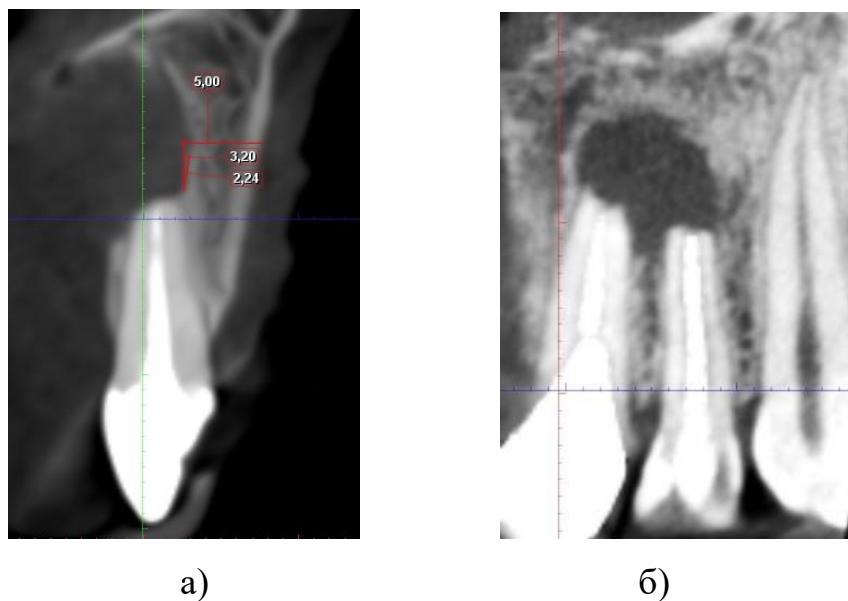


Рис. 4.4 Фрагмент КТ-знімків після ендодонтичного лікування а) пацієнта Г., 31 рік, із радикулярною кістою верхньої щелепи від 11 зуба; б) пацієнта Б., 33 роки, рецидив радикулярної кісти верхньої щелепи від 21, 22 зубів

За даними ЕОД, усі 100 % пацієнтів обох груп мали показники $\geq 100\text{мкА}$, що свідчило про відсутність життєздатної пульпи в причинних зубах. Під час ендодонтичного лікування зубів у 36 (76,6 %) хворих обох груп аспіровано рідину світло-солом'яного кольору, що містила кристали холестерину.

Пацієнти обох груп мали вогнища деструкції кісткової тканини щелеп в проекції верхівок коренів зубів, що були приблизно однаковими у хворих

основної та групи порівняння (відмінність не є статистично значимою, $p = 0,49$) і становили відповідно $1,25 \pm 0,31 \text{ см}^3$ та $1,18 \pm 0,34 \text{ см}^3$ (табл. 4.2). По контуру вогнища деструкції візуалізувалося посилення щільності кісткового малюнку (рис. 4.5).

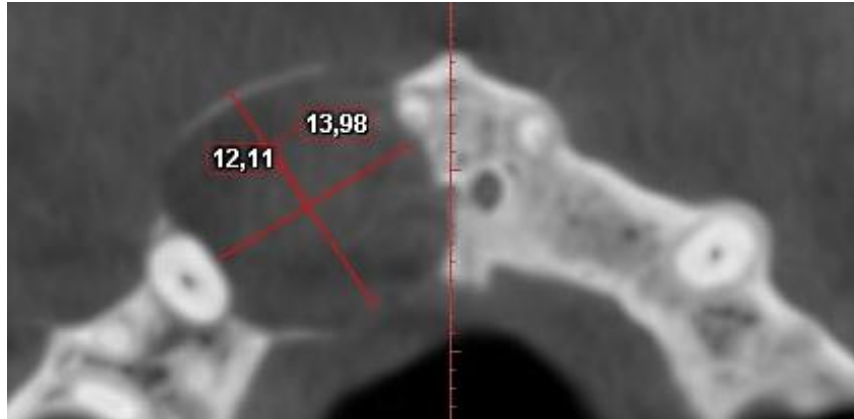


Рис. 4.5 Фрагмент КТ-знімка пацієнта Г., 21 рік, із вогнищем деструкції кісткової тканини альвеолярного відростка правої верхньої щелепи в ділянці 11, 12 зубів

Середньостатистичні показники вираженості болю в ділянці причинних зубів на початку лікування за шкалою VDS для кожної групи спостереження були наступними: основна – $3,8 \pm 0,9$ бали, що свідчило про помірний біль, і група порівняння – $2,8 \pm 1,1$ бали, що характеризувало біль як слабкий (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Ступінь ураження кістки та вираженість болю
в обстежених пацієнтів**

Показник	$\bar{x} \pm S$		Рівень значимості відмінності, p
	Основна група, $n = 16$	Група порівняння, $n = 31$	
Об'єм дефекту, см^3	$1,25 \pm 0,31$	$1,18 \pm 0,34$	0,49
Біль, бали за VDS	$3,75 \pm 0,9$	$2,77 \pm 1,1$	0,005

Примітка. При порівнянні використано критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу), критерій Манна-Уїтні (у випадку відмінного закону розподілу нормального).

Таким чином, проведений аналіз свідчить, що пацієнти основної групи та групи порівняння не відрізнялися за віком ($p > 0,05$) та за об'ємом кістозного дефекту ($p = 0,49$), а за ступенем болю на момент звернення до клініки та початку лікування пацієнти основної групи мали, в середньому, більший ($p = 0,005$) ступінь його вираження ($3,8 \pm 0,9$ бали), ніж групи порівняння ($2,8 \pm 1,1$ бали).

4.2 Характер перебігу післяопераційного періоду, результати клінічних та інструментальних методів дослідження

Перебіг післяопераційного періоду оцінювали за такими основними показниками як інтенсивність больового синдрому, швидкість ліквідації основних проявів запального процесу та термінів епітелізації, відмічали день зняття швів. Пацієнтів оглядали на 2, 5, 7 добу після проведеного хірургічного втручання.

В таблиці 4.3 представлено зміни показника болю за шкалою VDS протягом 7-ми днів у пацієнтів основної групи та групи порівняння.

Таблиця 4.3

Зміни показника болю у пацієнтів основної групи та групи порівняння

Час визначення	Показник болю, $\bar{x} \pm S$, бали, основна група (n=16)	Показник болю, $\bar{x} \pm S$, бали, група порівняння (n=31)
До лікування	$3,8 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,1$
Післяопераційний період		
2-га доба	$1,9 \pm 0,9$	$2,9 \pm 1,3$
5-та доба	$0,6 \pm 0,7$	$1,5 \pm 1,1$
7-ма доба	$0,2 \pm 0,4$	$0,7 \pm 0,9$
Рівень значимості відмінності, p	<0,001	<0,001

Примітка. При порівнянні використано критерій Фрідмана для повторних вимірювань.

Проведений аналіз виявив зниження показника болю з часом у пацієнтів обох груп ($p < 0,001$). Динаміку зміни показника болю та постеріорні порівняння для основної групи представлені на рисунку 4.6, для групи порівняння на рисунку 4.7.

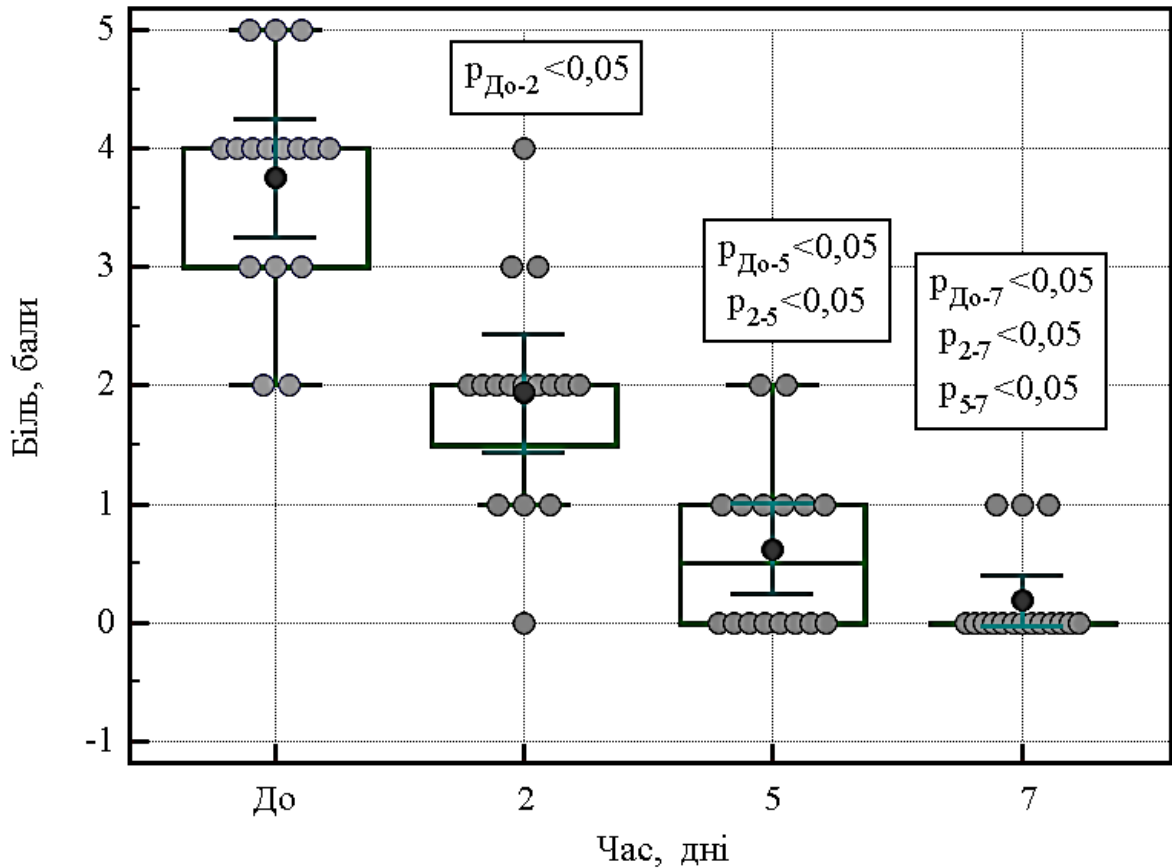


Рис. 4.6 Динаміка зміни показника болю у пацієнтів основної групи. Вказано мінімальне та максимальне значення, міжквартильний розмах, середнє значення (чорне коло) та 95 % ВІ. Наведено досягнутий рівень значимості постеріорних порівнянь

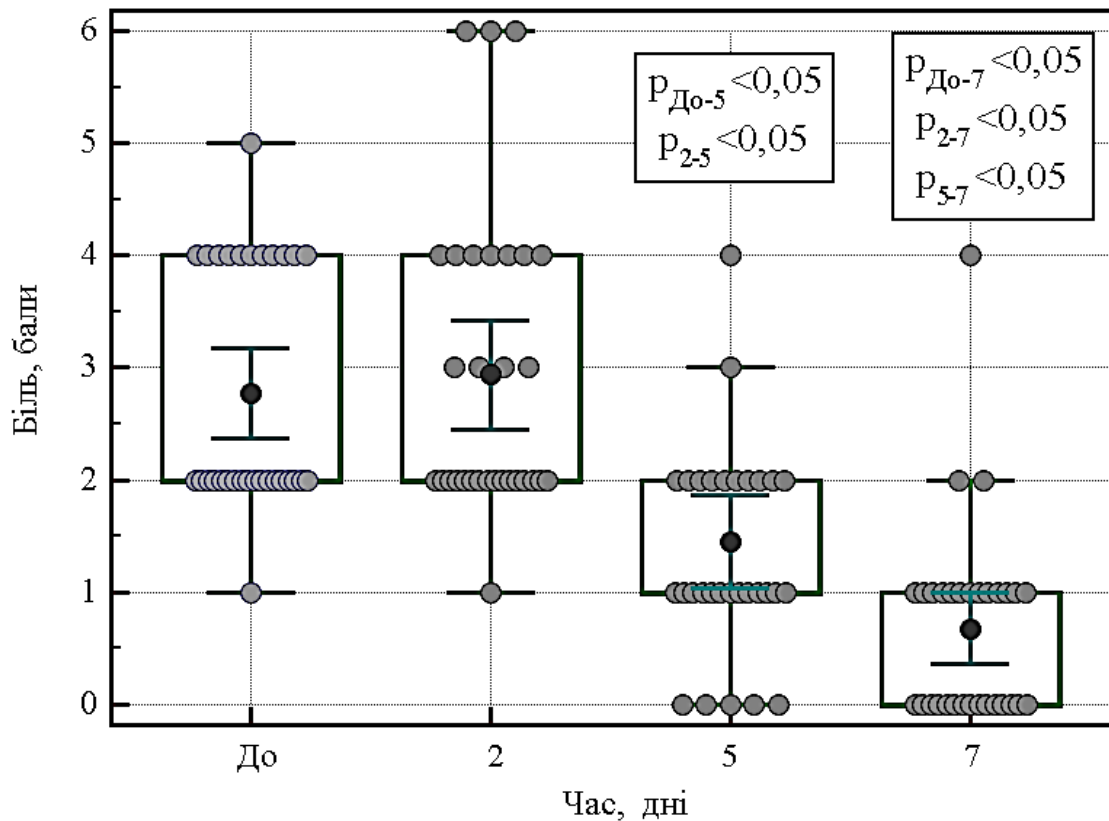


Рис. 4.7 Динаміка зміни показника болю у пацієнтів групи порівняння. Вказано мінімальне та максимальне значення, міжквартильний розмах, середнє значення (чорне коло) та 95 % ВІ. Наведено досягнутий рівень значимості постеріорних порівнянь

У пацієнтів основної групи при порівнянні рівня болю у кожен час вимірювання (Conover, 1999) виявлено його зниження ($p < 0,05$) у кожен часовий проміжок (див. рис.4.7). На 7-му добу досягнуто найнижчого значення ($0,2 \pm 0,4$ балу) при максимальному значенні показника 1 бал.

При оцінці рівня болю в пацієнтів групи порівняння у кожен час вимірювання (Conover, 1999) виявлено його зниження тільки на 5-й день ($p < 0,05$) у порівнянні з показником до лікування та на 2-ий день (див. рис. 4.7). На 7-му добу досягнуто найнижчого ($p < 0,05$) значення ($0,7 \pm 0,9$ балу) при максимальному значенні показника 2 бали.

На рисунку 4.8 співставлено динаміку зміни показника болю у пацієнтів групи порівняння і основної групи.

