

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПІКА**

На правах рукопису

ПОГОРІЛА АННА ВАСИЛІВНА



УДК: 616.833.156:615.214.2:577.151:614.253.83

**ЯТРОГЕННЕ КОМПРЕСІЙНО-ТОКСИЧНЕ УРАЖЕННЯ НИЖНЬОГО
АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА ПЛОМБУВАЛЬНИМИ МАТЕРІАЛАМИ:
ДІАГНОСТИКА ЗА АКТИВНІСТЮ ТИТРІВ НЕЙРОМАРКЕРІВ (NSE,
БІЛОК S100) ТА НЕЙРОПРОТЕКТОРНА ТЕРАПІЯ
(експериментально-клінічне дослідження)**

14.01.22 – Стоматологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Шінкарук - Диковицька Марія Михайлівна,
Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова МОЗ України, кафедра терапевтичної
стоматології, завідувач

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Весова Олена Петрівна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри щелепно-лицевої хірургії;
- доктор медичних наук, професор **Антоненко Марина Юріївна**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, кафедра стоматології, завідувач.

Захист відбудеться «25» листопада 2019 р о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.09 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 10-А.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аудиторія №1.

Автореферат розісланий «20» вересня 2019 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
к.мед.н., доцент



О. М. Ступницька

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Одним з найбільш розповсюджених ускладнень у практиці стоматолога є потрапляння пломбувального матеріалу у пацієнтів за межі верхівки кореня зуба у м'які тканини, пародонт, верхньощелепний синус, нижньощелепний канал, що часто призводить до деструктивних змін у нервових волокнах нижнього альвеолярного нерва (НАН) за рахунок ятрогенного компресійно-токсичного ураження (ЯКТУ) з розвитком невриту, невралгії, ускладненої нейродермітом, нейродеструкції або нейродегенерації та склеротичних змін (Весова Е. П., 2014; Борисенко А. В., 2015; Значкова О. А., Лушнікова І. В., Скібо Г. Г., Антоненко М. Ю., Войтенко Н. В., 2017; Шінкарук-Диковицька М. М., Ходаківський О. А., 2017; Арутюнов А. В., Єлізаров А. В., Копилова І. А., Аванесян Р. А. 2018; Климова И. С., Смирницкая М. В., Кузнецов И. А., 2018; Olborska Anna, Osica Piotr, Janas Naze Anna., 2018).

В структурі ускладнень при ендодонтичному лікуванні, виведення пломбувального матеріалу за верхівку зуба спостерігається у 13,8% і може супроводжуватися розвитком також і парестезії у 35,3% спостережень (Походенько-Чудакова И. О., Вилькицкая К. В., 2013; Весова Е. П., 2014). При цьому патологічні процеси відбуваються не лише в периферійних нервах, а також у центральних структурах системи трійчастого вузла за рахунок аксонального транспорту медіаторів запалення та інших альтераційних факторів з периферії до нейрональних структур ганглія (Недзьведь М. К., Походенько-Чудаков И. О., Вилькицкая К. В., 2012; Шепітько В. І., Данилів О. Д., 2016; Шінкарук-Диковицька М. М., 2018), що потребує досить тривалого лікування.

Доведено, що механізм первинного пошкодження структур нервових волокон пов'язаний із формуванням глутамат-кальцієвого каскаду та активацією NMDA-рецепторів нейронів, аксони, яких безпосередньо формують нервовий стовбур. В цьому аспекті, фокус уваги зосереджується на блокаторах надмірної активності NMDA - рецепторів, як модуляторів розвитку глутаматної ексайтотоксичності (Пискунов А. К., 2010; Ходаковский А. А., Маринич Л. И., Багаури О. В., 2013; Камилов Х. М., Касимова М. С., Хамраева Г. Х., 2015). Тому імуноферментне визначення в сироватці крові змін активності та титрів нейромаркерів (NSE та білок S100) в динаміці ЯКТУ НАН дозволить оцінити наявність та глибину деструктивно-дегенеративних змін в його волокнах і може бути використане як один із додаткових методів діагностики та оцінки ефективності проведення терапії цього ускладнення (Шінкарук-Диковицька М. М., Ходаківський О. А., 2018).

Останніми роками поява на вітчизняному фармацевтичному ринку великої кількості нових метаболітотропних лікарських засобів із цитопротекторною, нейрорепаративною, нейротрофічною та нейрореставраційною активністю, могла б сприяти покращенню результатів терапії при ЯКТУ НАН (Тимофеев А. А., Весова Е.П., 2014; Скоробогатов Ю. В., Астахов Ю. С., Соколов В. О., Морозова Н. В., 2014; Дж. Монтеро, Данилов А. Б., 2015; Oscar Alonso-Ezpeleta, Pablo-J. Martín, José López-López 2014), однак в інструкціях до цих лікарських засобів не засвідчено можливість їх застосування в якості нейропротекторів при даній патології. Відповідно до цього, досі не розроблено єдиних настанов затверджених МОЗ

України, щодо ведення пацієнтів із ЯКТУ НАН із залученням препаратів нейропротекторної спрямованості (Машковский М. Д., 2012; Евтушенко И. С., 2013; Дж. Монтеро, Данилов А. Б., 2015; Oscar Alonso-Ezpeleta, Pablo-J. Martín, José López-López 2014).

Таким чином доцільність розробки та впровадження в практичну стоматологію нейропротекторної терапії, яка має за мету підвищити толерантність нервових волокон та нейронів, аксони яких формують їх склад, до дії пошкоджуючих чинників при комплексному лікуванні хворих з ЯКТУ НАН, поряд із хірургічною тактикою, є мотивом до обґрунтування доцільності проведення експериментальних та клінічних досліджень із вивчення їх ефективності при ЯКТУ НАН та впровадження у практику роботи лікаря-стоматолога.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М. І. Пирогова “Особливості перебігу, лікувально-діагностична тактика та профілактика захворювань твердих тканин зубів, пародонту і слизової порожнини рота при дії місцевих та загальних факторів” (номер реєстрації 0113U006438), де дисертант є співвиконавцем тематики.

Метою дослідження є підвищення ефективності лікувальних заходів у пацієнтів в гострий період ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами за рахунок експериментально-клінічного обґрунтування нових додаткових методів діагностики на основі дослідження активності маркерів пошкодження нервового волокна (NSE та титр білка S100) та комплексної терапії з використанням нейропротекторів.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клінічні особливості перебігу ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва у пацієнтів залежно від складу пломбувального матеріалу.

2. Обґрунтувати та розробити експериментальну модель ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами.

3. Удосконалити діагностику ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами.

4. Провести порівняльний аналіз ефективності нейропротекторів різного механізму дії при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва в експерименті, та впровадити найактивніший препарат в клінічну практику лікаря-стоматолога.

5. Розробити комплекс додаткових діагностичних та лікувальних заходів з покращення надання допомоги пацієнтам з ятрогенним компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами в гострий період.

Об'єкт дослідження - ураження нижнього альвеолярного нерва.

Предмет дослідження - пломбувальні матеріали; NSE, титр білка S100; нейропротектори на основі (амантадин гідрохлорид, церебралізін, тіоктова

кислота, цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі).