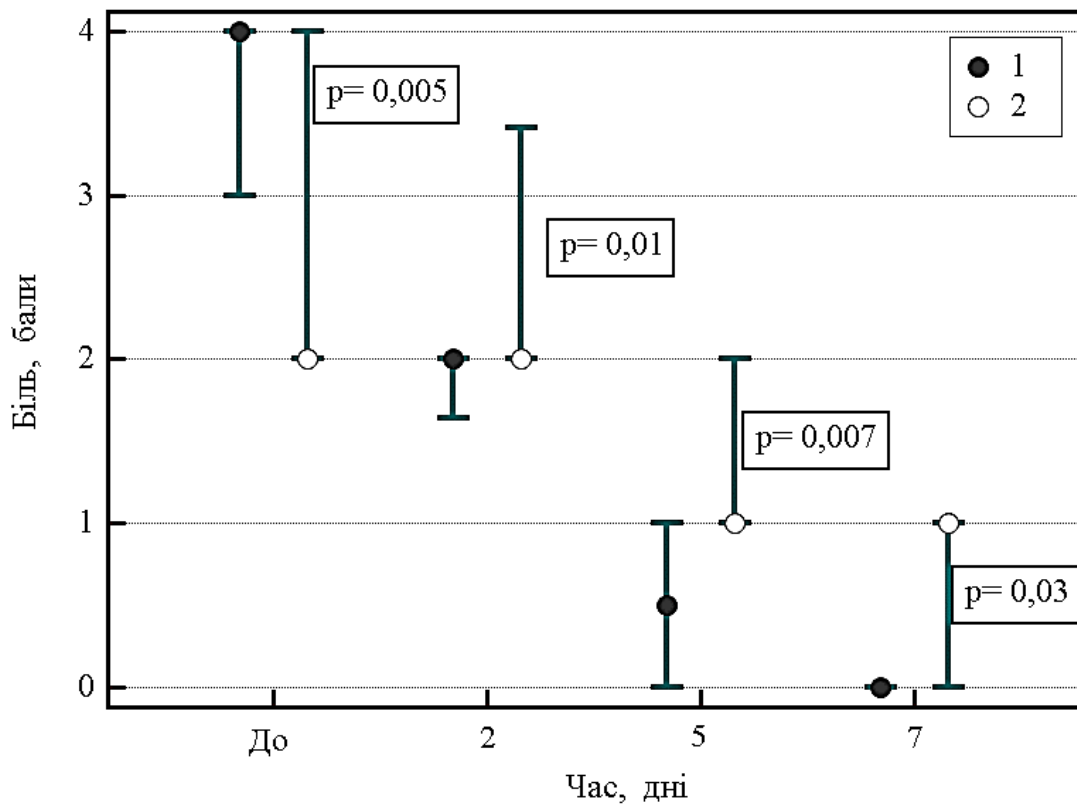


Рис. 4.8 Динаміка зміни показника болю у пацієнтів групи порівняння (1) і основної групи (2). Вказано медіанне значення показника і 95 % ВІ. Порівняння між групами проводилося за критерієм Манна-Уїтні

При проведенні аналізу встановлено, якщо показник болю до лікування в основній групі перевищував ($p = 0,05$), в середньому значення для групи порівняння (див. рис. 4.8), то вже на другий день після операції показник болю в основній групі був нижче ($p = 0,01$), в середньому значення, ніж в групі порівняння. Так само нижчим для групи порівняння він був і на 5 та 7 добу ($p < 0,05$).

Частоту прояву набряку та гіперемії в післяопераційний період у пацієнтів основної групи представлено в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Зміни частоти прояву набряку та гіперемії у пацієнтів основної групи

Показник		Абс. (%)			Рівень значимості відмінності, р
		2-га доба	5-та доба	7-ма доба	
Набряк	ні	–	10(62,5)*	15 (93,7)*	< 0,001
	так	16 (100)	6 (37,5)	1 (6,3)	
Гіперемія	ні	–	9 (56,2)*	14 (87,1)*	< 0,001
	так	16 (100)	7 (43,8)	2 (12,9)	

Примітка. При порівнянні використано критерій Кохрена для пов'язаних вибірок; для постеріорних порівнянь використано критерій Мак-Немара з урахуванням поправки Бонферроні: * – відмінність від показника на 2-гу добу статистично значима ($p < 0,05$).

Проведений аналіз виявив зниження частоти прояву набряку (до 37,5 %) вже на 5-ту добу після операції ($p < 0,05$) у порівнянні з 100 % частотою на 2-гу добу. На 7-му добу досягнуто 93,7 % ефект (однак відмінність від показника на 5-ту добу не була статистично значимою, $p > 0,05$).

Стосовно частоти прояву гіперемії було виявлено схожі закономірності, виявлено зниження частоти її прояву (до 43,8 %) вже на 5-ий день після операції ($p < 0,05$) у порівнянні з 100 % частотою на 2-ий день. На 7-ий день досягнуто 87,1 % ефект (однак відмінність від показника на 5-ий день не була статистично значимою, $p > 0,05$).

В ранньому післяопераційному періоді в основній групі ускладнення були нечисленними та спостерігалися у 2 (12,5 %) хворих на 3-4 добу у вигляді набряку м'яких тканин за рахунок наявності трансудату в ділянці оперативного втручання, що було усунуто частковим зняттям швів і його випусканням.

При контрольних оглядах через 1 місяць після операції в пацієнтів спостерігалися малопомітні рубці на місці втручання, слизова оболонка була блідо-рожевого кольору, без видимих патологічних змін, рівномірна

фестончатість ясеневого краю. В 2 (12,5 %) хворих основної групи було виявлено такі ускладнення: виражене рубцювання лінії швів – у 1 (6,3 %) особи, що пов’язане з повторним оперативним втручанням в ділянці рецидиву радикальної кісти, та часткова експлантація матеріалу – в 1 (6,3 %) пацієнта.

У пацієнтів основної групи не відмічалось зміщення зубів після резекції коренів, а рухливість зубів I ступеня зникала протягом 1 місяця. Пальпація перехідної складки в післяопераційній ділянці та перкусія зубів в усіх пацієнтів була безболісною.

Контрольні огляди через 3, 6, 12 місяців після операції показали у більшості пацієнтів основної групи (15 (93,8 %) осіб) відсутність патологічних змін прооперованих ділянок, рубці на місці втручання стали малопомітними, слизова оболонка була блідо-рожевого кольору, визначалася рівномірна фестончатість ясеневого краю. В 1 (6,3 %) хворого зберігалось помітне рубцювання лінії швів протягом усього терміну спостереження.

Результати клінічного обстеження хворих групи порівняння дещо відрізнялися від основної групи. В таблиці 4.5 представлено зміну частоти прояву набряку та гіперемії у пацієнтів групи порівняння.

Таблиця 4.5

Зміни частоти прояву набряку та гіперемії у пацієнтів групи порівняння

Показник		Абс. (%)			Рівень значимості відмінності, p
		2-га доба	5-та доба	7-ма доба	
Набряк	ні	–	9 (29,0)*	28 (90,3)*	< 0,001
	так	31 (100)	22 (71,0)	3 (9,7)	
Гіперемія	ні	–	8 (25,8)*	26 (87,1)*	< 0,001
	так	31 (100)	23 (74,2)	4 (12,9)	

Примітка. При порівнянні використано критерій Кохрена для пов’язаних вибірок; для постеріорних порівнянь використано критерій Мак-Немара з урахуванням поправки Бонферроні: * – відмінність від показника на 2-й день статистично значима ($p < 0,05$).

Проведений аналіз виявив зниження частоти прояву набряку, у

порівнянні з 100 % частотою на 2-ий день, у пацієнтів групи порівняння (до 71,0 %) на 5-ий день після операції ($p < 0,05$). На 7-му добу набряк зберігався у 9,7 % випадків (відмінність від показника на 5-ту добу статистично значима, $p < 0,05$).

Стосовно частоти прояву гіперемії, у порівнянні з 100 % частотою на 2-ий день, було виявлено схоже зниження частоти її прояву (до 74,2 %) на 5-ий день після операції ($p < 0,05$). На 7-му добу гіперемія виявлена у 12,9 % випадків (відмінність від показника на 5-ий день статистично значима, $p < 0,05$).

Таким чином, відмічено тенденцію до швидшого зменшення післяопераційних запальних явищ у пацієнтів основної групи: на 5 день у 10 (62,5 %) хворих були відсутні набряк і гіперемія, тоді як у більшості осіб групи порівняння 22 (71,0 %) набряк зберігався (відмінність статистично значима, $p < 0,05$) і значимо зменшувався переважно на 7 день. Аналогічні закономірності прослідковуються і для гіперемії (Табл. 4.4 та 4.5). Це слугувало підставою для зняття швів у коротші терміни в основній групі, в середньому на $5,5 \pm 0,9$ день, тоді як в групі порівняння цей показник був $6,5 \pm 1,0$ день. Відмінність між групами статистично значима ($p = 0,001$ за критерієм Манна-Уїтні). Таким чином, заповнення післяопераційного кістозного дефекту альвеолярного відростка щелепи біоактивним композитом КМ з ФК дозволяє прискорити ($p < 0,001$) період загоєння, в середньому на 1,0 день (95 % ВІ 0,5 дня – 1,6 дня).

Ускладення в ранньому післяопераційному періоді в пацієнтів групи порівняння було виявлено в 4 (12,9 %) осіб: післяопераційний набряк і накопичення трансудату – 2 (6,5 %) хворих, розходження швів – 1 (3,2 %) особа, нагноєння рани – 1 (3,2 %) пацієнт.

При контрольних оглядах через 3 місяці після операції в пацієнтів групи порівняння спостерігалися малопомітні рубці на місці втручання, слизова оболонка була блідо-рожевого кольору, в 11 (35,5 %) осіб визначалося її втягнутість в проекції кісткової порожнини та рецесії ясеневого краю (1-2 мм).

У 3 (9,7 %) пацієнтів групи порівняння було виявлено вертикальне зміщення зубів та рецесії ясеневого краю (1-2 мм), корені яких пролабували в порожнину кісткового дефекту, тоді як у пацієнтів основної групи не відмічалось проявів зазначених ускладнень (рис. 4.9).



Рис. 4.9 Фото пацієнта Г., 21 рік. До (ліворуч) та через 3 міс після операції (праворуч). Втягнутість слизової оболонки в проекції кісткової порожнини та рецесія ясеневого краю в ділянці 12 зуба. Вертикальне зміщення 11, 12 зубів до 2 мм у напрямку кісткового дефекту

Серед 16 (51,6 %) пацієнтів групи порівняння рухливість зубів I ступеня зникла протягом 1 місяця в 2 пацієнтів, тоді як у 14 (45,2 %) пацієнтів рухливість зубів I ступеня зберігалася до 3 місяців. Через 6 місяців рухливість зубів була відсутня в усіх пацієнтів групи порівняння.

Через 6-12 місяців у 11 (35,5 %) осіб з групи порівняння було виявлено киллоподібне вrostання слизової оболонки в ділянці післяопераційного кісткового дефекту (рис. 4.10). Пальпація перехідної складки в післяопераційній ділянці та перкусія зубів в усіх пацієнтів була безболісною. У 3 (9,7 %) пацієнтів, в яких раніше було діагностовано вертикальне зміщення причинного зуба на $1,5 \pm 0,5$ мм відносно сусідніх зубів, клінічно залишилося без змін (рис. 4.10).



Рис. 4.10 Види післяопераційних ускладнень у пацієнтів групи порівняння

Узагальнюючи всі прояви ускладнень, виявлено 16 (51,6 % (95 % ВІ 33,6 % – 69,4 %)) пацієнтів з ускладненнями в групі порівняння та 3 (18,8 % (95 % ВІ 3,3 % – 42,9 %)) пацієнти в основній групі.

Таким чином, запропонована методика статистично достовірно дозволяє знизити ($p = 0,03$ за критерієм Пірсона (χ^2)) ризик ускладнень, ВР = 0,4 (95 % ВІ 0,1 – 1,0).

4.3 Результати кількісної оцінки кісткового регенерату в ділянці кісткового дефекту з використанням даних комп'ютерної томографії

Репаративна регенерація кістки супроводжується формуванням сполучнотканинного регенерату, що поступово піддається органотиповій перебудові. Комп'ютерна томографія дозволяє найбільш повно оцінити структуру і мінеральну насиченість кісткового регенерату за рентгенологічною щільністю навіть на ранніх термінах його формування [8].

В ділянці кісткового дефекту вимірювали рентгенологічну щільність різних шарів кістки, виражену в одиницях Хаунсфілда HU (опція програми Romexis Viewer). Величину цього параметру визначали на підставі усереднення результатів вимірів, проведених в різних зрізах відповідно,

отримані дані порівнювали з усередненими параметрами неушкоджених, поруч розташованих кісткових структур, рентгенологічна щільність яких максимально наближалася б до досліджуваних зон в нормі.

В таблиці 4.6 представлено зміни показника щільності кісткового регенерату в ділянці кісткового дефекту з використанням даних КТ протягом року спостереження для пацієнтів основної групи.

Таблиця 4.6

**Зміни показника щільності кісткового регенерату для пацієнтів
основної групи**

Час визначення	Показник, $\bar{X} \pm S$, од. НУ (n=16)	Рівень значимості відмінності, p
До лікування	62,2 ± 78,0	< 0,001
3-й місяць	240,9 ± 82,2	
6-й місяць	338,8 ± 76,3	
12-й місяць	460,8 ± 127,6	

Примітка. При порівнянні використано критерій Фрідмана для повторних вимірювань; постеріорні порівняння проводилися за Conover (1999).

Проведений аналіз виявив зростання показника щільності кісткового регенерату з часом ($p < 0,001$). При порівнянні у кожен час вимірювання виявлено його зростання ($p < 0,05$) у кожен часовий проміжок. На 12-й місяць середнє значення показника для пацієнтів основної групи дорівнювало $460,8 \pm 127,6$ од. НУ при мінімальному значенні 328,5 од. НУ і максимальному значенні 821,5 од. НУ.

Структура новоутвореного кісткового регенерату з часом поступово змінювалася і набувала рентгенологічних ознак з характерною трабекулярною будовою, відзначався апозиційний ріст кісткової тканини, рентгенологічна щільність за шкалою Хаунсфілда зростала (рис. 4.11, 4.12).