Методи дослідження - загальноклінічні (збір скарг, даних анамнезу, обстеження) – для визначення стану пацієнтів, оцінки об'єктивних проявів, а також особливостей перебігу ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва; лабораторні - з метою виявлення можливих відхилень від норми показників; рентгенологічні – для вивчення змін в періапікальних тканинах, електроодонтометрія – для визначення збудливості пульпи сусідніх вітальних зубів; фармакологічні – для вивчення дії лікарських речовин; імуноферментний метод – для визначення маркерів активності пошкодження нервового волокна (NSE та титр білка S100); протоково-цитометричний метод – для визначення стану ядерної ДНК; лазер-доплерографічний метод – для визначення циркуляції крові в судинах в зоні ураження; статистичний аналіз (параметричні, непараметричні методи, кореляційний аналіз) - для визначення достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Доповнені наукові дані про можливість використання нейромаркерів (активність NSE та рівень білка S 100) для оцінки нейротоксичної дії на систему НАН/трійчастий вузол плембувальними матеріалами.

Здійснено оцінку ефективності препарату на основі амантадину гідрохлорид за новим призначенням, а саме як нейропротекторного засобу, на власно створеній та апробованій експериментальній моделі ЯКТУ НАН зі застосуванням специфічних чутливих сироваткових маркерів.

Розширено наукові знання про багатовекторні властивості амантадину гідрохлорид та окреслені механізми захисної дії в системі НАН/трійчастий вузол, при його ЯКТУ, з'ясовано нові фармакодинамічні аспекти, які реалізуються в цих умовах.

Вперше на моделі ЯКТУ НАН виявлено критичні строки максимальної нейродеструкції в системі НАН/трійчастий вузол (14 та 30 доба патології).

Поглиблено знання про внутрішньоклітинні метаболітотропні ефекти препарати на основі амантадину гідрохлорид: з'ясовано, що курсова терапія амантадину гідрохлорид вірогідно покращувала мікроциркуляцію периневральних судин та сприяв зменшенню в гомогенатах трійчастого вузла кількості клітин ДНК яких знаходиться в фазі Sub GOG1 та фазі S-циклу. Виявлено, що вірогідно кращий (за нейромаркерами) ефект відмічався при поєднанні хірургічної декомпресії, прийомом нестероїдного протизапального засобу та призначенням в якості нейропротектора на основі амантадину гідрохлорид.

Практичне значення одержаних результатів. Результати експериментально-клінічного дослідження засвідчили доцільність використання препарату на основі амантадину гідрохлорид для комплексної терапії хворих із ЯКТУ НАН. Нові встановлені механізми протекторної дії препарату на основі амантадину гідрохлорид на систему НАН/трійчастий вузол, які окрім блокування явища глутаматної ексайтотоксичності, нейроцитопротективної, антиапоптоїчної дії, ґрунтуються як на функціональних (вплив на периневральну мікрогемодинаміку), так і на внутрішньоклітинних метаболітотропних ефектах препарату (зменшення клітин які знаходяться в фазі SubGOG1 та фазі S-циклу),

дають змогу рекомендувати препарат до його застосування впродовж усього періоду терапії ЯКТУ НАН, не тільки на початку, а й на 14 та 30 добу патології в терапевтичних дозах. Співставлення нових фармакодинамічних характеристик нейропротекторної дії препарату на основі амантадину гідрохлорид з патогенезом ішемічно-гіпоксичного ураження НАН при його ЯКТУ, є підґрунтям для подальшої, більш глибокої цілеспрямованої клінічної оцінки препарату за цим напрямком. Отримані результати значно розширюють уявлення про місце і роль нейропротекторів в терапевтичній стоматології. Наукову новизну підтверджено двома патентами України на корисну модель (Патент №30029 від 11. 02. 2008 та Патент №125481 від 10. 05. 2018). Результати впроваджено у науково–педагогічний процес кафедр ВНМУ ім. М. І. Пирогова, Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м.Полтава), стоматологічне відділення МКП Вінницький МСЦ (м. Вінниця).

Особистий внесок здобувача. Наукові положення та результати, що виносяться до захисту, отримані дисертантом особисто. Дисертант самостійно провів патентно-інформаційний пошук, проаналізував наукові літературні джерела за темою дисертації. Разом із науковим керівником визначив мету та завдання, розробив та випробував модель ЯКТУ НАН у кролів та окреслив коло критеріїв і маркерів з визначення такого стану. Опанував методики біохімічних, функціональних та протоково-цитотометричних досліджень, самостійно виконав експериментальну і клінічну частину роботи, провів їх аналіз та узагальнення та сформулював висновки.

У роботах, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок: результати власних експериментальних та клінічних досліджень, участь в аналізі та узагальненні отриманих даних, підготовка статей до друку. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційного дослідження оприлюднені на міжкафедральному семінарі профільних кафедр ВНМУ ім. М. І. Пирогова, доповідалися на 4-му Національному українському стоматологічному конгресі (Київ, 20-21 жовтня 2017), XV Міжнародній студентській науковій конференції «Перший крок в науку» (Вінниця, 18-20 квітня 2018); доповідь на конференції головних лікарів стоматологічних поліклінік, зав. стоматологічних відділень, лікарів стоматологічного профілю (м. Вінниця, 25 квітня 2019); Всеукраїнська науково-практична конференція присвячена пам'яті Л. М. Мунтяна (Вінниця, 10-11 травня 2019); Міжнародна науково-практична конференція (Люблін, Республіка Польща, 10–11 травня 2019); Науково-практична конференція з міжнародною участю. Тернопільський стоматологічний саміт (Тернопіль, 23-24 травня 2019); VIII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2016); науково - практичній конференції з міжнародною участю «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016); науково - практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання медичної теорії та практики» (Дніпро, 2016); науково – практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках» (Київ, 2016); Всеукраїнській науково-практичній

конференції з міжнародною участю пам'яті професора В. В. Дунаєва «Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології» (Запоріжжя, 2016); IX Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини» (Вінниця, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 24 наукових робіт, серед яких: 9 статей у наукових фахових виданнях, з них 1 – в одноосібному авторстві, 4 статті у виданнях, що включені до наукометричних баз даних Index Copernicus, 13 публікацій у матеріалах з'їздів, конгресів, конференцій, в т. ч. 2 у збірках міжнародних конференцій, а також 2 патенти на корисну модель.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 147 сторінках комп'ютерного тексту (117 основного тексту), ілюстрована 15 рисунками та 11 таблицями і складається із вступу, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що нараховує 217 джерел, з яких 160 – кирилицею та 57 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. В проведеному експериментально – клінічному дослідженні використано 154 піддослідних тварин (кролі породи Шиншила) та брали участь 40 пацієнтів з ЯКТУ НАН пломбувальними матеріалами. Експериментальне дослідження проводили в три етапи, що включали в себе: вивчення змін активності титрів нейромаркерів (NSE та білка S 100) в залежності від типу пломбувального матеріалу починаючи з першої доби до 30 доби дослідження; вивчення впливу різних груп нейропротекторів на зміни титрів нейромаркерів в сироватці крові з послідуочим виявленням препарату-лідера та дослідження змін мікроциркуляції крові в судинах нижньоальвеолярного нерва за допомогою лазер-доплерографічного методу з послідуочим більш ґрунтовним вивченням клітинних змін, які виникають в трійчастому вузлі з застосуванням нейропротекторної терапії та без.