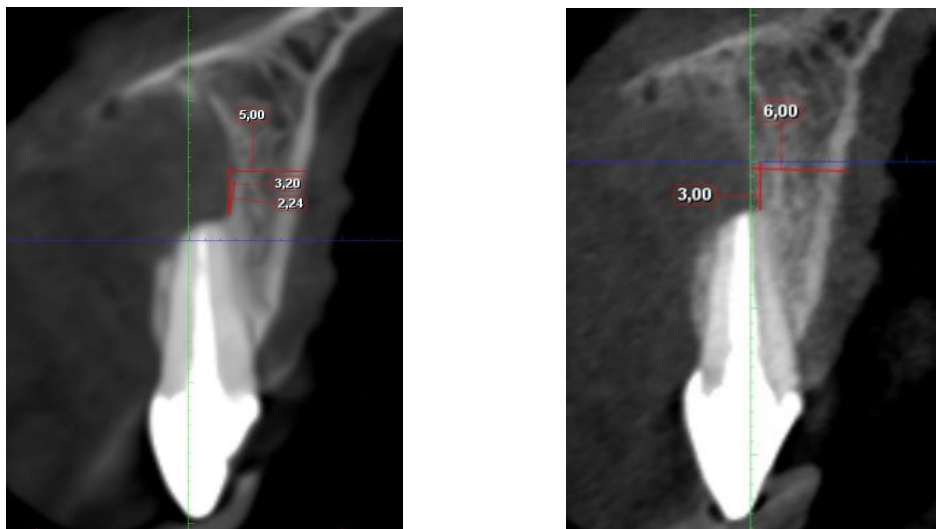


Рис. 4.11 Фрагмент КТ-знімка пацієнта Г., 31 р. через 1,5 міс. (ліворуч) та 3 міс. (праворуч). Щільність кісткового регенерату через 3 міс. $210,2 \pm 34,75$ од. НУ

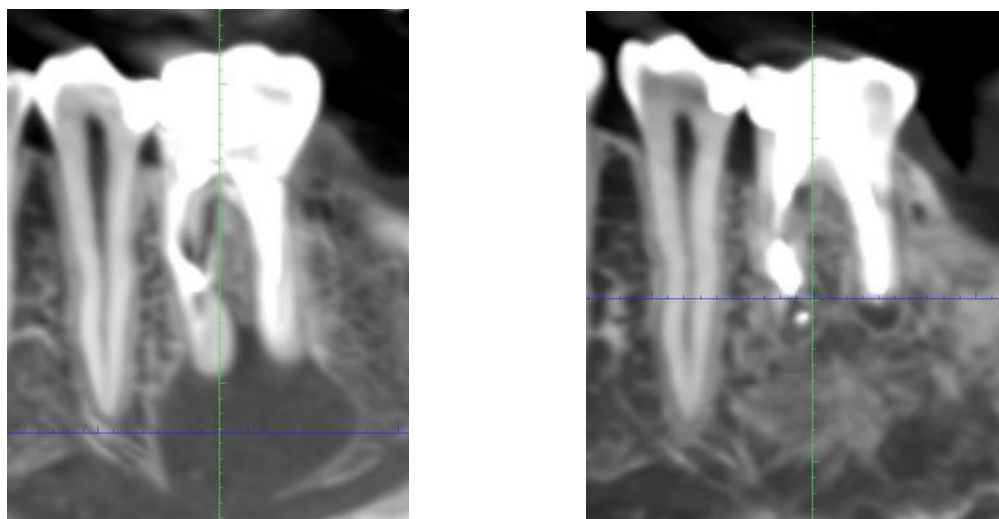


Рис. 4.12 Фрагмент КТ-знімка пацієнта Б., 31 рік, із вогнищами деструкції кісткової тканини альвеолярного відростка нижньої щелепи в ділянці 36 зуба до початку лікування (ліворуч) і після 12 міс. (праворуч). Щільність кісткового регенерату $456 \pm 34,75$ од. НУ

Зміни показника щільності кісткового регенерату у пацієнтів групи порівняння протягом року спостереження представлено в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

**Зміни показника щільності кісткового регенерату
у пацієнтів групи порівняння**

Час визначення	Показник, $\bar{x} \pm S$, од. НУ (n = 31)	Рівень значимості відмінності, p
До лікування	81,6 ± 31,8	< 0,001
3-й місяць	172,9 ± 70,4	
6-й місяць	255,5 ± 68,5	
12-й місяць	366,4 ± 44,4	

Примітка. При порівнянні використано критерій Фрідмана для повторних вимірювань; постеріорні порівняння проводилися за Conover (1999).

Проведений аналіз виявив зростання показника щільності кісткового регенерату з часом ($p < 0,001$) у пацієнтів групи порівняння: показник щільності кісткового регенерату постійно зростає ($p < 0,05$) у кожен часовий проміжок вимірювання, в той час як на 12-й місяць середнє значення показника у пацієнтів основної групи дорівнювало $366,4 \pm 44,4$ од. НУ при мінімальному значенні 308,0 од. НУ і максимальному значенні 531,5 од. НУ (рис. 4.13).

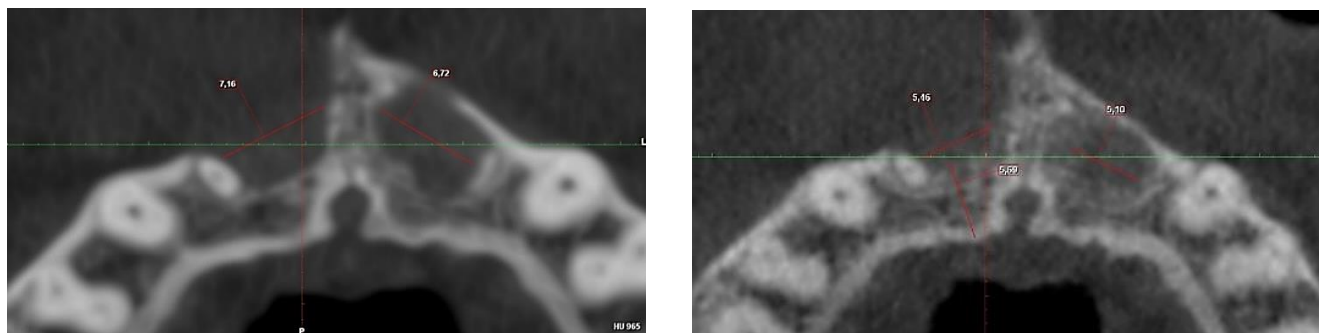


Рис. 4.13 Фрагмент КТ-знімка пацієнта Г., 31 рік, із вогнищами деструкції кісткової тканини альвеолярного відростка правої ВЩ в ділянці 11,12 зубів і лівої ВЩ в ділянці 21 зуба через 1 міс. (ліворуч) і 3 міс. після лікування (праворуч)

На рисунку 4.14 співставлено динаміку зміни показника щільності кісткового регенерату у пацієнтів групи порівняння та основної групи.

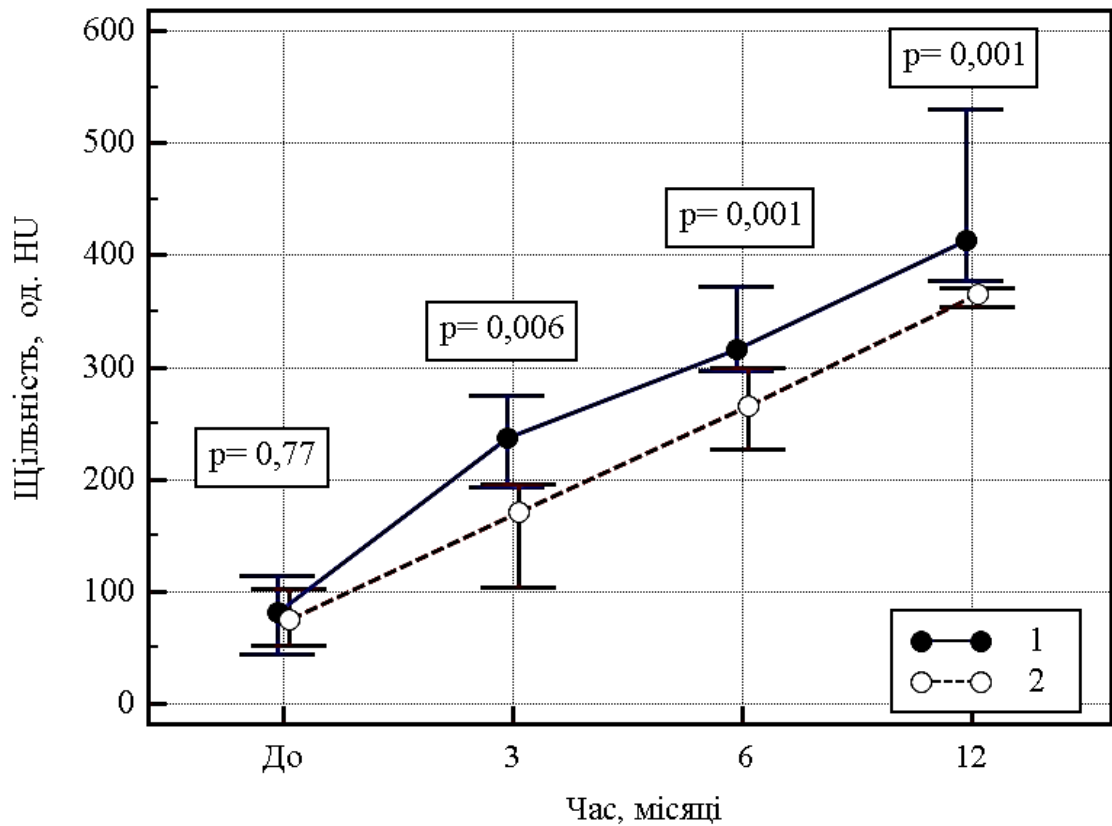


Рис. 4.14 Динаміка зміни показника щільності кісткового регенерату в пацієнтів основної групи (1) і групи порівняння (2). Вказане медіанне значення показника і 95 % ВІ. Порівняння між групами проводилося за критерієм Манна-Уїтні

При проведенні порівняння показника щільності кісткового регенерату у кожен момент вимірювання статистично значимої відмінності показника до лікування не виявлено ($p = 0,77$). На третій місяць показники щільності кісткового регенерату для пацієнтів основної групи були вже статистично значимо вищими, ніж в групі порівняння ($p = 0,006$). Ця відмінність зберігалася ($p = 0,001$) протягом року спостереження. На 12-ий місяць середнє значення показника щільності для групи порівняння становило $366,4 \pm 44,4$ од. НУ, а для основної групи середнє значення було більшим ($p = 0,001$) – $460,8 \pm 127,6$ од. НУ. Вимірювання лінійних розмірів кісткового регенерату в ділянці дефекту в пацієнтів основної групи та його зміни протягом року спостереження представлено в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

**Зміни показника апозиційного росту кісткового регенерату
у пацієнтів основної групи**

Час визначення	Показник, $\bar{x} \pm S$, мм (n = 16)	Рівень значимості відмінності, p
3-й місяць	1,86 ± 0,60	<0,001
6-й місяць	3,88 ± 1,08	
12-й місяць	5,99 ± 0,77	

Примітка. При порівнянні використано критерій Фрідмана для повторних вимірювань; постеріорні порівняння проводилися за Conover (1999).

Проведений аналіз виявив зростання показника апозиційного росту з часом (p < 0,001). При порівнянні, у кожен час вимірювання виявлено його зростання (p < 0,05). На 12-ий місяць середнє значення показника для пацієнтів основної групи досягло 5,99 ± 0,77 мм при мінімальному значенні 4,5 мм і максимальному значенні 7,4 мм. В таблиці 4.9 представлено зміни показника апозиційного росту кісткового регенерату в ділянці дефекту протягом року спостереження для пацієнтів групи порівняння.

Таблиця 4.9

**Зміни показника апозиційного росту кісткового регенерату
у пацієнтів групи порівняння**

Час визначення	Показник, $\bar{x} \pm S$, мм (n = 31)	Рівень значимості відмінності, p
3-й місяць	1,12 ± 0,41	< 0,001
6-й місяць	2,94 ± 0,57	
12-й місяць	4,68 ± 0,84	

Примітка. при порівнянні використано критерій Фрідмана для повторних вимірювань; постеріорні порівняння проводилися за Conover (1999).

Проведений аналіз виявив зростання показника апозиційного росту кісткового регенерату з часом (p < 0,001) для пацієнтів групи порівняння. На 12-ий місяць середнє значення показника дорівнювало 4,68 ± 0,84 мм при мінімальному значенні 2,7 мм і максимальному значенні 7,2 мм.

На рисунку 4.15 співставлено динаміку зміни показника апозиційного росту кісткового регенерату у пацієнтів обох груп.

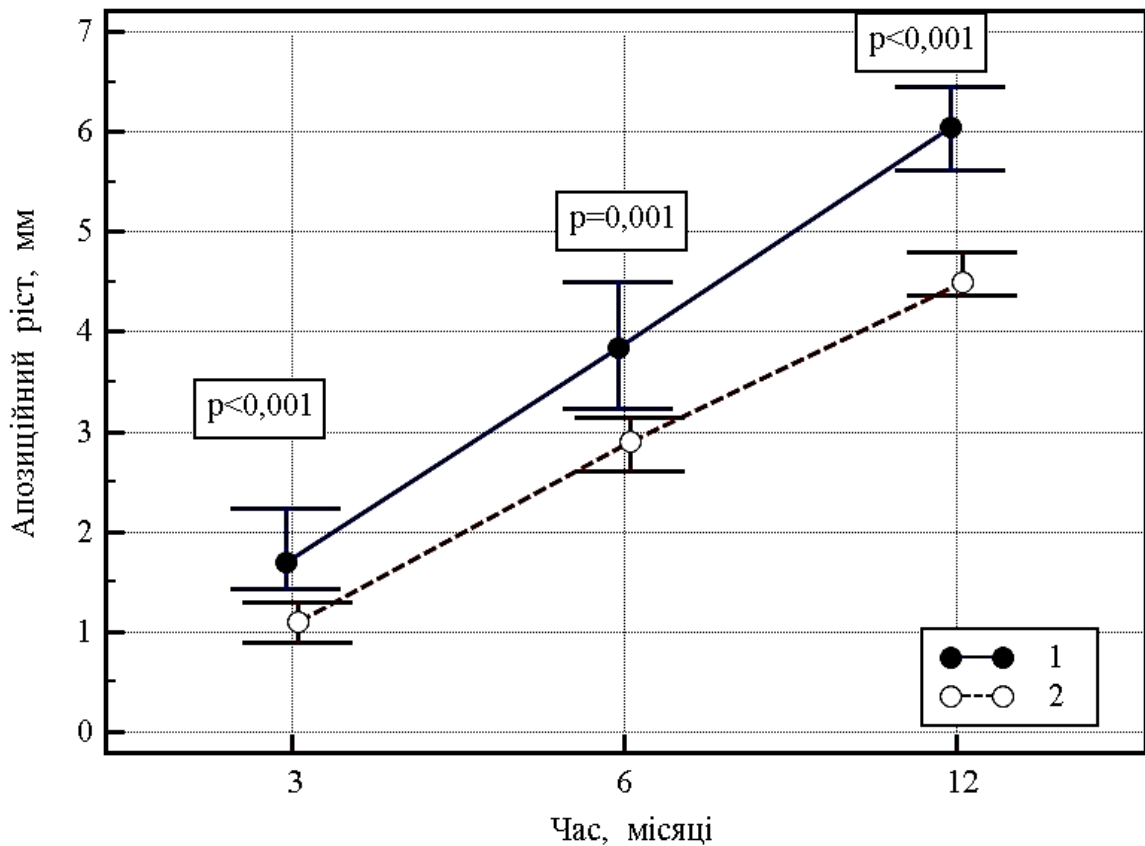


Рис. 4.15 Динаміка зміни показника апозиційного росту кісткового регенерату в пацієнтів основної групи (1) та групи порівняння (2). Вказане медіанне значення показника і 95 % ВІ. Порівняння між групами проводилося за критерієм Манна-Уїтні

При проведенні порівняння показника апозиційного росту кісткового регенерату в кожен момент вимірювання встановлено, що на 3-й, 6-й та 12-й місяць цей показник у пацієнтів основної групи був статистично значимо вищим, ніж в групі порівняння ($p \leq 0,001$). На 12-й місяць середнє значення показника апозиційного росту для основної групи перевищував ($p < 0,001$) середнє значення показника в групі порівняння на 1,3 мм (95 % ВІ 0,8 мм – 1,8 мм).

4.4 Порівняльна оцінка ефективності усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп біоактивним композитом пролонгованої дії клей медичний та кров'яним згустком

Отже, за результатами проведеного нами проспективного аналізу та лікування 47 хворих (ч-21, ж-26), середній вік $33,5 \pm 8,4$ років, з кістозними дефектами альвеолярних відростків щелеп (середній розмір дефекту – $1,20 \pm 0,33$ см³), виявлено, що дефекти переважно локалізувалися у фронтальній ділянці верхньої щелепи – 61,7 % осіб; бічна та фронтальна ділянки нижньої щелепи відповідно 19,1 % та 10,6 % пацієнтів, бічна ділянка верхньої щелепи – 8,5 % осіб. Ці дані узгоджуються з даними фахових літературних джерел, які підтверджують високу частоту (78 %-86 %) утворення кістозних дефектів альвеолярних відростків щелеп в осіб молодого працездатного віку (18-45 років) з переважною локалізацією біля зубів верхньої щелепи рівнозначно на обох сторонах.

Застосування біоактивного композиту пролонгованої дії КМ для усунення кістозних дефектів альвеолярних відростків щелеп дозволяє прискорити ($p = 0,001$) період загоєння рани слизової оболонки в середньому на 1,0 день (95 % ВІ 0,5 дня – 1,6 дня) порівняно з групою із кров'яним згустком та дозволяє знизити ($p = 0,03$) ризик виникнення ускладнень, зокрема післяопераційного зміщення зубів та кілоподібного вrostання слизової оболонки в ділянку кісткового дефекту до 18,8 % (95 % ВІ 3,3 % – 42,9 %), ВР = 0,4 (95 % ВІ 0,1 – 1,0).

Застосована методика заповнення кісткових кістозних дефектів альвеолярних відростків щелеп біоактивним композитом пролонгованої дії КМ дозволила досягти кращих результатів, ніж методика загоєння дефектів під кров'яним згустком, на 12-й місяць середнє значення показника щільності кісткового регенерату для групи порівняння становило $366,4 \pm 44,4$ од. НУ, а для основної групи середнє значення достовірно було більшим ($p = 0,001$) – $460,8 \pm 127,6$ од. НУ. На 12-й місяць середнє значення показника апозиційного росту для основної групи перевищував ($p = 0,001$) середнє значення показника

в групі порівняння на 1,3 мм (95 % ВІ 0,8 мм – 1,8 мм), що свідчить про статистично значимо вищі кількісні та якісні показники загоєння кісткового дефекту, відповідність термінів і фаз процесів біодеградації матеріалу та репаративного остеогенезу.

Висновок до розділу 4.

Згідно результатів проведеної порівняльної оцінки ефективності усунення периапікальних кістозних дефектів альвеолярних відростків щелеп із застосуванням біоактивного композиту пролонгованої дії КМ та кров'яного згустка встановлено, що біоактивному композиту КМ притаманно високий рівень біологічної сумісності, пролонгована біологічна дія, поступова біодеградація, виражені адгезивні та міцнісні властивості, а за показниками клінічних та інструментальних досліджень він сприяє швидшому післяопераційному загоєнню кісткових дефектів критичного розміру, ніж загоєння з кров'яним згустком.

Процес розсмоктування біоактивного композиту в організмі відбувався паралельно з кісткоутворенням, що клінічно свідчило про забезпечення міцності контакту імплантату з кісткою та післяопераційну стійкість зубів, корені яких пролабували у порожнину перирадикулярних дефектів щелеп. Завдяки своїм адгезивним та бар'єрним властивостям композит додатково утримував слизово-окісний клапоть, а також попереджав киллоподібне вrostання слизової до порожнини кісткового післяопераційного дефекту та рецесії ясеневого краю.

Репаративна регенерація кістки в ділянці дефекту в пацієнтів основної групи із застосуванням біоактивного композиту пролонгованої дії КМ характеризувалася більшими показниками як рентгенологічної щільності кісткового регенерату, так і апозиційного росту в усіх періодах спостереження, ніж у пацієнтів групи порівняння.

Враховуючи пролонговану біологічно активну дію, експериментально підтвержені біосумісність, поступову біодеградацію, виражені адгезивні,

міцнісні та прорегенераторні властивості КМ, останній може застосовуватись в клінічній практиці з метою хірургічного лікування дефектів альвеолярних відростків щелеп, що утворилися внаслідок радикальних кіст.

Важливою складовою успішного та передбачуваного лікування перирадикулярних дефектів є поєднання біологічно виправданих концепцій та методик з клінічним застосуванням сучасного обладнання, інструментів та матеріалів.

Публікації за матеріалами розділу:

1. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС, Демченко ІБ, Кебуладзе ІМ. Перспективний композиційний матеріал з наночастинками срібла та фeroцену для хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Пластич., реконструкт. і естетич. хірургія. 2013;(2):46-54.
2. Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Дослідження біосумісності нових композитів як заповнювачів кісткових дефектів щелеп. Укр. мед. альманах. 2014;17(2):74-5.
3. Маланчук ВО, Швидченко ВС, Галатенко НА, Кулеш ДВ. Усунення перирадикулярних дефектів кістки біоактивними композитами пролонгованої дії. Вісн. стоматології. 2018;29(3):55-61.
4. Malanchuk V, Shvydchenko V, Kryzhanivska O, Galatenko N, Kulesh D. Clinical and morphological substantiation of eliminating of the alveolar bone defects using bioactive long-acting composite “Medical glue”. Modern Science. 2018;5(6):120-8.
5. Malanchuk VO, Shvydchenko VS, Galatenko NA, Kulesh DV. Experimental study of the possibility of using folate-polymer composites for the surgical treatment of periradicular bone defects. Int J Nurs Med Sci. 2018;7(4):30-8.
6. Швидченко ВС, Маланчук ВО, Воловар ОС, Крижанівська ОО. Ородисперсна форма мелоксикаму у комплексному лікуванні пацієнтів з радикальними кістами щелеп. Вісн. стоматології. 2019;3(33):53-60.

7. Швидченко ВС, Кулеш ДВ. Можливості застосування біоактивних композитів пролонгованої дії в хірургічному лікуванні перирадикулярних дефектів кістки. В: Матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань ЛОР-органів, краніофасіальної ділянки та органа зору; 2017 Берез 13-14. Київ; 2017. с. 73-4.

8. Маланчук ВО, Швидченко ВС, Галатенко НА, Кулеш ДВ. Біодеградуючі композити для усунення перирадикулярних дефектів кістки та попередження зміщення зубів. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 25-річчю створення Нац. акад. мед. наук України, 40-річчю відновлення наук. дентал. імплантації в Україні Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія; 2018 Трав 11. Київ; 2018. с. 101-4.

9. Швидченко ВС, Галатенко НА, Кулеш ДВ. Фолатсодержащие биодegradирующие композиты для устранения перирадикулярных дефектов кости и предупреждения смещения зубов. В: Сб. тр. Нац. конгр. с междунар. участием Паринские чтения 2018. Перспективные решения в прогнозировании, диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-челюстно-лицевой области и шеи; 2018 Май 3-4; Минск. Минск: Изд. центр БГУ; 2018. с. 46-9.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дослідження проблем усунення дефектів та деформацій кісток щелеп, збереження та регенерації кісткової тканини залишаються одними з найскладніших напрямків щелепно-лицевої реконструктивно-відновної хірургії.

При їх вирішенні лікар повинен обрати лікувальну тактику, яка буде поєднувати біологічно виправдані концепції та методики із можливістю технічного забезпечення лікувального процесу та реабілітації хворого.

Удосконалення методів лікування дефектів альвеолярних відростків щелеп, які пов'язані з утворенням одонтогенних кіст, обумовлено високою частотою їх утворення (78-86 %) в осіб працездатного віку (18-45 років).

Переважає локалізація цих дефектів біля зубів верхньої щелепи рівнозначно на обох сторонах, що корелює з результатами проведеного нами проспективного аналізу: дефекти переважно локалізувалися у фронтальній ділянці верхньої щелепи – 61,7 % осіб; бічна та фронтальна ділянки нижньої щелепи відповідно 19,1 % та 10,6 % пацієнтів, бічна ділянка верхньої щелепи – 8,5 % осіб.

При радикулярних кістах існує можливість виникнення інфекційно-гнійних ускладнень з боку м'яких тканин та кісток щелеп, що призводить до втрати зубів, виникнення резорбційного патологічного перелому і навіть малігнізації, а також достатньо часто виникаючих рецидивів після проведеного хірургічного лікування, утворення вторинних дефектів та деформацій альвеолярних відростків щелеп.

Ефективне усунення вказаних кістозних дефектів вимагає застосування штучних матеріалів в якості заповнювачів кісткових порожнин, бар'єрів між різними видами тканин, опор для утримання форми альвеолярного паростка та/або попередження зміщення зубів у післяопераційному періоді.

Вищенаведені особливості хірургічного лікування кістозних дефектів альвеолярних відростків щелеп сприяють пошуку нових методів у роботі, які забезпечуватимуть сприятливий результат операції, шляхом удосконалення методів підготовки до неї, оптимізації роботи з м'якими тканинами, обробки рани, резекції верхівки кореня та його пломбування, заповнення великих кісткових дефектів біосумісними матеріалами.

Останніми роками в ряді робіт повідомляється про перспективність застосування біологічно активних полімерних систем в медицині. Завдяки своїй будові та властивостям синтетичні і природні полімери з успіхом використовуються як імплантати (тимчасової або постійної дії), носії біологічно активних речовин та лікарських засобів з пролонгованою дією.

Враховуючи високу біосумісність, експлуатаційні характеристики, різновид структур та можливості їх модифікації, поліуретани (ПУ), що підлягають біодеструкції, є класом полімерів з необхідними властивостями для створення біологічно активних імплантаційних полімерних матеріалів пролонгованої дії.

Мікроструктура більшості імплантаційних матеріалів відрізняється від мікроархітектоніки живих тканин, зокрема, кісткової. Тому пошук нових імплантаційних матеріалів, які можуть забезпечити утворення складної тривимірної структури, залишається актуальним.

З огляду на це, такий матеріал має бути схожим за структурою та основними біомеханічними показниками на кісткову тканину, вирізнятися високою біосумісністю, біоінертністю чи навпаки, проявляти біологічну активність та синтезуватись з доступних джерел сировини. На його поверхні мають існувати умови для вирощування культури клітин, які в подальшому будуть інтегруватися в живий організм [121].

Згідно даних літератури, найбільш інтенсивним процесам біодеструкції з наступним заміщенням тканевим регенератом схильні пористі поліуретани, які володіють високою біосумісністю, максимально розгалуженою поверхнею та, відповідно, великою площею контакту з тканинами організму [23].

Імплантаційний матеріал даного класу розроблено на базі Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України і потім отриманий композиційний біоактивний матеріал пролонгованої дії на основі сітчастого поліуретану – Клей медичний (КМ) (ТУ У 21.2-05417041-024:2013), який має здатність розсмоктуватися, а також полімеризуватися в кістковій порожнині, приймаючи її форму та утворюючи адгезійний зв'язок на межі розподілу полімер – кістка – м'які тканини. КМ – це трикомпонентна система, яка складається з клейової основи (олігоефіуретандіізоціанат), прискорювача полімеризації (2,4,6-трис(диметиламінометил)фенол) та біологічно активного наповнювача — фолієвої кислоти (ФК) у вигляді порошку.

Дослідження фізико-механічних властивостей на розрив біоактивних композитів пролонгованої дії КМ з ФК вказує на більшу адгезію та міцнісні характеристики, в порівнянні з контрольними зразками (без ФК) вже на 3 добу експерименту. Механічні властивості даного матеріалу залежать не лише від складу, але й від пористості (розмір, форма, орієнтація пор та мезопор). Тривимірна структура стає свого роду матрицею (платформною) для клітин організму, в який імплантується матеріал з подібною структурою.

Мікроархітектоніка досліджуваного біоактивного композиту пролонгованої дії КМ, для якого характерна мікро- та макропористість з величиною пор від 231 до 806 мкм та наявність взаємопов'язаних сполучень (мезопор) (від 45 до 270 мкм), подібна структурі кісткової тканини. Матеріал не токсичний (показник гістотоксичності для КМ-ФК складав $0,82 \pm 0,01$, для КМ без ФК – $0,76 \pm 0,02$, що створює умови для колонізації живими клітинами поверхні матеріалу), забезпечує живлення клітинного росту шляхом вrostання судин з оточуючих тканин, дифузії біологічних рідин та поживних речовин, чим сприяє прояву біологічної активності матеріалу, оптимізації репаративного остеогенезу, що визначає високий рівень його біосумісності.

Обґрунтування можливості клінічного застосування імплантатів з біоактивного композиту КМ вимагало проведення експериментальних досліджень з метою визначення структури його поверхні, цитотоксичності,

впливу на проліферацію та диференціацію живих клітин ФК. Паралельно існувала необхідність вивчення взаємодії біоактивного композиту КМ з кісткою та м'якими тканинами.

Вивчена в експерименті в умовах *in vitro* ефективність впливу біоактивного композиту пролонгованої дії КМ з ФК на тканинну культуру фібробластів. Показано, що в середньому на 2-4 дні порівняно з контролем (КМ без ФК) подовжується формування 3-х зон росту фібробластів та час настання дегенеративних змін в клітинах, що вказує на можливість стимуляції процесів розмноження клітинних елементів.

Тканинні реакції на імплантацію зразків біоактивного композиту КМ з ФК та без ФК в м'які тканини експериментальних тварин виявилися принципово подібними — навколо обох видів імплантатів формувалася тонка сполучнотканинна капсула в терміни 14-30 діб, в будові якої переважали паралельно розташовані колагенові волокна, серед клітинних елементів переважали фібробласти при низькому рівні макрофагально-лімфоцитарної інфільтрації. Втім, капсула була найменшою навколо композитного матеріалу КМ з ФК, що позитивно впливало на перебіг репаративного процесу в оточуючих тканинах та мало схожу реакцію тканин на ці матеріали.

В змодельованому дефекті гомілки щура через 3 місяці після імплантації біоактивного композитного зразка КМ без ФК спостерігалось подальше проростання новоутвореної сполучної тканини в пористу структуру імплантованого зразка, а навколо біоактивного композитного зразка КМ з ФК спостерігалось утворення молоді кісткової тканини, в якій остеобласти розміщувалися в лакунах всередині матриксу, що свідчило про біологічну активність та прорегенераторні властивості наповнювача (ФК) і стало підставою для застосування в щелепно-лицевій хірургії з метою усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп.

Після застосування разом з хірургічним методом усунення кіст, заповнення кісткових дефектів альвеолярних відростків щелеп біоактивним композитом пролонгованої дії КМ дозволило прискорити ($p = 0,001$) період

загоєння, в середньому на 1,0 день (95 % ВІ 0,5 дня – 1,6 дня) порівняно з групою із кров'яним згустком та дозволило знизити ($p = 0,03$) ризик виникнення ускладнень, зокрема післяопераційного зміщення зубів та кілоподібного вrostання слизової оболонки в ділянку кісткового дефекту, до 18,8 % (95 % ВІ 3,3 % – 42,9 %), $BP = 0,4$ (95 % ВІ 0,1 – 1,0).