Для оцінки ефективності запропонованого лікування ЯКТУ НАН в клініці, пацієнти були розподілені на дві основні групи в залежності від дії пломбувального матеріалу: група «А» - ЯКТУ НАН пастою на основі резорцин-формаліну та група «Б» - де етіологічний чинник, паста на основі епоксидної смоли. В кожній групі були сформовані підгрупи в залежності від обраної тактики лікування: I – контрольна група; до II підгрупи - віднесені пацієнти, яким проводили протокольну терапію; до складу III підгрупи увійшли хворі з ЯКТУ НАН, яким на тлі протокової терапії залучали хірургічне втручання (видалення пломбувального матеріалу із нижньощелепного каналу); IV підгрупа складалася із хворих, яким проводили лікування з включенням до протокової терапії нейропротектора на основі амантадину гідрохлорид; V підгрупу пацієнтів становили особи, яким проводили комплексне лікування, а саме, хірургічне та медикаментозне з залученням нейропротекторної терапії.

Для вирішення поставлених задач, нами була розроблена модель компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами.

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримані методичні рекомендації Державного експертного центру МОЗ України і вимоги біоетики згідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Ляпунов Н. А. с соавт., 1999; DeSimone F., Serratos J., 2005). Дотримуючись Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006), травматичні маніпуляції виконували в умовах внутрішньовенного (в/в) пропофолового (40 мг/кг, «Fresenius Kabi», Австрія) наркозу. Дотримання морально-етичних норм при дослідженні засвідчила Комісія з біоетики ВНМУ (протокол № 12 від 10.12.2015р. та протокол № 7 від 04.10.2018 р.).

Попередньо наркотизованим кролям відтворювали власне розроблену модель ЯКТУ НАН (патент України № 30029, № u200710480; заявл. 21. 09. 2007; опубл. 11. 02. 2008. - 4 с.). Передбачалося введення пломбувального матеріалу екстраоральним шляхом в періапикальні тканини з подальшим вивченням змін в сироватці крові нейромаркерної активності. Виконували трепанаційний отвір в ділянці проекції верхівки кореня моляра, виділяли зубний мішечок і між ними вводили пломбувальний матеріал, закриваючи трепанаційний отвір кістковою пластинкою, зашивали рану кетгутовими лігатурами, накладали асептичну пов'язку (рис.1; 2; 3; 4).



Рис. 1. Пошаровий розтин тканин оголенням тіла нижньої щелепи.



Рис. 2. Створення трепанаційного з отвору для доступу до верхівки кореня зуба.



Рис. 3. Введення пломбувального матеріалу (препарату) між верхівкою та зубним мішечком.



Рис. 4. Закриття отвору кортикальною пластинкою кореня зуба.

Біохімічна оцінка нейромаркерів в сироватці крові визначалася на 12 годину, 7, 14, 30 добу дослідження.

Спосіб лікування ятрогенного компресійно - токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва.

Нами створена модель (Патент України № 125481, від 10. 05. 2018), яка може бути використана для вивчення відновно – лікувальних процесів при ЯКТУ НАН та схожих за патогенезом розвитку захворювань нервів щелепно-лицьової ділянки. Під внутрішньовенним наркозом кролям відтворювали модель ЯКТУ НАН шляхом інтраопераційного введення через трепанаційний отвір, який виконували зі збереженням цілісності окістя, в ділянці нижньощелепного каналу, пломбувального матеріалу. Через годину після моделювання патології здійснювали перше введення досліджуваних препаратів з інтервалом 12 год. упродовж 30 діб експерименту на основі: амантадину гідрохлорид - 10 мг/кг, церебrolізину - 2 мл/кг, тіоктової кислоти - 30 ОД/кг (1,2 мл/кг) та цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі - 1 мл/кг (31,5 мг/кг). Діюча речовина - амантадин гідрохлорид у вигляді водної суспензії вводилась внутрішньошлунково, решту препаратів внутрішньовенно через катетер у крайову вену вуха. Забір крові проводили в терміни 7 діб, 14 днів, 30 днів.

Цитометричні методи дослідження включали визначення вмісту ДНК в ядрах клітинних структур Гасерового вузла, шляхом протоково - цитометричного аналізу на багатофункціональному науково - дослідному однойменному цитометрі “Partec PAS” (Partec, Німеччина). Суспензії ядер отримували за допомогою наборів для дослідження ядерної ДНК, відповідно, CyStain DNA Step 1 (Partec, Німеччина), до складу яких входить діамідинофеніліндол (DAPI). У процесі виготовлення нуклеарних суспензій використовувались одноразові фільтри CellTrics 50 мкм (Partec, Німеччина). Для флуоресцентного збудження DAPI застосовували ультрафіолет. Якість промаркованих ядерних суспензій констатували із залученням флуоресцентного мікроскопу ЛЮОМAM P-8 (ЛОМО, СРСР) (ультрафіолетове збудження), цифрової камери TSView (TUCSEN, Китай), що має роздільну здатність матриці 8 Мп. Із кожного зразка нуклеарної суспензії аналізували 20 тис. об’єктів, що містять ДНК. Аналіз ДНК - гістограм виконували засобами програмного забезпечення проточного цитометру FloMax (Partec, Німеччина). Протоково - цитометричний аналіз з визначення відсоткового клітинного співвідношення і різних фаз клітинного циклу у суспензіях із трійчастого вузла кролів проводилося на базі Науково-дослідного центру ВНМУ ім. М. І. Пирогова при консультативній допомозі к.мед.н., ст. н. с. Черешнюка І. Л.

Функціональні методи дослідження ґрунтувалися на оцінці змін коефіцієнту мікроциркуляції (гемодинамічних параметрів мікроциркуляції) з поверхні нижньощелепного нерва на тлі застосування досліджуваних препаратів в умовах даної патології за допомогою лазерного доплерівського флоуметричного модуля ВІОРАС (США). Лазер-доплерографічне дослідження показників мікроциркуляції на поверхні НАН у кролів виконано на базі Навчально-науково-дослідної лабораторії з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук «Фармадар» за активної участі д.мед.н., професора Ходаківського О. А.

Імуноферментне дослідження крові для визначення титрів NSE та білка

S100 верифікували методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням набору ELISA KIT (DAI, США) на приладі фірми “Hipson” (Чехія). Фрагменти біохімічних досліджень виконано за участю д.мед.н., професора кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М. І. Пирогова Мельника А. В.

Електроодонтометричне дослідження інтактних зубів проводилось за допомогою багатофункціонального стоматологічного апарату “ EndoEst 3D” (виробник-Росія). Електричні та експлуатаційні характеристики апарату затверджені вимогам європейських стандартів EN61326, EN60601-1-1-2.

Рентгенологічне дослідження проводили на апараті «Planmeca Proscan» (Фінляндія), за стандартною методикою з розподілом візуалізованих структур за величиною зображення в пропорції від 1:1,2 до 1:1,75. Всього проведено 65 досліджень.

Обробку отриманих результатів дослідження проводили за традиційними статистичними методами з вираховуванням відносних величин, середньої арифметичної, помилки репрезентативності та середнього квадратичного відхилення. Визначали параметричний t-критерій Стьюдента в разі нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний критерій W Уайта – за його відсутності, відмінності між вибірками вважали статистично значущими при $p < 0,05$, парний критерій Т Вілкоксона – для визначення значущих змін у динаміці всередині групи, кутове перетворення Фішера – при обліку результатів в альтернативній формі. Результати обробляли за допомогою статистичної програми StatPlus 2009.

Результати власних досліджень та їх обговорення

Проведені експериментальні дослідження дозволили визначити певні лабораторні та морфо-функціональні співвідношення змін в системі НАН/трійчастий вузол. В ході першої серії досліджень, були встановлені критичні періоди ураження нерва: 14 доба групи «А» характеризувалась максимальною екскалацією NSE ($15,213 \pm 0,263$ нг/мл) та початок росту показників білка S100 ($11,930 \pm 0,300$ нг/мл); в групі «Б» NSE ($10,460 \pm 0,154$ нг/мл) та білка S100 ($8,88 \pm 0,215$ нг/мл). Показники титрів білка S100 продовжували наростати: $16,571 \pm 0,169$ нг/мл (група «А») та $11,860 \pm 0,324$ нг/мл (група «Б»). При проведенні нейропротекторної терапії в обох групах піддослідних тварин показники нейромаркерів на 30 добу значно знизились: NSE в групі «А» з $15,213 \pm 0,263$ нг/мл до $2,894 \pm 0,095$ нг/мл; в групі «Б» з $10,460 \pm 0,154$ нг/мл до $2,963 \pm 0,057$ нг/мл; білок S100 в групі «А» з $16,571 \pm 0,169$ нг/мл до $8,981 \pm 0,134$ нг/мл; в групі «Б» з $11,860 \pm 0,324$ нг/мл до $6,956 \pm 0,156$ нг/мл.

При порівняльній оцінці впливу нейропротекторної терапії препаратом на основі амантадину гідрохлорид та відсутньою терапією ЯКТУ НАН, слід відмітити, що перша значно покращує відновлення мікроциркуляції в системі судин НАН (табл. 1).

На підтвердження всіх вищеперерахованих досліджень, заключаючим експериментальним вивченням було дослідження змін у трійчастому вузлі на 30 добу експериментів.

Про наявні апоптотичні зміни у досліджуваній суспензії клітин трійчастого нерва свідчила поява ядерної ДНК із вмістом генетичного матеріалу меншого ніж

2п. На отриманих ДНК-гістограмах суспензії з клітин Гассероного вузла кролів нарастив період Sub-G0G1, що свідчило про апоптоз. Дія пломбувальних сумішей супроводжувалась достеменним зростанням відсотка клітин, ДНК яких перебуває в періоді Sub-G0G1, що дає підґрунтя стверджувати про необоротність апоптотичних змін, у т.ч. нейронів Гассероного вузла. Якщо в групі «А» рівень апоптозу збільшився відносно аналогічного показника здорової групи кролів в середньому у 13,94 рази, то в групі «Б» досліджуваний маркер зріс дещо менше, в середньому у 9,77 рази ($p<0,05$) (табл. 2)

Таблиця 1 - Порівняльний аналіз груп тварин за лазер-доплерографічним коефіцієнтом мікроциркуляції з поверхні нижнього альвеолярного нерва на 30-ту добу його ятрогенного компресійно-токсичного ураження ($M\pm m$, $n=7$)

Доба дослідження	Групи тварин				
	Здорова група (контрольна група тварин)	ЯКТУ НАН без лікування		ЯКТУ НАН з лікуванням препаратом на основі амантадину гідрохлорид	
		Група «А» (Р-Ф)	Група «Б» (ЕС)	Група «А» (Р-Ф)	Група «Б» (ЕС)
Початковий рівень значень (перша доба)	12889,6±141,3	12461,8±66,39	12227,0±69,13	12589,6±67,23*#	12814,4±64,96
30-та доба ЯКТУ НАН	12645,6±72,33	1409,0±32,37	6509,2±47,41*	7886±45,73*#	10254,6±38,25*#

Примітки:

1. * – $p<0,05$ відносно здорової (контрольної) групи тварин;
2. # – $p<0,05$ відносно групи тварин без лікування.

Таблиця 2 - Вплив амантадину гідрохлориду на кількість клітин Гасероного вузла кролів в періоді Sub-G0G1 при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва при диференційованому пломбуванні матеріалами на основі резорцин-формаліну та епоксидної смоли ($M\pm m$, $n=7$)

Дослідні групи	Кількість апоптотичних клітин на 30-ту добу експерименту (%)	
	Група «А» (Р-Ф)	Група «Б» (ЕС)
Здорова група тварин (контрольна група)	0,782±0,05	0,780±0,05
Початковий рівень значень	10,904±0,27*#	7,622±0,266*#
30 доба	0,766±0,03	0,765±0,01

Примітки:

1. * – $p<0,05$ відносно здорової (контрольної) групи тварин;
2. # – $p<0,05$ початкового рівня;
3. ° – $p<0,05$ відносно показників у тваринна групи «А»;
4. © – $p<0,05$ відносно показників у тваринна групи «Б».

За процеси проліферації відповідала фаза S клітинного циклу, яка зростала під час лікування препаратом на основі амантадину гідрохлорид у групі «А» у 3,08 рази, а в групі «Б» - 2,37 рази (табл. 3).

Проведений ряд експериментальних досліджень довів раціональність залучення до лікування препаратів на основі амантадину гідрохлорид в експериментальних умовах компресійно-токсичного ураження нерва і клітин нервового вузла дозою 10 мг/кг в/ш що проявило нейроцитопротективну дію на клітинні елементи Гассерового вузла.

Таблиця 3 - Вплив амантадину гідрохлориду на кількість клітин Гассерового вузла кролів в синтетичному періоді (фаза S-циклу) при ЯКТУ НАН при диференційованому пломбуванні матеріалами на основі резорцин-формаліну та епоксидної смоли

Дослідні групи	Кількість апоптотичних клітин на 30-ту добу експерименту (%)	
	Група «А» (Р-Ф)	Група «Б» (ЕС)
Здорова група тварини (контрольна група)	0,178±0,01	0,167±0,02
Початковий рівень	0,55±0,018*	0,396±0,025*
30 доба	0,19±0,008	0,186±0,06

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно здорової (контрольної) групи тварин.

В ході клінічного обстеження пацієнтів з ЯКТУ НАН пломбувальними матеріалами (40 осіб, 25 – 60 років), визначені наступні клінічні прояви: у пацієнтів групи «А» в 63% (13 чоловік) випадків відмічали різку пульсуючу, ірадіюючу біль в вухо та скроню, що супроводжувалось явищами парестезії шкіри щоки, підборіддя, губи та ясен у зоні ураження. Серед 30% пацієнтів (6 чоловік) – прояви больових відчуттів були менш інтенсивними, проте з вираженими явищами парестезії шкіри та слизових оболонок. І тільки в однієї людини (5%) – відмічалась різка біль при накушуванні на причинний зуб та дотик до щоки ураженої ділянки.

В групі «Б» у більшості пацієнтів 50% (10 осіб) – відмічалась гіпостезія шкіри щоки та нижньої губи з присутнім ниючим болем. 6 пацієнтів (30%) – відмічали виражені симптоми нейропатії n. alveolaris inferior, гіпостезією в ділянці щоки та кута рота, ясен на половині ушкодження НАН та вираженої тупої, тянучої, ірадіюючої болі лише по тілу нижньої щелепи. 10% пацієнтів скаржились лише на оніміння щоки та нижньої губи, та у 2 пацієнтів (10%) – був присутній різкий біль при накушуванні на лікований зуб.