Застосована методика усунення кісткових дефектів альвеолярних відростків щелеп біоактивним композитом пролонгованої дії КМ дозволяє досягти кращих результатів, ніж методика загоєння дефектів під кров'яним згустком, за показниками щільності та апозиційного росту кісткового регенерату.

Так, при проведенні порівняння показника щільності кісткового регенерату протягом року спостереження виявлено, що для пацієнтів основної групи цей показник був статистично значимо вищим з третього місяця ніж в групі порівняння ($p = 0,006$). Ця відмінність зберігалася ($p = 0,001$) протягом року спостереження. На 12-ий місяць середнє значення показника щільності для групи порівняння становило $366,4 \pm 44,4$ од. НУ, а для основної групи середнє значення було більшим ($p = 0,001$) – $460,8 \pm 127,6$ од. НУ.

Показник апозиційного росту кісткового регенерату був, як і щільність, статистично значимо вищим протягом усього періоду спостереження у пацієнтів із застосуванням біоактивного композиту пролонгованої дії КМ, ніж в групі порівняння ($p \leq 0,001$). На 12-ий місяць середнє значення показника апозиційного росту для основної групи перевищував ($p < 0,001$) середнє значення показника в групі порівняння на 1,3 мм (95 % ВІ 0,8 мм – 1,8 мм).

Вище зазначене свідчить, що репаративна регенерація кістки в ділянці дефекту в пацієнтів основної групи із застосуванням біоактивного композиту пролонгованої дії КМ характеризувалася кращими показниками як рентгенологічної щільності кісткового регенерату так і апозиційного росту в усіх періодах спостереження, ніж у пацієнтів групи порівняння.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що біоактивному композиту пролонгованої дії КМ притаманний високий рівень біологічної сумісності,

поступова біодеградація, виражені адгезивні, міцнісні та прорегенераторні властивості.

Враховуючи пролонговану біологічну дію, експериментально та клінічно підтвержені біосумісність, біодеградацію, швидше післяопераційне загоєння кісткових дефектів та зменшення ризиків і кількості ускладнень у порівнянні з кров'яним згустком, клей медичний можна застосовувати в клінічній практиці з метою заповнення кісткових порожнин при хірургічному лікуванні дефектів альвеолярних відростків щелеп.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведені узагальнені експериментальні та клінічні результати дослідження та обґрунтовано практичне вирішення актуальної задачі сучасної стоматології та щелепно-лицевої хірургії – підвищення ефективності хірургічного лікування пацієнтів з ПКД альвеолярних відростків щелеп шляхом використання біоактивного композиту пролонгованої дії КМ, що дало змогу сформулювати наступні висновки:

1. Аналіз фахових джерел літератури показав високу частоту (78-86 %) утворення ПКД альвеолярних відростків щелеп в осіб молодого працездатного віку (18-45 років), що корелює з результатами проведеного нами проспективного аналізу. В обстежених хворих дефекти переважно локалізувалися біля зубів верхньої щелепи рівнозначно на обох сторонах: у фронтальній ділянці верхньої щелепи – 61,7 %; бічній ділянці верхньої щелепи – 8,5 % осіб; фронтальна та бічна ділянки нижньої щелепи відповідно 19,1 % та 10,6 % пацієнтів.

2. Встановлено, що для мікроархітектоніки досліджуваного біоактивного композиту пролонгованої дії КМ характерна макро- та мікропористість з величиною пор від 231 до 806 мкм та наявність взаємопов'язаних сполучень (мезопор) від 45 до 270 мкм, що подібно структурі кісткової тканини людини та створює позитивні умови для колонізації поверхні матеріалу живими клітинами, реваскуляризації, дифузії біологічних рідин та поживних речовин, чим сприяє прояву біологічної активності матеріалу, поступовій біодеградації, оптимізації умов репаративного остеогенезу та визначає високий рівень його біосумісності.

3. Показано, на підставі вивчення в експерименті в умовах *in vitro*, вплив біоактивного композиту пролонгованої дії КМ з ФК на тканинну культуру фібробластів. Порівняно з контролем (КМ без ФК) подовжувався ріст культивованих клітин фібробластів та час настання їх дегенеративних змін в середньому на 2-4 дні. Показник гістотоксичності (ПГТ) складав для КМ з ФК

– $0,82 \pm 0,01$, для КМ без ФК – $0,76 \pm 0,02$, що вказує на високу біосумісність, відсутність цитотоксичного впливу матеріалу на процеси розмноження клітинних елементів.

4. Встановлено, що тканинні реакції експериментальних тварин на підшкірну імплантацію зразків біоактивного композиту КМ з ФК характеризувалися швидшим формуванням тонкої сполучнотканинної капсули в терміни 14-30 діб, ніж навколо зразків КМ без ФК. В її будові переважали паралельно розташовані колагенові волокна, серед клітинних елементів переважали фібробласти при нижчому рівні макрофагально-лімфоцитарної інфільтрації, що позитивно впливало на перебіг репаративного процесу в оточуючих тканинах. В змодельованому дефекті великогомілкової кістки щура розміром $5 \times 2 \times 2$ мм вже через 3 місяці після внутрішньокісткової імплантації зразків біоактивного композиту КМ без ФК спостерігалось проростання новоутвореної сполучної тканини в пористу структуру імплантованого зразка. Навколо біокомпозитних зразків КМ з ФК спостерігалось утворення молодшої кісткової тканини, в якій остеобласти розміщувалися в лакунах всередині матриксу, що свідчило про біологічну активність та прорегенераторні властивості наповнювача (ФК) і стало підставою для застосування ФК в складі матеріалу для усунення дефектів кісток.

5. Доведено, що застосована методика хірургічного лікування ПКД альвеолярних відростків щелеп біоактивним композитом пролонгованої дії КМ дозволила прискорити ($p = 0,001$) період загоєння м'яких тканин, в середньому на 1,0 день (95 % ВІ 0,5 дня – 1,6 дня) порівняно з групою із кров'яним згустком.

На 12-й місяць середнє значення показника щільності кісткового регенерату для групи порівняння становило $366,4 \pm 44,4$ од. НУ, а для основної групи середнє значення було достовірно більшим ($p = 0,001$) – $460,8 \pm 127,6$ од. НУ. Середнє значення показника апозиційного росту для основної групи перевищувало ($p = 0,001$) середнє значення показника в групі порівняння на 1,3 мм (95 % ВІ 0,8 мм – 1,8 мм), що свідчить про статистично значимо вищі

кількісні та якісні показники загоєння кісткового дефекту, відповідність термінів і фаз процесів біодеградації матеріалу та репаративного остеогенезу.

6. Виявлено прояви ускладнень у 16 (51,6 % (95 % ВІ 33,6 % – 69,4 %)) пацієнтів групи порівняння та у 3 (18,8 % (95 % ВІ 3,3 % – 42,9 %)) пацієнтів основної групи, що свідчить про статистично достовірне зниження ($p = 0,03$) ризику виникнення ускладнень, зокрема, післяопераційного зміщення зубів та вrostання слизової оболонки в ділянку кісткового дефекту $VP = 0,4$ (95 % ВІ 0,1 – 1,0) та підвищення ефективності усунення ПКД альвеолярних відростків щелеп біоактивним композитом пролонгованої дії КМ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи високий рівень поширеності периапікальних уражень серед осіб працездатного віку (18-45 років) та перебіг захворювання із мінімальною кількістю суб'єктивних скарг, у багатьох випадках одонтогенні кісти виявляються випадково при класичному рентгенологічному обстеженні альвеолярних відростків щелеп. З метою діагностики об'ємних розмірів та взаємозв'язку з оточуючими анатомічними ділянками доцільно проводити конусно-променеву комп'ютерну томографію кісток лицевого черепа.

З метою визначення порогу електрозбудливості зубів, які включені чи дотичні до вогнища ураження, доцільно проводити електроодонтодіагностику.

2. Під час усунення ПКД альвеолярних відростків щелеп об'ємом від 1 см³ доцільним є заповнення їх біоактивним композитом пролонгованої дії КМ з метою стабілізації та наступної організації кров'яного згустку, прискорення утворення та підвищення щільності кісткового регенерату, попередження киллоподібного вrostання слизової оболонки в ділянку дефекту та післяопераційного зміщення зубів (Деклараційний патент України № 132039 від 11.02.2019 р.).

3. В післяопераційному періоді через 6-12 місяців з метою вивчення динаміки загоєння кісткового дефекту альвеолярних відростків щелеп доцільно проводити рентгенологічне дослідження (комп'ютерна томографія щелеп) для об'єктивного виміру параметрів об'єму відновленої кісткової тканини та залишкового об'єму дефекту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аветіков ДС, Розколупа ОО, Яценко ІВ, Скікевич МГ, Волошина ЛЛ, Ахмеров ВД, та ін. Методичні рекомендації для самостійної роботи студентів (4 модуль). Полтава; 2013. [390] с.
2. Аветіков ДС, Яценко ІВ, Ахмеров ВД. Одонтогенні і неодонтогенні кісти щелеп: навч. посіб. Полтава; 2012. 80 с.
3. Аль-Надаф Атиф. Профилактика нагноения ран после операции по поводу кист челюстей и стимуляция регенерации костной ткани в зоне операции [автореферат]. Киев: Киев. мед. ин-т им. А.А. Богомольца; 1987. 20 с.
4. Андриюшина ОС. Синтез та властивості біологічно активних фолатовмісних поліуретансечовин [дисертація]. Київ: Нац. акад. наук України, Ін-т хімії високомолекуляр. сполук; 2012. 127 с.
5. Антоненко МЮ. Наукове обґрунтування сучасної стратегії профілактики захворювань пародонта в Україні [автореферат]. Полтава: Укр. мед. стоматол. акад. МОЗ України; 2012. 41 с.
6. Антоненко МЮ, Зелінська НА., Значкова ОА, Мельничук ТА, Сироїшко МВ. Особливості передопераційної підготовки до хірургічного лікування хворих на генералізований пародонтит за умови гіперчутливості уповільненого типу до мікробних і тканинного аборигенів. *Соврем. стоматология*. 2015;(5):18-21.
7. Астапенко ОО. Обґрунтування використання фіксуючих пристроїв з біодеградуємого матеріалу біоактивної дії в реконструктивно-відновній хірургії щелепно-лицевої ділянки. *Вісн. стоматології*. 2015;(1):62-8.
8. Астапенко ОО. Результати рентген-структурного аналізу ділянки кісткового зрощення за даними МСКТ у хворих з переломами та деформаціями кісток лицевого черепа при застосуванні різних способів остеосинтезу. *Вісн. проблем біології та медицини*. 2015;(2 Т 1):317-24.
9. Астапенко ОО. Розробка та обґрунтування використання конструкцій з

біодеградуємого матеріалу біоактивної дії в реконструктивно-відновній хірургії щелепно-лицевої ділянки (експериментально-клінічне дослідження) [автореферат]. Київ: Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця МОЗ України; 2016. 32 с.

10. Астахова ВС, Маланчук ВА, Серенкова ОЛ. Иммунологические аспекты современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. В: Сб. тез. I Респ. конф. Современная стоматология и челюстно-лицевая хирургия; 1998 Янв 15-16; Киев. Киев: PrintXpress; 1998. с. 9-10.

11. Астахова ВС. Остеогенные клетки-предшественники костного мозга человека. Киев; 2000. 176 с.

12. Астахова ВС, Маланчук ВА, Панченко ЛМ, Циленко ОЛ. Оценка показателей репаративного остеогенеза нижней челюсти и крыла подвздошной кости у человека. Укр. мед. часопис. 2002;(3):136-41.

13. Ахмеров ВД, Буханченко ОП. До діагностики радикальних кіст верхньої щелепи, що нагноїлися. Укр. стоматол. альм. 2014;(1):86-7.

14. Беззубов АЕ. Сравнительная оценка применения костнопластических материалов для замещения дефектов челюстей: (клинико-экспериментальное исследование) [автореферат]. Самара: Самар. гос. мед. ун-т; 2010. 20 с.

15. Березнякова АІ, Регеда МС, редактори. Патологічна фізіологія: підручник для студентів вищ. фармацев. навч. закл. і фармацев. ф-тів вищ. мед. навч. закл. Вид. друге, доп. та перероб. Львів; 2010. 530 с.

16. Бернадський ЮЙ. Основи щелепно-лицевої хірургії і хірургічної стоматології: навч. посіб. для студентів і лікарів-інтернів вищ. мед. навч. закл.: пер. з 3-го рос. вид., переробл. і допов. новіт. даними. Київ: Спалах; 2003. 511 с.

17. Біла НФ, Бабов ЄД. Сучасний підхід до лікування хронічного періодонтиту зубів верхньої щелепи, які межують з верхньощелепним синусом. Вісн. стоматології. 2013;(4):15-9.

18. Бумейстер ВІ, Погорелов МВ. Сучасний погляд на репаративний остеогенез. Світ медицини та біології. 2008;(4):104-10.

19. Ватаманюк НВ, Беліков ОБ. Обґрунтування якості діагностики та лікування хворих на деструктивні форми хронічного верхівкового періодонтиту. Буков. мед. вісн. 2012;16(4):30-3.
20. Вовк ВЮ, Вовк ЮВ, Дельцова ОІ. Експериментальне вивчення репаративного остеогенезу кісткових дефектів, заповнених кальцій-фосфатними біоматеріалами у поєднанні зі збагаченою тромбоцитами плазмою крові. Новини стоматології. 2009;(1):53-61.
21. Вовк ВЮ, Вовк ЮВ. Клінічно-біометрична та рентгеноденситометрична оцінка стану тканинних дефектів коміркових відростків щелеп під час їх кістковотканинної регенерації. Новини стоматології. 2012;(4):36-44.
22. Волошина ЛИ, Рыбалов ОВ, Скикевич МГ, Соколова НА. Опыт использования препарата Серрата в комплексном лечении пациентов с травматическим остеомиелитом нижней челюсти. Вісн. проблем біології і медицини. 2014;(2 Т 1):75-8.
23. Галатенко НА, Рожнова РА. Биологически активные полимерные материалы для медицины. Київ: Наук. думка; 2013. 210 с.
24. Галатенко НА, Яценко ВП, Пхакадзе ГО, Ліпатова ТЕ. Визначення гістотоксичності полімерів медичного призначення з використанням тканинної культури. Доп. акад. наук Укр. РСР. Серія Б. Геологічні, хімічні та біологічні науки. 1982;(9):52-6.
25. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика; 1999. 459 с.
26. Григорьян АС, Воложин АИ, Агапов ВС, Белозеров МН, Дробышев АЮ. Остеопластическая эффективность различных форм гидроксиапатита по данным экспериментально-морфологического исследования. Стоматология. 2000;(3):4-8.
27. Гриценко ПИ, Петрук НС, Самойленко АВ, Твердохлеб ИВ. Клеточный состав и ультраструктура периапикальной грануляционной ткани при первичном и вторичном хроническом периодонтите. Морфология. 2014;8(2):14-9.

28. Губський ЮІ. Біологічна хімія: підруч. для студентів вищ. мед. навч. закл. 2-е вид. Київ; Вінниця: Нова кн.; 2009. 663 с.
29. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics): [навч. посіб.]. Київ: Вістка; 2018. 207 с.
30. Дахно ЛО. Вікові та статеві особливості структури кісткової тканини коміркового відростка верхньої щелепи в онтогенезі [автореферат]. Івано-Франківськ: Івано-Франків. нац. мед. ун-т; 2018. 20 с.
31. Даценко БМ, Тамм ТИ. Патофізіологія і морфологія гнойної рани. Клін. хірургія. 2003;(11):46-7.
32. Жуковцева ОІ. Обґрунтування застосування біоморфного карбїду кремнію для усунення дефектів кісток лицевого черепа (експериментальне дослідження) [автореферат]. Київ: Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця МОЗ України; 2016. 18 с.
33. Журочко ЕИ, Чепурова НИ, Россаханова ЛН. Диагностика и лечение деструктивных форм периодонтита у больных на фоне дисбиоза полости рта. Вісн. стоматології. 2010;(4):15-7.
34. Илизаров ГА, Шрейнер АА, Имерлишвили ИА. Новые данные об остеогенных возможностях костного мозга диафиза. Ортопедия, травматология и протезирование. 1993;(4):5-8.
35. Кабак ЮС. Рентгенологические методы исследования в эндодонтии: учеб.-метод. пособие. Минск; 2007. 23 с.
36. Копчак АВ. Клініко-біологічне та біомеханічне обґрунтування методів хірургічного лікування переломів нижньої щелепи [автореферат]. Київ: Нац. мед. ун-т імені О.О. Богомольця МОЗ України; 2014. 39 с.
37. Корнієнко ММ. Удосконалення хірургічних методів лікування хворих з хронічними періодонтитами та одонтогенними кістами щелеп [автореферат]. Львів: Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького МОЗ України; 2016. 20 с.
38. Корытный ДЛ. Зубные кисты. Алма-Ата: Казахстан; 1972. 142 с.

39. Костюк ІР. Вплив патології періодонта на загальний стан організму. Сучасні методи медикаментозного лікування періодонтиту постійних зубів: переваги та недоліки (огляд літератури). Буков. мед. вісн. 2014;18(3):199-205.
40. Кузнецова ВЛ, Соловьева АГ. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. Современ. проблемы науки и образования [Интернет]. 2015 [цитировано 2019 Сент 15];(4):462. Доступно: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037>
41. Кузняк НБ, Палис СЮ, Трифаненко СІ. Хірургічне лікування радикальних кіст з використанням біокомпозиційних матеріалів. Клін. стоматологія. 2014;(3):19-22.
42. Кулеш ДВ. Оцінка біологічної активності та біосумісності модифікованих полімерів як потенційних імплантаційних матеріалів [автореферат]. Київ: Ін-т біоорган. хімії та нафтохімії НАН України; 2009. 20 с.
43. Кулеш ДВ, Ткач ОС, Демченко ІБ, Кебуладзе ІМ. Розробка та вивчення властивостей поліуретанового адгезива з фолієвою кислотою як імплантаційного матеріалу. Пластич. та реконструкт. хірургія. 2012;(1):56-61.
44. Куц ПВ, Неспрядько ВП, Угрин ММ, Солонько МЮ, Заблоцький ЯВ, Шелест ЄЛ, та ін. Сучасні аспекти рентгенології в стоматології. Новини стоматології. 2011;(1):64-9.
45. Лебедєв ЄВ, Галатенко НА, Рожнова РА, Кулеш ДВ. Організація серійного виробництва вітчизняного біологічно активного клею для використання в медицині. Наука та інновації. 2016;12(1):61-5.
46. Лебедєв ЄВ, Константинов ЮБ, Галатенко НА, Яценко ВП, Рожнова РА, Максименко ВБ. Токсиколого-гігієнічні та доклінічні дослідження полімерних матеріалів і виробів на їх основі медичного призначення: метод. вказівки. Київ: Наук. думка; 2009. 98 с.
47. Левицький АП, Макаренко ОА, Селіванська ІО, Карий ВІ, Кара МВ, Хромагіна ЛМ, та ін. Порівняльна остеостимулювальна активність препаратів Біо-oss і Ово-ГАП-2. Досягнення біології та медицини. 2014;(1):24-7.

48. Липатова ТЭ, Пхакадзе ГА. Применение полимеров в хирургии. Киев: Наук. думка; 1977. 130 с.
49. Липатова ТЭ, Липатов ЮС. Синтез и применение полиуретанов в медицине. Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева. 1985;30(4):438-46.
50. Литвинець-Голутяк УЄ, Рожко ММ. Сучасні особливості етіологічної структури, клінічного перебігу та діагностичних критеріїв одонтогенних кист. Галиц. лікар. вісн. 2012;19(4):153-7.
51. Лях ЮЕ, Гурьянов ВГ, Хоменко ВН, Панченко ОА. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat: [пособие]. Донецк: Папакица Е.К.; 2006. 211 с.
52. Маланчук ВО, Копчак АВ. Доброякісні пухлини та пухлиноподібні ураження щелепно-лицевої ділянки та шиї: навч. посіб. Київ: Асканія; 2008. 319 с.
53. Маланчук ВО, Крищук МГ, Копчак АВ. Імітаційне комп'ютерне моделювання в щелепно-лицевій хірургії: навч. посіб. Київ: Асканія; 2013. 230, [72] с.
54. Маланчук ВО, Астахова ВС, Ціленко ОЛ. Остеогенна активність кісткового мозку різних донорських ділянок скелета людини. Імплантологія, парадонтологія, остеологія. 2005;(1):9-11.
55. Маланчук ВО, Копчак АВ. Оцінка якості кісткової тканини лицевого відділу черепа та класифікація її типів на основі біомеханічних параметрів. Укр. мед. часопис. 2013;(1):126-31.
56. Маланчук ВО, Грабовецький ВЙ, Яценко ДВ. Спосіб збільшення висоти альвеолярного паростку щелепи. В: Матеріали третього Укр. міжнар. конгр. Стоматологічна імплантація. Osteoінтеграція; 2008 Трав 15-17. Київ; 2008. с. 150-2.
57. Маланчук ВО. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія: підруч. для студентів вищ. мед. навч. закл.: у 2 т. Т. 1. Київ: Логос; 2011. 669 с.

58. Маланчук ВО. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія: підруч. для студентів вищ. мед. навч. закл.: у 2 т. Т. 2. Київ: Логос; 2011. 606 с.
59. Малишкіна СВ, Дєдух НВ. Медико-біологічні дослідження штучних біоматеріалів для ортопедії та травматології. Ортопедия, травматология и протезирование. 2010;(2):93-100.
60. Малишкіна СВ, Вишнякова ІВ, Пошелок ДМ. Методологічний підхід до вивчення медико-біологічних ефектів штучних біоматеріалів для кісткових імплантатів. Вісн. проблем біології і медицини. 2011;(3 Т 1):166-73.
61. Мигулева ІЮ, Савотченко АМ, Петухова МН, Папанинов АС, Клюквин ІЮ, Кислицына ОС и др. Две новые модели экспериментального дефекта кости на голени крысы для исследования регенерации костной ткани после пластики различными материалами. Вопр. реконстр. и пласт. хирургии. 2015;2(53):34-45.
62. Митченко ОВ, Лазар АД, Житарюк ЛВ. Сучасний погляд на консервативний хірургічний метод лікування хронічних періодонтитів. Укр. стоматол. альманах. 2013;(2):94-6.
63. Мисула ІР, Скочило ОВ. Кістково-пластичні матеріали для заміщення дефектів щелеп: від історії до сьогодення. Шпитальна хірургія. 2013;(3):96-101.
64. Нагірний ЯП. Шляхи оптимізації репаративного остеогенезу у хворих з травматичними переломами нижньої щелепи [автореферат]. Київ: Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця; 2009. 33 с.
65. Орехова ЛЮ, Нейзберг ДМ, Прохорова ОВ. Метод направленной тканевой регенерации в пародонто-альвеолярной реконструкции. М.: Литтерра; 2017. 52 с.
66. Павленко ОВ, Ілик РР, Токарський ВФ, Штеренберг А. Клінічна оцінка нового остеокондуктивного матеріалу Easy Graft® при синус-ліфті і його вплив на регенерацію кісткової тканини. Новини стоматології. 2011;(4):68-74.
67. Панасюк АФ, Саващук ДА, Ларионов ЕВ, Кравец ВМ. Биоматериалы

- для тканевой инженерии и хирургической стоматологии. Ч. 1. Клин. стоматология. 2004;(1):44-6.
68. Платэ НА, Валуев ЛИ. Полимеры в контакте с живым организмом. М.: Знание; 1987. 48 с.
69. Поворознюк ВВ, Мазур ИП. Костная система и заболевания пародонта. Киев; 2005. 446 с.
70. Потапов ВЮ, Вакуленко ЕН, Протасенко ЯД. Выбор оптимальных антисептических средств для обработки костной полости в процессе хирургического лечения нагноившихся радикулярных кист. Укр. стоматол. альманах. 2016;(4):40-2.
71. Проць ГБ, Пюрик ВП, Дудій ПФ. Використання спіральної комп'ютерної томографії при плануванні дентальної імплантації. Арх. клін. медицини, 2014;(1): 51-54.
72. Пюрик ВП, Проць ГБ, Огієнко СА, Пюрик ЯВ, Махлинець НП. Поєднане застосування аутологічного кісткового мозку і штучних замінників кістки для заміщення післяопераційних кісткових дефектів. Вісн. проблем біології і медицини. 2014;(2 Т 2):105-9.
73. Рабухина НА, Грудянов АИ, Ерохин АИ, Перфильев СА, Голубева ТИ. Компьютерная томография в диагностике костных изменений пародонта. Вестн. рентгенологии и радиологии. 2002;(5):8-12.
74. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. [3-е изд.]. М.: Медиа Сфера; 2006. 305 с.
75. Рогацкин ДВ. Современная компьютерная томография для стоматологии. Ин-т стоматологии. 2008;(1):121-4.
76. Рожнова РА, Шилов ВВ, Галатенко НА. Структурно-морфологические исследования биологически активных имплантатов с пролонгированным лечебным действием. Композиц. полімер. матеріали. 2000;22(2):146-50.
77. Розанова ИБ. Гл. 5. Биодеструкция имплантатов. В: Севастьянов ВИ,

редактор. Биосовместимость. М.: Информ. центр ВНИИ геосистем; 1999. с. 212-41.

78. Ротамель Д, Нойгебауер Й, Шеер М, Риггер Л, Цьоллер Й. Клінічне застосування природного кістковозамінного матеріалу тваринного походження Cerabone®. Аналіз клінічних результатів після імплантації. Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. 2013;(1):17-25.

79. Рузін ГП. Краткий курс лекций по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: пособие для иностр. студентов. Киев: Кн. плюс; 2006. 231 с.

80. Рузін ГП, Чирик ОІ, Бабич ЄМ, Скляр НІ. Мікробіологічне обґрунтування диференційного підходу до застосування антибактеріальної терапії при лікуванні переломів нижньої щелепи в осіб молодого віку. Вісн. проблем біології і медицини. 2013;(4 Т 1):335-41.

81. Рыбалов ОВ, Розколупа АА, Яценко ИВ, Ахмеров ВД, Бойко ИВ. Использование препарата “Сerratа” в комплексном лечении больных с очаговыми гнойными процессами полости рта в амбулаторных условиях [Интернет]. [цитировано 2019 Сент 15]. Доступно: <http://elib.umsa.edu.ua/jspui/bitstream/umsa/6765/5/Serrata%203-001.pdf>

82. Саркисов ДС, Перова ЮЛ, редакторы. Микроскопическая техника: рук. для врачей и лаборантов. М.: Медицина; 1996. 542 с.

83. Солнцев АМ, Колесов ВС. Кисты челюстно-лицевой области и шеи. Киев: Здоровье; 1982. 142 с.

84. Сулима ВС, Панченко ЛМ. Імунологічне обґрунтування можливості застосування матеріалів на основі біологічного гідроксиапатиту для заміщення кісткових дефектів. Галиц. лікар. вісн. 2002;9(1):87-9.

85. Ткаченко ПІ, Старченко ПІ, Білоконь СО, Резвіна КЮ. Кісти щелепно-лицевої ділянки (клініко-морфологічні аспекти). Полтава: АСМІ; 2013. 103 с.

86. Трунин ДА, Волова ЛТ, Беззубов АЕ, Кириллова ВП, Белоцерцева ЕА. Особенности регенерации костной ткани при использовании различных остеопластических материалов в эксперименте. Стоматология. 2008;87(5):4-8.

87. Усиков ДВ, Иорданишвили АК, Балин ДВ, Шенгелия ЕВ. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации костной ткани челюстей. СПб.: Нордмедиздат; 2014. 144 с.
88. Федоровская ЛН, Григорьян АС, Кулаков АА, Хамраев ТК. Сравнительный анализ процесса заживления костных дефектов челюсти под воздействием различных пластических материалов (экспериментально-морфологическое исследование). Стоматология. 2001;(6):4-8.
89. Філіпський АВ, Горицька КВ, Готь ММ, Філіпська ТА. Віддалені результати застосування збагаченого тромбоцитами фібрину при заміщенні великих посткістозних порожнин на нижній щелепі. Опис клінічного випадку. Новини стоматології. 2014;(4):8-13.
90. Флис ПС, ответственный редактор. Клеевые соединения в челюстно-лицевой хирургии. Киев: Наук. думка; 1993. 86 с.
91. Халафян АА. Statistica 6: статистический анализ данных: учеб. пособие для студентов высш. учеб. заведений. [3-е изд.]. М.: Бином; 2008. 503, [5] с.
92. Харченко ЮА. Адекватная оценка боли – залог её успешного лечения. Universum: Медицина и фармакология [Интернет]. 2014 [цитировано 2019 Сент 15];(4). Доступно: URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1229>
93. Харьков ЛВ, Яковенко ЛН, Чехова ИЛ. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия детского возраста: для студентов высш. мед. учеб. заведений. М.: Кн. Плюс; 2005. 470 с.
94. Чудаков ОП, Шевела ТЛ. Апикальные периодонтиты. Хирургические методы лечения: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ; 2008. 20 с.
95. Шешукова ЯП. Структура і частота доброякісних новоутворів м'яких тканин обличчя, щелепних кісток у дітей і дорослих. Укр. стоматол. альманах. 2013;(3):46-9.
96. Штильман МИ. Полимеры в биологически активных системах. Сорв. образоват. журн. 1998;4(5):48-53.
97. Шувалов СМ, Попик ГІ. До питання про так звані “Глобуломаксилярні кісти”. Вісн. проблем біології і медицини. 2016;(2 Т 1):288-91.