Результати досліджень динаміки активності нейрон-специфічної енолази та титрів білка S100 у сироватці крові хворих на ЯКТУ НАН за різної лікувальної тактики показали, що у осіб контрольної (І групи) нейромаркерна активність в крові NSE не перевищувала 0,422±0,012 нг/мл на початку та 0,428±0,008 нг/мл ($p > 0,05$) в кінці спостереження - 30-та доба, а білка S100 - 0,496±0,019 нг/мл на початку та 0,514±0,010 нг/мл в кінці спостереження.

Натомість в другій підгрупі спостережень, активність у сироватці крові NSE

при пломбуванні Р-Ф пастою (група «А») або ЕС (група «Б») становила $25,524 \pm 0,549$ нг/мл та $27,068 \pm 0,351$ нг/мл ($p < 0,05$), а титр білка S100 коливався в межах $18,430 \pm 0,284$ нг/мл та $18,492 \pm 0,280$ нг/мл ($p < 0,05$), відповідно.

Призначення протокольної медикаментозної терапії на 7-му добу спостереження, супроводжувалось зниженням відносно середніх вихідних значень активності NSE у групі «А»-II в середньому в 1,75 рази порівняно з вихідними значеннями ($14,588 \pm 0,213$ нг/мл проти $25,524 \pm 0,549$ нг/мл; $p < 0,001$), а групі «Б»-II у 2,30 рази - ($11,730 \pm 0,105$ нг/мл проти $27,068 \pm 0,351$ нг/мл; $p < 0,001$), відповідно. На 14 добу медикаментозної терапії другої підгрупи спостережень, показники NSE та титру білка S100 також знижувались порівняно з вихідними даними. NSE при патології резорцин-формаліновою пастою – у 1,61 рази ($15,836 \pm 0,167$ нг/мл проти $25,524 \pm 0,549$ нг/мл; $p < 0,001$), а титр білка S100 знизився з $18,430 \pm 0,284$ нг/мл до $15,502 \pm 0,150$ нг/мл; $p < 0,001$, епоксидною смолою – NSE з $27,068 \pm 0,351$ нг/мл до $13,026 \pm 0,085$ нг/мл та білок S100 з $18,492 \pm 0,280$ нг/мл до $13,772 \pm 0,042$ нг/мл; $p < 0,001$. Після лікування на 30 добу рівні NSE знижувався відносно вихідних значень та становив: група «А» - $10,910 \pm 0,161$ нг/мл; $p < 0,001$, група «Б» - $8,542 \pm 0,085$ нг/мл; $p < 0,001$, титр білка S100 - при патології резорцин-формаліновою пастою (група «А») - $10,762 \pm 0,226$ нг/мл; $p < 0,001$, епоксидною смолою (група «Б») - $8,206 \pm 0,127$ нг/мл; $p < 0,001$.

Лікування пацієнтів третьої підгрупи, яким проводилась медикаментозна терапія, аналогічна другій підгрупі та виконувалось хірургічне втручання з видаленням пломбувального матеріалу з нижньощелепного каналу з метою декомпресії нерва, показники активності NSE при пломбуванні резорцин-формаліновою пастою на 7 добу лікування становила $6,084 \pm 0,105$ нг/мл та значно (в 2,4 рази; $p < 0,001$) знижувалися порівняно з таким же періодом спостережень у хворих, яким оперативно втручання не проводилося $14,588 \pm 0,213$ нг/мл. При попаданні у НАН епоксидної смоли, значення активності NSE порівняно з вихідними даними ($27,418 \pm 0,334$ нг/мл) знижувалися у 5,4 разів ($p < 0,001$), що свідчило про ефективність саме хірургічного втручання на ранніх стадіях ЯКТУ НАН, доповненого призначенням медикаментозної терапії як у пацієнтів II підгрупи спостережень.

В той же час значення показників титру білка S100 знижувались у 2,2 рази з $18,942 \pm 0,240$ нг/мл до $8,754 \pm 0,062$ нг/мл ($p < 0,001$) при виведенні резорцин-формалінової пасти, а пломбувального матеріалу на основі епоксидної смоли в 2,4 рази - з $19,066 \pm 0,258$ нг/мл до $7,942 \pm 0,110$ нг/мл ($p < 0,001$). В даній групі пацієнтів на 14 добу відмічалось зменшення показників, як NSE так і титру білка S100 при ЯКТУ НАН резорцин - формаліновою пастою (NSE - з $24,908 \pm 0,437$ нг/мл до $9,726 \pm 0,137$ нг/мл; білок S100- з $18,942 \pm 0,240$ нг/мл до $12,350 \pm 0,163$ нг/мл); $p < 0,001$, так і при використанні епоксидної смоли (NSE - з $27,418 \pm 0,334$ нг/мл до $8,338 \pm 0,111$ нг/мл, білок S100 - з $19,066 \pm 0,258$ нг/мл до $10,528 \pm 0,121$ нг/мл), $p < 0,001$. 30-та доба характеризувалась також зниженням активності рівнів NSE та титрів білка S100. Так, рівні NSE при ЯКТУ НАН пломбувальним матеріалом на основі резорцин-формаліну становив $4,442 \pm 0,069$ нг/мл та був у 2,2 разів нижчим у порівнянні з 14 добою лікування ($p < 0,001$). При виведенні в нижньощелепний канал епоксидної смоли, рівні NSE становили $2,794 \pm 0,050$ нг/мл і знижувалися у 3 рази

($p < 0,001$) порівняно з 14 добою та у 10 разів ($p < 0,001$) порівняно з вихідними даними. Рівні титрів білка S100 при ЯКТУ НАН пломбувальним матеріалом на основі резорцин формаліну зменшився у 3 рази (до $6,31 \pm 0,105$ нг/мл; $p < 0,001$), епоксидної смоли у 3,4 рази ($5,660 \pm 0,072$ нг/мл; $p < 0,001$) порівняно з початковими показниками дослідження.

Четверта підгрупа пацієнтів з ЯКТУ НАН, яка додатково включала призначення препарату на основі амантадину гідрохлорид по 100 мг/добу, характеризувалась зниженням на 7 добу титрів активності NSE у порівнянні з медикаментозною терапією II підгрупи у 2 рази ($7,614 \pm 0,088$ нг/мл та $14,588 \pm 0,213$ нг/мл, $p < 0,001$; відповідно) на тлі резорцин-формалінової пасти, та у 2,1 рази ($5,508 \pm 0,096$ нг/мл та $11,730 \pm 0,105$ нг/мл, $p < 0,001$; відповідно) - епоксидної смоли, так і титрів білка S100 у 1,45 рази ($10,440 \pm 0,081$ нг/мл та $15,110 \pm 0,109$ нг/мл, $p < 0,001$; відповідно) на тлі резорцин-формалінової пасти, та у 1,7 рази ($7,288 \pm 0,0319$ нг/мл та $12,460 \pm 0,093$ нг/мл, $p < 0,001$; відповідно) - епоксидної смоли.

Через 14 днів лікування рівні зазначених титрів білків знижувались порівняно з терапією II підгрупи пацієнтів з ЯКТУ НАН пастами на основі резорцин-формаліну NSE та титр білка S100 у 1,54 разів та у 1,08 рази, відповідно, а на тлі епоксидної смоли їх показники зменшились у 1,7 рази та у 1,3 рази, відповідно, що свідчить про ефективність терапії з залученням препарату на основі амантадину гідрохлорид (табл. 4).