98. Шувалов СМ, Нагайчук ВВ, Кузняк НБ, Паліс СЮ, Король АП. Пухлини та пухлиноподібні захворювання щелеп із залишкового залозистого епітелію. *Новини стоматології*. 2015;(1):60-3.
99. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J*. 2001 Oct;10 Suppl 2:S96-101.
100. Boyne PJ, Lyon HW, Miller CW. The effects of osseous implant materials on regeneration of alveolar cortex. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1961 Mar;14(3):369-78.
101. Burckhardt CS, Jones KD. Adult measures of pain: The McGill Pain Questionnaire (MPQ), Rheumatoid Arthritis Pain Scale (RAPS), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Verbal Descriptive Scale (VDS), Visual Analog Scale (VAS), and West Haven-Yale Multidisciplinary Pain Inventory (WHYMPI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2003 Oct;49(S5):S96-104.
102. Calvo AM, Sakai VT, Giglio FP, Modena KC, Colombini BL, Benetello V, et al. Analgesic and anti-inflammatory dose-response relationship of 7.5 and 15 mg meloxicam after lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Jan;36(1):26-31.
103. Christiansen R, Kirkevang LL, Horsted-Bindslev P, Wenzel A. Randomized clinical trial of root-end resection followed by root-end filling with mineral trioxide aggregate or smoothing of the orthograde gutta-percha root filling – 1-year follow up. *Int. Endod. J*. 2009;(42):105–114.
104. Cordonnier T, Sohier J, Rosset P, Layrolle P. Biomimetic Materials for Bone Tissue Engineering – State of the Art and Future Trends. *Adv. Eng. Mater*. 2011 Apr;(13):135-150.
105. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical and radiographic outcomes of the modified minimally invasive surgical technique with and without regenerative materials: a randomized-controlled trial in intra-bony defects. *J Clin Periodontol*. 2011 Apr;38(4):365-73.

106. Cortellini P, Tonetti MS. Improved wound stability with a modified minimally invasive surgical technique in the regenerative treatment of isolated interdental intrabony defects. *J Clin Periodontol*. 2009 Feb;36(2):157-63.
107. D`Alessandro D, Perale G, Milazzo M, Moscato S, Stefanini C, Pertici G, Danti S. Bovine bone matrix/poly(l-lactic-co-ε-caprolactone)/gelatin hybrid scaffold (SmartBone®) for maxillary sinus augmentation: A histologic study on bone regeneration. *Int J Pharm*. 2017 May 25;523(2):534-544.
108. Debowska R, Rogiewicz K, Iwanenko T, Kruszewski M, Eris I. Folic acid (folacin) – New application of a cosmetic ingredient. *Kosmetische Medizin*. 2005;26(3):123-9.
109. Dee KC, Puleo DA, Bizios R. An introduction to tissue-biomaterial interactions. Hoboken, N.J.; [Chichester]: Wiley-Liss; 2002. xx, 228 p.
110. Dia-Tine S, Diallo B, Ba A, Yam AA, Seck O, Ndiaye CF. [Clinical study of cysts jawbones]. *Dakar Med*. 2004;49(3):196-202. French.
111. Fernandez RF, Bucchi C, Navarro P, Beltran V, Borie E. Bone grafts utilized in dentistry: an analysis of patients' preferences. *BMC Med Ethics*. 2015 Oct 20;16(1):71.
112. Fisher JP, Mikos AG, Bronzino JD. *Tissue Engineering*. Taylor&Francis. 2006:170-172.
113. Gaston-Johansson F, Albert M, Fagan E, Zimmerman L. Similarities in pain descriptions of four different ethnic-culture groups. *J Pain Symptom Manage*. 1990 Apr;5(2):94-100.
114. Gervasio AM, Silva DA, Taketomi EA, Souza CJ, Sung SS, Loyola AM. Levels of GM-CSF, IL-3, and IL-6 in fluid and tissue from human radicular cysts. *J Dent Res*. 2002 Jan;81(1):64-8.
115. Giannitelli SM, Basoli F, Mozetic P, Piva P, Bartuli FN, Luciani F, et al. Graded porous polyurethane foam: a potential scaffold for oro-maxillary bone regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015 Jun;51:329-35.
116. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis

- factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 2003 Mar;74(3):391-401.
117. Hesham M, Khalid M, Khalid A. Critical Size Defects for Bone Regeneration Experiments in the Dog Mandible: A Systematic Review. *Implant Dent.* 2018 Feb;27(1):135-141.
118. Hjorting-Hansen E, Andreasen JO. Incomplete bone healing of experimental cavities in dog mandibles. *Br J Oral Surg.* 1971 Jul;9(1):33-40.
119. Hjorting-Hansen E. Studies on implantation of anorganic bone in cystic jaw lesions. Copenhagen: Munksgaard; 1970. 200 p.
120. Joshi R, Adhikari S, Patro BS, Chattopadhyay S, Mukherjee T. Free radical scavenging behavior of folic acid: evidence for possible antioxidant activity. *Free Radic Biol Med.* 2001 Jun 15;30(12):1390-9.
121. Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials.* 2005 Sep;26(27):5474-91.
122. Kim S, Kratchman S. Modern endodontic surgery concepts and practice: a review. *J Endod.* 2006 Jul;32(7):601-23.
123. Kreidler JF, Raubenheimer EJ, van Heerden WF. A retrospective analysis of 367 cystic lesions of the jaw – the Ulm experience. *J Craniomaxillofac Surg.* 1993 Dec;21(8):339-41.
124. Kubota Y, Yamashiro T, Oka S, Ninomiya T, Ogata S, Shirasuna K. Relation between size of odontogenic jaw cysts and the pressure of fluid within. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Oct;42(5):391-5.
125. Kubozono K, Takechi M, Ohta K, Ono S, Nakagawa T, Fujimoto S, et al, Aesthetic recovery of alveolar atrophy following autogenous onlay bone grafting using interconnected porous hydroxyapatite ceramics (IP-CHA) and resorbable poly-L-lactic/polyglycolic acid screws: case report. *BMC Oral Health.* 2014 Jun 2;14:60.
126. Lakes R. Composite biomaterials. In: Bronzino JD, editor. *The biomedical engineering handbook.* 2nd ed. Vol. 1. Boca Raton, FL: CRC Press; 2000. p. 40-1.
127. Lindhe J, Lang NP, editors. *Clinical periodontology and implant dentistry.* 6th ed. 2 Volume set. Chichester, West Sussex, UK: Wiley Blackwell; 2015. 1480 p.

128. Machacek C, Supper V, Leksa V, Mitulovic G, Spittler A, Drbal K, et al. Folate receptor β regulates integrin CD11b/CD18 adhesion of a macrophage subset to collagen. *J Immunol.* 2016 Sep 15;197(6):2229-38.
129. Marois Y, Guidoin R. Biocompatibility of polyurethanes [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6422/>
130. Meghji S, Qureshi W, Henderson B, Harris M. The role of endotoxin and cytokines in the pathogenesis of odontogenic cysts. *Arch Oral Biol.* 1996 Jun;41(6):523-31.
131. Meyers M. A. Biological materials: structure and mechanical properties / M. A. Meyers, P. Y. Chen, A. Y. M. Lin, Y. Seki // *Prog. Mater. Sci.* 2008;53(1):1–206.
132. Miron RJ, Sculean A, Shuang Y, Bosshardt DD, Gruber R, Buser D, et al. Osteoinductive potential of a novel biphasic calcium phosphate bone graft in comparison with autographs, xenografts, and DFDBA. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Jun;27(6):668-75.
133. Misch CE, editor. Contemporary implant dentistry. St. Louis; London: Mosby; 1993. xviii,779 p.
134. Nair PN. New perspectives on radicular cysts: do they heal? *Int Endod J.* 1998 May;31(3):155-60.
135. Nakano E, Higgins JA, Powers HJ. Folate protects against oxidative modification of human LDL. *Br J Nutr.* 2001 Dec;86(6):637-9.
136. Ooms EM, Wolke JGC, van de Heuvel MT, Jeschko B, Jansen IA. Histological evaluation of the bone response to calcium phosphate cement implanted in cortical bone. *Biomaterials.* 2003;(24):989-1000.
137. Orozco-Solís M, García-Ávalos Y, Pichardo-Ramírez C, Tobías-Azúa F, Zapata-Morales JR, Aragon-Martínez OH, et al. Single dose of diclofenac or meloxicam for control of pain, facial swelling, and trismus in oral surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016 Jan 1;21(1):e127-34.
138. Perjuci F, Ademi-Abdyli R, Abdyli Y, Morina E, Gashi A, Agani Z, et al. Evaluation of spontaneous bone healing after enucleation of large residual cyst in

maxilla without graft material utilization: case report. *Acta Stomatol Croat.* 2018 Mar;52(1):53-60.

139. Pietruska M, Pietruski J, Nagy K, Brex M, Arweiler NB, Sculean A. Four-year results following treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix derivative alone or combined with a biphasic calcium phosphate. *Clin Oral Investig.* 2012 Aug;16(4):1191-7.

140. Rubinstein RA, Kim S. Short-term observation of the results of endodontic surgery with the use of a surgical operation microscope and super-EBA as root-end filling material. *J Endod.* 1999 Jan;25(1):43-8.

141. Sculean A, Nikolidakis D, Schwarz F. Regeneration of periodontal tissues: combinations of barrier membranes and grafting materials – biological foundation and preclinical evidence: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2008 Sep;35(8 Suppl):106-16.

142. Schemitsch EH. Size Matters: Defining Critical in Bone Defect Size. *Journal of orthopaedic trauma.* 2017 Jul;31, 20-22.

143. Shapurian T, Damoulis PD, Reiser GM, Griffin TJ, Rand WM. Quantitative evaluation of bone density using the Hounsfield index. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006 Mar-Apr;21(2):290-7.

144. Shear M, Speight P. *Cysts of the oral and maxillofacial regions.* 4th ed. Oxford; Ames, Iowa: Blackwell Pub.; 2007. ix, 228 p.

145. Shweel M, Amer MI, El-Shamhory AF. A comparative study of cone-beam CT and multidetector CT in the preoperative assessment of odontogenic cysts and tumors. *Egypt J of Rad and Nucl Med.* 2013 Jan;44(1):23–32.

146. Stanhewicz AE, Kenney WL. Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. *Nutr Rev.* 2017 Jan;75(1):61-70.

147. Stavropoulos A, Windisch P, Szendrői-Kiss D, Peter R, Gera I, Sculean A. Clinical and histologic evaluation of granular Beta-tricalcium phosphate for the treatment of human intrabony periodontal defects: a report on five cases. *J Periodontol.* 2010 Feb;81(2):325-34.

148. Stenman G, Magnusson B, Lennartsson B, Juberg-Ode M. In vitro growth

characteristics of human odontogenic keratocysts and dentigerous cysts. *J Oral Pathol.* 1986 Mar;15(3):143-5.

149. Stoecklin-Wasmer C, Rutjes AW, da Costa BR, Salvi GE, Jüni P, Sculean A. Absorbable collagen membranes for periodontal regeneration: a systematic review. *J Dent Res.* 2013 Sep;92(9):773-81.

150. Tadic D, Epple MA thorough physicochemical characterization of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone. *Biomaterials.* 2004;(25):987-994.

151. Tekkesin MS, Olgac V, Aksakalli N, Alatli C. Odontogenic and nonodontogenic cysts in Istanbul: analysis of 5088 cases. *Head Neck.* 2012 Jun;34(6):852-5.

152. Tour G. Craniofacial bone tissue engineering with biomimetic constructs [Internet]. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/276e/f884c9c3dd46fb0da19db9947518f1229a6b.pdf>

153. Tsesis I, Rosen E, Tamse A, Taschieri S, Del Fabbro M. Effect of guided tissue regeneration on the outcome of surgical endodontic treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2011 Aug;37(8):1039-45.

154. Tsesis I, Rosen E, Taschieri S, Telishevsky Strauss Y, Ceresoli V, Del Fabbro M. Outcomes of surgical endodontic treatment performed by a modern technique: an updated meta-analysis of the literature. *J Endod.* 2013 Mar;39(3):332-9.

155. Varinauskas V, Gervickas A, Kavoliūniene O. Analysis of odontogenic cysts of the jaws. *Medicina (Kaunas).* 2006;42(3):201-7.

156. Volovar O, Malanchuk V, Kryzhanivska O, Lytovchenko N. Pain syndrome removing at patients with temporomandibular joint disorders and urinary system [Internet]. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/f7b5/cb5b362057558ea01fb53bcac90b0645deb8.pdf>

157. von Arx T, Jensen SS, Hänni S. Clinical and radiographic assessment of various predictors for healing outcome 1 year after periapical surgery. *J Endod.* 2007 Feb;33(2):123-8.

158. Will J, Gerhardt L-C, Boccaccini AR. Bioactive Glass-Based Scaffolds for

- Bone Tissue Engineering. *Adv Biochem Engin/Biotech.* 2012(126): 195–226.
159. Yang F, Wang J, Hou J, Guo H, Liu C. Bone regeneration using cell-mediated responsive degradable PEG-based scaffolds incorporating with rhBMP-2. *Biomaterials.* 2013 Feb;34(5):1514-28.
160. Yoshikawa H, Myoui A. Bone tissue engineering with porous hydroxyapatite ceramics. *J Artif Organs.* 2005;8(3):131-6.
161. Zucchelli G, Amore C, Sforza NM, Montebugnoli L, De Sanctis M. Bilaminar techniques for the treatment of recession-type defects. A comparative clinical study. *J Clin Periodontol.* 2003 Oct;30(10):862-70.