Через 30 днів призначеної терапії рівні NSE при ЯКТУ НАН резорцин-формаліновою пастою становили ($4,750 \pm 0,092$ нг/мл та $10,910 \pm 0,161$ нг/мл, відповідно) та були у 2,3 рази нижчими порівняно з терапією пацієнтів II підгрупи. Показники титру білка S100 у даний термін спостережень становили ($6,256 \pm 0,029$ нг/мл та $10,762 \pm 0,226$ нг/мл, відповідно) та були у 1,7 разів меншими в порівнянні з аналогічними показниками II підгрупи спостережень. ЯКТУ НАН епоксидною смолою («АН-Plus») характеризувалась зниженням NSE у 3,5 разів, а титрів білка S100 у 1,8 разів ($p < 0,001$).

Нами також проведена порівняльна оцінка (V підгрупа) рівнів NSE та титрів білка S100 при ЯКТУ НАН пломбувальними матеріалами на основі резорцин-формаліну та епоксидних смол при комплексному лікуванні (терапевтичне медикаментозне з залученням препарату на основі амантадину гідрохлорид та оперативного втручання) порівняно з терапією III підгрупи хворих. Слід зазначити, що рівні ендолази при застосуванні амантадину гідрохлорид були нижчими ($4,542 \pm 0,064$ нг/мл та $6,084 \pm 0,105$ нг/мл, відповідно при $p < 0,001$) у 1,3 разів, а титра білка S100 у 1,2 разів ($7,460 \pm 0,084$ нг/мл та $8,754 \pm 0,062$ нг/мл при $p < 0,001$), порівняно з рівнями NSE та титру білка S100 III підгрупи при ЯКТУ НАН резорцин-формаліновою пастою на 7 добу лікування, а при ЯКТУ НАН епоксидною смолою у 1,6 разів ($3,26 \pm 0,063$ нг/мл та $5,124 \pm 0,038$ нг/мл, відповідно при $p < 0,001$) та 1,5 разів ($5,40 \pm 0,091$ нг/мл та $7,942 \pm 0,110$ нг/мл при $p < 0,001$) відповідно. Зазначені показники знижувались як на 14 так і 30 добу спостережень і становили: активність титра NSE на тлі патології резорцин-формаліновою пастою у 1,3 рази ($7,58 \pm 0,116$ нг/мл та $9,726 \pm 0,137$ нг/мл на 14 добу) та у 2 рази ($2,29 \pm 0,104$ нг/мл та $4,442 \pm 0,069$ нг/мл на 30 добу), а титри білка S100 у 1,4 рази ($8,726 \pm 0,166$ нг/мл та $12,350 \pm 0,163$ нг/мл - 14

доба) та у 2,1рази (2,994±0,042 нг/мл та 6,31±0,105 нг/мл - 30 доба).

Таблиця 4 - Динаміка активності нейрон-специфічної енолазита тирів білка S100 у сироватці крові хворих на ЯКТУ НАН за різної лікувальної тактики упродовж 30-ти діб терапії, та здорових осіб (M±m; n=45)

Підгрупи	Строки (доба)	Рівень активності (нг/мл)			
		NSE		S100	
І-ша (контрольна група)	Вихідний стан	0,422±0,012		0,496±0,019	
	30 доба	0,428±0,008		0,514±0,010	
		Пломбувальний матеріал			
		Група «А» Р-Ф	Група «Б» ЕС	Група «А» Р-Ф	Група «Б» ЕС
II-га (ЯКТУ НАН + протокольна терапія)	Вихідний стан	25,524± 0,549*	27,068± 0,351*	18,430± 0,284*	18,492± 0,280*
	7	14,588± 0,213*	11,730± 0,105* [#]	15,110± 0,109*	12,460± 0,093*
	14	15,836± 0,167 [©] *	13,026± 0,085* ^{#©}	15,502± 0,150* [©]	13,772± 0,042* [©]
	30	10,910± 0,161* ^{©®}	8,542± 0,085* ^{#©®}	10,762± 0,226* ^{©®}	8,206± 0,127* ^{©®}
III-тя (ЯКТУ НАН + протокольне хірургічне та терапев-тичне лікування)	Вихідний стан	24,908± 0,437*	27,418± 0,334*	18,942± 0,240*	19,066± 0,258*
	7	6,084± 0,105* [#]	5,124± 0,038* [#]	8,754± 0,062* [#]	7,942± 0,110* [#]
	14	9,726± 0,137* ^{#©}	8,338± 0,111* ^{#©}	12,350± 0,163* ^{#©}	10,528± 0,121* ^{#©}
	30	4,442± 0,069* ^{#©®}	2,794± 0,050* ^{#©®}	6,31± 0,105* ^{#©®}	5,660± 0,072* ^{#©®}
IV-та (ЯКТУ НАН + протокольна терапія + амантадин гідрохлорид)	Вихідний стан	25,248± 0,653*	26,404± 0,432*	18,840± 0,133*	18,936± 0,125*
	7	7,614± 0,088* ^{#©}	5,508± 0,096* [#]	10,440± 0,081* ^{#©}	7,288± 0,0319* [#]
	14	10,302± 0,007* ^{#©}	7,652± 0,048* ^{#©}	14,302± 0,117* ^{#α©}	10,548± 0,042* ^{#©}
	30	4,750± 0,092* ^{©®}	2,420± 0,111* ^{©®}	6,256± 0,029* ^{©®}	4,470± 0,115* ^{©®}
V-та (ЯКТУ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування + амантадин гідрохлорид)	Вихідний стан	25,558± 0,440*	27,178± 0,540*	18,444± 0,261*	18,420± 0,298*
	7	4,542± 0,064* ^{#αβ}	3,26± 0,063* ^{#αβ}	7,460± 0,084* ^{#α}	5,40± 0,091* ^{#α}
	14	7,58± 0,116* ^{#αβ©}	5,392± 0,050* ^{#αβ©}	8,726± 0,166* ^{#αβ©}	7,306± 0,052* ^{#αβ©}
	30	2,290± 0,104* ^{#αβ®}	1,394± 0,032* ^{#αβ©®}	2,994± 0,042* ^{#αβ©®}	1,956± 0,054* ^{#αβ©®}

Примітки:

1. * – p<0,05 відносно I підгрупи хворих;
2. # – відносно II підгрупи хворих;
3. α – відносно III підгрупи хворих; β – відносно IV підгрупи хворих; © –

відносно 7 доби; ® – відносно 14 доби.

При ЯКТУ НАН в групі «Б» - V, на 14 та 30 добу захворювання, NSE зменшився у 1,5 рази ($5,392 \pm 0,050$ нг/мл та $8,338 \pm 0,111$ нг/мл) та у 2 рази ($1,394 \pm 0,032$ нг/мл та $2,794 \pm 0,050$ нг/мл), відповідно; зміни титрів білка S100- у 1,4 рази ($7,306 \pm 0,052$ нг/мл та $10,528 \pm 0,121$ нг/мл) та 3 рази ($1,956 \pm 0,054$ нг/мл та $5,660 \pm 0,072$ нг/мл), відповідно.