ДОДАТКИ

Додаток А

**Карта обстеження хворого з дефектами
альвеолярних відростків щелеп (до- та післяопераційний періоди)**

1. ПІП хворого _____
 2. № медичної картки (СМЦ НМУ) _____ від ____ . ____ . ____ р.
 3. Стать ч ж телефон _____
 5. Вік, дата народження [] ____ . ____ . ____ р.
 7. Професія та місце роботи _____
 8. Адреса _____
 9. Діагноз: _____
10. Супутні захворювання: ні , так _____
 11. Алергічні реакції: ні , так _____

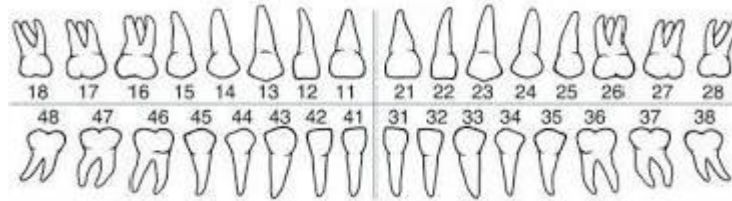
12. Скарги:

- біль, його особливості, інтенсивність за шкалою VDS: ні , так , _____



- зміна кольору зуба/-ів: ні , так _____
 - рухливість зуба/-ів: ні , так _____
 - зміщення зуба/-ів, особливості: ні , так , [] мм
 - гіперемія слизової оболонки: ні , так _____
 - деформація альвеолярного відростка, особливості: ні , так _____
 - наявність нориці, характер виділень : ні , так _____
13. Анамнез захворювання:
 - тривалість захворювання: [] років
 - можлива причина захворювання: _____
 - періоди загострення, частота: ні , так _____
 - попереднє медикаментозне лікування, препарати: _____
 - попереднє ендодонтичне лікування: ні , так _____
 - попереднє хірургічне лікування, особливості: ні , так _____
 14. Об'єктивне обстеження:
 - загальний статус _____
 - місцевий статус:
 - кількість залучених зубів: []
 - зміна кольору зуба/-ів: ні , так _____
 - рухливість зуба/-ів, ступінь: ні , так [] ст.. _____
 - зміщення зуба/-ів, особливості: ні , так , [] мм _____
 - гіперемія слизової оболонки: ні , так _____
 - біль при пальпації: ні , так _____
 - деформація альвеолярного відростка, особливості: ні , так _____
 - симптом Дюпюїтрена, особливості: ні , так _____

- наявність нориці, характер виділень : ні , так _____
- наявність рубців на слизовій оболонці: ні , так _____
- зубна формула та локалізація дефекту, особливості: _____
ВЦФ ; ВЦБ ; НЦФ ; НЦБ



- ЕОД «причинного» та сусідніх зубів: _____
- КТ щелеп (до- та післяопераційний періоди): _____

Час огляду	До операції	3 міс	6 міс	12 міс
Об'єм дефекту, см ³				
Щільність, од. НУ				
Апозиційний ріст, мм				
Особливості				

15. Протокол операції: _____

16. Ранній післяопераційний період:

День огляду, дата	Біль, бали за VDS	Набряк, +/-	Гіперемія +/-
2/			
5/			
7/			

- Ускладнення: _____

17. Віддалений післяопераційний період:

Час огляду	1 міс	3 міс	6 міс	12 міс
скарги				
рухливість зуба/-ів, ст				
зміщення зуба/-ів, мм				
оголення шийок зубів				
деформація а/в				
наявність рубців на с/о				

18. Примітки: _____



Додаток В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
та інновацій НМУ імені О.О. Богомольця,
д.мед.н., професор

ЗЕМСКОВ С.В.



10 20 19 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: спосіб попередження зміщення зубів в ділянці кістозних дефектів щелеп.

2. Ким запроваджено, адреса, виконавці: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, (01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, НМУ імені О.О. Богомольця (Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Швидченко В.С.).

3. Джерело інформації: Пат. 132039, МПК А 61 В 17/56. Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Швидченко В.С. Спосіб попередження зміщення зубів в ділянці кістозних дефектів щелеп – заявник та патентовласник НМУ імені О.О. Богомольця. – и 2018 08748; заявл. 15.08.2018; опубл. 11.02.2019, Бюл. № 3 – 4 с.;

Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Швидченко В.С., Кулеш Д.В. Усунення перирадикулярних дефектів кістки біоактивними композитами пролонгованої дії. Вісник стоматології. 2018 – № 3. – С. 35-41.

4. Автор: Швидченко В.С.

5. Де і коли впроваджено: педагогічний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця.

6. Термін впровадження: в період з січня 2019 р. по грудень 2019 р.

7. Ефективність впровадження: запропонований спосіб дозволяє покращити лікування хворих з кістковими дефектами альвеолярних відростків щелеп критичного розміру, попередити зміщення зубів в ділянці кістозних дефектів щелеп та деформацію зовнішньої стінки альвеолярних відростків щелеп.

8. Пропозиції: впровадження в практику щелепно-лицевого відділення та теоретичної підготовки студентів з розділу «Запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки, пухлини та пухлиноподібні утворення кісток лицевого черепа»; видати інформаційний лист. Протокол № 11 від 31.01.2019 р.

Завідувач кафедри,
член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор

Маланчук В.О.

Відповідальний за навчально-методичну
роботу кафедри, д.мед.н., професор

Воловар О.С.

Відповідальний за наукову роботу
кафедри, к.мед.н., доцент

Литовченко Н.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Української військово-медичної академії МО України
д.мед.н., проф., полковник мед. служби



САВИЦЬКИЙ В.Л.

20 19 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: спосіб попередження зміщення зубів в ділянці кістозних дефектів щелеп.

2. Ким запроваджено, адреса, виконавці: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії, (01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, НМУ імені О.О. Богомольця (Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Швидченко В.С.).

3. Джерело інформації: Пат. 132039, МПК А 61 В 17/56. Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Швидченко В.С. Спосіб попередження зміщення зубів в ділянці кістозних дефектів щелеп – заявник та патентовласник НМУ імені О.О. Богомольця. – у 2018 08748; заявл. 15.08.2018; опубл. 11.02.2019, Бюл. № 3 – 4 с.; Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Швидченко В.С., Кулеш Д.В. Усунення перирадикулярних дефектів кістки біоактивними композитами пролонгованої дії. Вісник стоматології. 2018 – № 3. – С. 35-41.

4. Автор: Швидченко В.С.

5. Де і коли впроваджено: педагогічний процес кафедри щелепно-лицьової хірургії і стоматології Української військово-медичної академії МО України.

6. Термін впровадження: в період з січня 2019 р. по грудень 2019 р.

7. Пропозиції: впровадження в практику щелепно-лицьового відділення та теоретичної підготовки студентів з розділу «Пухлини та пухлиноподібні ураження, одонтогенні запальні захворювання щелепно-лицьової ділянки»; видати інформаційний лист.

Начальник кафедри щелепно-лицьової хірургії і стоматології Української військово-медичної академії МО України, полковник мед. служби, д.мед.н., професор

Лихота А.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

в.о. начальника Центральної
стоматологічної поліклініки
Міністерства оборони України



ПОНОМАРЕНКО В.О.

09 20 19 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: спосіб попередження зміщення зубів в ділянці кістозних дефектів щелеп.

2. Ким запроваджено, адреса, виконавці: Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, (01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, НМУ імені О.О. Богомольця (Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Швидченко В.С.).

3. Джерело інформації: Пат. 132039, МПК А 61 В 17/56. Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Швидченко В.С. Спосіб попередження зміщення зубів в ділянці кістозних дефектів щелеп – заявник та патентовласник НМУ імені О.О. Богомольця. – у 2018 08748; заявл. 15.08.2018; опубл. 11.02.2019, Бюл. № 3 – 4 с.; Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Швидченко В.С., Кулеш Д.В. Усунення перирадикулярних дефектів кістки біоактивними композитами пролонгованої дії. Вісник стоматології. 2018 – № 3. – С. 35-41.

4. Де і коли впроваджено: хірургічне відділення ЦСП МО України, в період з січня 2019 р. по грудень 2019 р.

5. Загальна кількість спостережень – 11

6. Результати застосування препарату:

Позитивні (кількість спостережень) – 11

Негативні (кількість спостережень) – 0

Невизначені (кількість спостережень) – 0

7. Ефективність впровадження: запропонований спосіб дозволяє покращити лікування хворих з кістковими дефектами альвеолярних відростків щелеп критичного розміру, попередити зміщення зубів в ділянці кістозних дефектів щелеп та деформацію зовнішньої стінки альвеолярних відростків щелеп.

Завідувач відділення

реконструктивно – відновлювальної хірургічної стоматології,
пародонтології та дентальної імплантації ЦСП МО України

Бслявцев В.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Української медичної стоматологічної академії
д.мед.н., професор



ДВОРНИК В.М.

09 2019 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** спосіб попередження зміщення зубів в ділянці кістозних дефектів щелеп.
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, (01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, НМУ імені О.О. Богомольця (Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Швидченко В.С.).
3. **Джерело інформації:** Пат. 132039, МПК А 61 В 17/56. Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Швидченко В.С. Спосіб попередження зміщення зубів в ділянці кістозних дефектів щелеп – заявник та патентовласник НМУ імені О.О. Богомольця. – и 2018 08748; заявл. 15.08.2018; опубл. 11.02.2019, Бюл. № 3 – 4 с.; Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Швидченко В.С., Кулеш Д.В. Усунення перирадикулярних дефектів кістки біоактивними композитами пролонгованої дії. Вісник стоматології. 2018 – № 3. – С. 35-41.
4. **Автор:** Швидченко В.С.
5. **Де і коли впроваджено:** педагогічний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї Української медичної стоматологічної академії (розглянуто та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 2 від 10.09.19 року).
6. **Термін впровадження:** в період з січня 2019 р. по грудень 2019 р.
7. **Ефективність впровадження:** запропонований спосіб дозволяє покращити лікування хворих з кістковими дефектами альвеолярних відростків щелеп критичного розміру, попередити зміщення зубів в ділянці кістозних дефектів щелеп та деформацію зовнішньої стінки альвеолярних відростків щелеп.
8. **Пропозиції:** впровадження в практику щелепно-лицевого відділення та теоретичної підготовки студентів з розділу «Пухлини та пухлиноподібні ураження, одонтогенні запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки»; видати інформаційний лист.

Завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї,
д.мед.н., професор

Аветіков Д.С.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС, Демченко ІБ, Кебуладзе ІМ. Перспективний композиційний матеріал з наночастинками срібла та фероцену для хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Пластич., реконструкт. і естетич. хірургія. 2013;(2):46-54. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, брав участь у вивченні матеріалу, написанні тексту статті)*
2. Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Дослідження біосумісності нових композитів як заповнювачів кісткових дефектів щелеп. Укр. мед. альманах. 2014;17(2):74-5. *(Здобувачем проведено планування експерименту, сумісно – аналіз отриманих результатів, написано текст статті)*
3. Маланчук ВО, Швидченко ВС, Галатенко НА, Кулеш ДВ. Усунення перирадикулярних дефектів кістки біоактивними композитами пролонгованої дії. Вісн. стоматології. 2018;29(3):55-61. *(Здобувачем проведено лікування хворих, сумісно – аналіз отриманих даних та їх клінічну інтерпретацію, написано текст статті)*
4. Швидченко ВС, Маланчук ВО, Воловар ОС, Крижанівська ОО. Ородисперсна форма мелоксикаму у комплексному лікуванні пацієнтів з радикулярними кістами щелеп. Вісн. стоматології. 2019;3(33):53-60. *(Здобувачем проведено лікування хворих, сумісно – аналіз та клінічну інтерпретацію отриманих даних, написано текст статті)*
5. Malanchuk VO, Shvydchenko VS, Galatenko NA, Kulesh DV. Experimental study of the possibility of using folate-polymer composites for the surgical treatment of periradicular bone defects. Int J Nurs Med Sci. 2018;7(4):30-8. *(Здобувачем проведено сумісно – планування та виконання експерименту, особисто – аналіз отриманих результатів, написано текст статті)*
6. Malanchuk V, Shvydchenko V, Kryzhanivska O, Galatenko N, Kulesh D. Clinical and morphological substantiation of eliminating of the alveolar bone defects

using bioactive long-acting composite “Medical glue”. *Modern Science*. 2018;5(6):120-8. *(Здобувачем проведено лікування хворих, сумісно – аналіз отриманих даних та їх клінічну інтерпретацію, написано текст статті)*

7. Маланчук ВО, Галатенко НА, Каплуненко ВГ, Швидченко ВС, Яценко ДВ. Сучасні підходи до усунення кісткових дефектів щелеп біополімерними нановмісними композитами. В: Матеріали II з'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів; 2011 Трав 13-14. Київ; 2011. с. 421-4.

8. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Розробка нових нановмісних композитів для заповнення кісткових дефектів. В: Матеріали III з'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів; 2013 Трав 17-18. Київ; 2013. с. 322-3.

9. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Дослідження біосумісності нановмісних композитів як заповнювачів кісткових дефектів. В: Матеріали III з'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів; 2013 Трав 17-18. Київ; 2013. с. 324-7.

10. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Дослідження ефективності застосування нановмісних композитів як матеріалів для заповнення кісткових дефектів в експерименті. В: Матеріали III з'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів; 2013 Трав 17-18. Київ; 2013. с. 327-330.

11. Галатенко НА, Маланчук ВО, Каплуненко ВГ, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Застосування полімерних композитів з пролонгованою біологічною дією для заповнення кісткових дефектів в експерименті. В: Матеріали IV з'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів, присвяч. досягненням видат. щелепно-лицевих хірургів; 2015 Трав 15. Київ; 2015. с. 180-6.

12. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС. Можливості усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп біоактивними композитами пролонгованої дії. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія; 2016 Трав 13; Київ; 2016. с. 189-92.

13. Маланчук ВО, Галатенко НА, Кулеш ДВ, Швидченко ВС, Крижанівська ОО. Застосування біоактивних композитів пролонгованої дії в хірургічному лікуванні перирадикулярних дефектів кістки. В: Матеріали V з'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів та міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-літтю Поля Луї Тесье, 100-літтю Павла Захаровича Аржанцева Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія; 2017 Трав 12. Київ; 2017. с. 82-6.
14. Швидченко ВС, Кулеш ДВ. Можливості застосування біоактивних композитів пролонгованої дії в хірургічному лікуванні перирадикулярних дефектів кістки. В: Матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань ЛОР-органів, краніофасіальної ділянки та органа зору; 2017 Берез 13-14. Київ; 2017. с. 73-4.
15. Швидченко ВС, Галатенко НА. Застосування біоактивних біодеградуючих композитів для усунення перирадикулярних дефектів кістки та попередження зміщення зубів. Журн. Нац. акад. мед. наук України. 2018(Спец вип, Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, присвяч. 25-річчю Нац. акад. мед. наук України):223-4.
16. Маланчук ВО, Швидченко ВС, Галатенко НА, Кулеш ДВ. Біодеградуючі композити для усунення перирадикулярних дефектів кістки та попередження зміщення зубів. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 25-річниці створення Нац. акад. мед. наук України, 40-річчю відновлення наук. дентал. імплантації в Україні Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія; 2018 Трав 11. Київ; 2018. с. 101-4.
17. Швидченко ВС, Галатенко НА, Кулеш ДВ. Фолатсодержащие биодegradурующие композиты для устранения перирадикулярных дефектов кости и предупреждения смещения зубов. В: Сб. тр. Нац. конгр. с междунар. участием Паринские чтения 2018. Перспективные решения в прогнозировании, диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-челюстно-лицевой области и шеи; 2018 Май 3-4; Минск. Минск: Изд. центр БГУ; 2018. с. 46-9.

18. Маланчук ВО, Галатенко НА, Швидченко ВС, винахідники; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, патентовласник. Спосіб попередження зміщення зубів в ділянці кістозних дефектів щелеп. Патент України № 132039. 2019 Лют 11.

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на: науково-практичній конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» (2012 р., м. Київ, тези); V Міжнародному Українському конгресі «Стоматологічна імплантація. Osteoінтеграція» (2012 р., м. Київ, тези); науково-практичній конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» (2013 р., м. Київ, тези); III з'їзді Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, (2013 р., м. Київ, усна доповідь, тези); IX Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (2017 р., м. Київ, усна доповідь, тези); Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю НАМН України (2018 р., м. Київ, усна доповідь, тези); Національному конгресі з міжнародною участю «Паринские чтения. Перспективные решения в прогнозировании, диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-челюстно-лицевой области и шеи» (2018 р., м. Мінськ, усна доповідь, тези); Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» (2018 р., м. Київ, усна доповідь, тези).