Отримані данні змін нейромаркерних показників знайшли своє підґрунтя на фоні вимірів ЕОД пульпи вітальних зубів в зоні ураження (табл.5)

Таблиця 5 - Динаміка показників ЕОД хворих на ЯКТУ НАН за різної лікувальної тактики упродовж 30-ти діб терапії ($M \pm m$; $n=45$)

Підгрупи	Показники ЕОД (мкА)			
I-ша (контрольна група)	$2,36 \pm 0,18$			
II-га (ЯКТУ НАН + протокольна терапія)	Доба спостережень	Пломбувальний матеріал		
		Група «А» Р- Ф	Критерій оцінки	Група «Б» ЕС
			Р	
	7	$49 \pm 0,7$	$<0,001$	$43,2 \pm 0,91$
	14	$52,2 \pm 0,86$	$<0,001$	$46,4 \pm 0,67$
III-тя (ЯКТУ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування)	30	$39,8 \pm 0,58$	$>0,05$	$38,0 \pm 0,83$
	Вихідний стан	$81,2 \pm 0,58$	$<0,001$	$69,6 \pm 0,51$
	7	$42,6 \pm 1,02$	$<0,01$	$38,2 \pm 0,37$
	14	$45 \pm 1,04$	$<0,001$	$33,6 \pm 0,81$
	30	$26,4 \pm 1,02$	$<0,001$	$18,4 \pm 0,4$
IV-та (ЯКТУ НАН + протокольна терапія + амантадин гідрохлорид)	Вихідний стан	$80,8 \pm 0,58$	$<0,001$	$69,2 \pm 0,58$
	7	$47,8 \pm 0,58$	$<0,01$	$40,8 \pm 0,68$
	14	$50,4 \pm 1,21$	$<0,001$	$38,6 \pm 0,74$
	30	$31,2 \pm 0,73$	$<0,001$	$24 \pm 0,44$
	Вихідний стан	$80,0 \pm 0,7$	$<0,001$	$69,6 \pm 0,51$
V-та (ЯКТУ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування + амантадин гідрохлорид)	7	$21,8 \pm 0,66$	$<0,01$	$18,2 \pm 0,58$
	14	$21 \pm 0,45$	$<0,05$	$15,6 \pm 1,68$
	30	$7,8 \pm 0,73$	$<0,05$	$5,4 \pm 0,51$
	Вихідний стан	$78,2 \pm 1,16$	$<0,001$	$68,8 \pm 1,07$

Так на 7 добу ці показники у II підгрупі спостережень, де не використовувався

препарат на основі амантадин гідрохлорид, ЕОД - $49 \pm 0,7$ мкА, в групі «А», а в групі «Б» - $43,2 \pm 0,91$ мкА ($p < 0,001$), відповідно. В той же час у випадку медикаментозної терапії з залученням препарату на основі амантадину гідрохлорид, IV-а підгрупа, визначалося покращення відновлення провідності, яка становила $47,8 \pm 0,58$ мкА при ЯКТУ НАН в групі «А» та $40,8 \pm 0,68$ мкА ($p < 0,01$) в групі «Б».

Аналіз ефективності лікування ЯКТУ НАН на 14 добу (пік нейромаркерної активності), відмічалось підвищення порогу електропровідності пульпи сусідніх зубів, як у II-ї підгрупи хворих так і у IV-ї підгрупі з переважанням більш позитивного результату в підгрупі пацієнтів де до консервативного лікування був включений препарат на основі амантадину гідрохлорид ($38,6 \pm 0,74$ мкА; $p < 0,001$) в групі «А» та $50,4 \pm 1,21$ мкА; $p < 0,001$ – група «Б». 30-ти денне лікування пацієнтів в обох підгрупах покращило електропровідність пульпи вітальних зубів у зоні патології відносно вихідних даних: у II-ї підгрупі «А» в 2 рази при ЯКТУ НАН (з $81,2 \pm 0,58$ мкА до $39,8 \pm 0,58$ мкА; $p < 0,001$), в групі «Б» у 1,8 рази (з $69,6 \pm 0,51$ мкА до $38 \pm 0,83$ мкА; $p < 0,001$). Серед хворих, де був залучений препарат адамантанового похідного, покращення було в 2,6 рази у пацієнтів групи «А» (з $80,0 \pm 0,7$ мкА до $31,2 \pm 0,73$ мкА; $p < 0,001$) та в 3 рази (з $69,6 \pm 0,51$ мкА до $24 \pm 0,44$ мкА; $p < 0,001$) групи «Б».

Таким чином, при порівнянні лікувальної ефективності II-ї та IV-ї підгрупи, можна зробити висновок, що введення до схеми медикаментозного лікування нейропротектора на основі амантадину гідрохлорид, як при пошкодженні НАН РФ так і ЕС викликає краще відновлення електропровідності пульпи вітальних сусідніх зубів.

При оцінці отриманих даних, порівнюючи III та V підгрупи пацієнтів, встановлено, що на 7-му добу лікування відносно вихідних значень, в III підгрупі групи «А» - показники ЕОД покращились у 1,9 рази (з $80,8 \pm 0,58$ мкА до $42,6 \pm 1,02$ мкА; $p < 0,001$), а в групі «Б» - у 1,8 рази (з $69,2 \pm 0,58$ мкА до $38,2 \pm 0,37$ мкА; $p < 0,001$). Ефективність комплексної терапії у V підгрупі пацієнтів, відмічалася вищою з використанням амантадину гідрохлориду, оскільки показники ЕОД в групі «А» знизилися у 3,6 разів (з $78,2 \pm 1,16$ мкА до $21,8 \pm 0,66$ мкА; $p < 0,001$) та у групі «Б» 3,8 рази (з $68,8 \pm 1,07$ мкА до $18,2 \pm 0,58$ мкА; $p < 0,001$). Проводячи паралелі даних на 14 добу обох цих підгруп, необхідно зазначити, що показники V підгрупи пацієнтів були кращими за показники пацієнтів III підгрупи спостережень при ЯКТУ НАН пастою на основі резорцин-формаліну, та при ураженні НАН епоксидним силером більш ніж у 2-а рази ($p < 0,001$). На 30 добу лікування ці показники підвищилися в 3,4 рази ($7,8 \pm 0,73$ мкА та $26,4 \pm 1,02$ мкА) відносно групи «А» пацієнтів, де не було призначення нейропротекторів із ЯКТУ НАН, та у 3,4 рази ($5,4 \pm 0,51$ мкА та $18,4 \pm 0,4$ мкА) в групі «Б».

Нами встановлено, що при показниках ЕОД в межах від $68,8 \pm 1,07$ мкА до $81,2 \pm 0,58$ мкА ЯКТУ НАН клінічна картина характеризувалася сильним больовим синдромом, повним онімінням нижньої губи, підборіддя та слизової оболонки ясен в обох групах пацієнтів. При ЕОД від $21,8 \pm 0,66$ мкА - $52,2 \pm 0,86$ мкА - клінічно поєднувався з гіпостезією в ділянці ясен та слизової нижньої губи та біллю при пальпації нижньої щелепи в ділянці підборіддя та виходу нерва (ментального

отвору).

Після проведених лікувальних заходів та покращенні показників майже до нормальних $5,4 \pm 0,51$ мкА - $7,8 \pm 0,73$ мкА, зі слів пацієнтів, клінічно, наставало покращення: часткове або повне відновлення температурної та тактильної чутливості у зоні ураження, відсутності сухості шкіри та болі при дотику до шкіри.

Отже, в результаті проведених лікувальних заходів виявлено достовірне покращення клінічних та лабораторних показників в обох групах пацієнтів, що може свідчити про необхідність одночасного комплексного лікування з поєднанням хірургічного видалення надлишкового матеріалу з НАН під відкриттям медикаментозної терапії з залученням нейропротектора на основі амантадину гідрохлорид дозою 100 мг 2 рази на день протягом усього періоду лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання в стоматології, яке полягає у покращенні ефективності діагностичних та лікувальних заходів у хворих з ятрогенним компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами за рахунок експериментально-клінічного обґрунтування діагностики за активністю титрів нейромаркерів (NSE, білок S100) та комплексної терапії з застосуванням нейропротекторів.

1. У пацієнтів з ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальним матеріалом на основі резорцин-формаліну в 65% випадків відмічається різкий пульсуючий, ірадіюючий біль в вухо та скроню з явищами парестезії шкіри щоки, підборіддя, губи та ясен у зоні ураження. Натомість, у хворих з ураженням нижньоальвеолярного нерва епоксидною смолою у 50% переважають явища гіпостезії шкіри щоки та нижньої губи з постійно присутнім ниючим болем ($p < 0,05$).

2. Модель ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва передбачає створення трепанаційного отвору в проекції верхівки кореня моляра та введення пломбувального матеріалу в нижньощелепний канал, з послідуєчим закриттям фенестрації кортикальною пластинкою кістки обумовлено простотою оперативного доступу, схожістю анатомічної будови і можливістю об'єктивної оцінки характеристики патологічних змін.

3. Додатковим діагностичним критерієм ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальним матеріалом може бути імуноферментне визначення у сироватці крові активності NSE та титру білка S100, оскільки максимальна ескалація активності NSE, відносно початкового рівня (14 доба експерименту), підвищується у 53,75 рази ($15,213 \pm 0,263$ нг/мл; $p < 0,05$) при використанні пломбувального матеріалу на основі резорцин-формаліну, та у 35,95 рази ($10,460 \pm 0,154$ нг/мл; $p < 0,05$) - епоксидного силера. 30 доба характеризується активацією нейроглії, на користь чого свідчить підвищення титрів білка S100 (на тлі матеріалу резорцин-формаліну у 30,18 рази ($16,571 \pm 0,169$ нг/мл; $p < 0,05$), на тлі епоксидного силера - у 26,3 рази ($11,860 \pm 0,324$ нг/мл; $p < 0,05$).

4. На тлі пломбувального матеріалу резорцин-формаліновою пастою, терапія

ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва (14 доба експерименту) препаратом на основі амантадину гідрохлорид створює більшу нейропротекторну дію ($NSE = 5,679 \pm 0,247$ нг/мл) порівняно з аналогічним ефектом, який реалізується на тлі застосування препаратів на основі: церебралізину ($NSE = 11,293 \pm 0,217$ нг/мл), цитидину-5-монофосфату динатрієвої солі ($NSE = 8,994 \pm 0,182$ нг/мл), тіоктової кислоти ($NSE = 12,351 \pm 0,165$ нг/мл) $p < 0,05$, та може бути рекомендованим для лікування пацієнтів з ятрогенним компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерва.

5. Додатковим діагностичним критерієм у пацієнтів з ятрогенним компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами може бути підвищення активності титрів нейромаркерів ($NSE > 0,422-0,428$ нг/мл та білка S100 $> 0,496-0,514$ нг/мл; $p < 0,05$). Для покращення та поновлення функції нижнього альвеолярного нерва при пошкодженні пломбувальними матеріалами, в комплексну протокольну терапію слід включати препарат з нейропротекторною дією (на основі амантадину гідрохлорид), який спричиняє максимально потужну деескалацію активності NSE (з $25,558 \pm 0,440$ нг/мл до $2,290 \pm 0,104$ нг/мл - $p < 0,001$, резорцин-формаліновою пастою; епоксидною смолою - з $27,418 \pm 0,334$ до $2,794 \pm 0,050$ нг/мл - $p < 0,001$) і титрів білка S100 (резорцин-формаліновою пастою з $18,444 \pm 0,261$ нг/мл до $2,994 \pm 0,042$ нг/мл - $p < 0,001$; пастою на основі епоксидної смоли: з $18,420 \pm 0,298$ нг/мл до $1,956 \pm 0,054$ нг/мл - $p < 0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Визначення рівнів показників NSE та білка S 100 слід використовувати для ранньої діагностики ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами та критерієм оцінки ефективності лікування цієї патології, де у нормі ці показники не перевищують $NSE = 0,422-0,428$ нг/мл та білок S 100 = $0,496-0,514$ нг/мл.

2. Комплексне лікування хворих з ЯКТУ НАН пломбувальними матеріалами повинно бути проведено у ранні терміни (до 14 доби) для попередження розвитку незворотних процесів в нерві та трійчастому вузлі.

3. Протягом усього періоду комплексного лікування гострого ятрогенного компресійно - токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами, доцільно залучати нейропротектор (препарат на основі амантадину гідрохлорид) у терапевтичних дозах (100 мг 2 рази на день. Препарат приймати внутрішньо згідно інструкції).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Погоріла А. В. Вплив амантадину гідрохлориду на активність нейродеструктивних процесів у нижньому альвеолярному нерві при його експериментальному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні на тлі алаканового цукрового діабету/ А. В. Погоріла // Вісник морфології. - 2016. - №2 (Т. 22). - С. 264-268. *(Дисертант зібрала матеріали, провела статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення).*

2. Погоріла А. В. Вплив амантадину гідрохлориду на інтенсифікацію

проліферативних процесів у нижньому альвеолярному нерві при його експериментальному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні за зміною титрів нейромаркера білка S100/ А. В. Погоріла, М. М. Шінкарук-Диковицька, О. А. Ходаківський// Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2016.- №2 (Т.20). - С. 363-366. *(Здобувачем зібрано матеріал, проведено статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення).*

3. Погоріла А. В. Скринінг наявності та оцінка величини нейропротекторного ефекту серед деяких препаратів з антиоксидантною дією або моделювальною активністю на формування глутаматної ексайтотоксичності при модельному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва у кролів / А. В. Погоріла, М. М. Шінкарук-Диковицька, О. А. Ходаківський// Світ медицини та біології. 2016. № 4(58). С. 119-123. *(Видання включено до бази Web of Science. Здобувачем створена ідея роботи, зібраний матеріал, проведена статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення).*

4. Погоріла А. В. Ізоферментне визначення активності нейрон-специфічної енолази та титру білка S-100 нижньому альвеолярному нерві при моделюванні його компресійно-токсичного ураження./ А. В. Погоріла, М. М. Шінкарук-Диковицька, О. А. Ходаківський// Буковинський медичний вісник. 2017. №1(81). Т. 21. С. 111-117. *(Здобувачем здійснені експериментальні дослідження (забір та обробка матеріалу), статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*

5. Погоріла А. В. Вплив амантадину гідрохлорид на активність апоптотичних та проліферативних процесів у нижньому альвеолярному нерві кролів із його ятрогенним компресійно – токсичним ураженням при диференційованому пломбуванні матеріалами “Foredent” та “АН-Plus”/ А. В. Погоріла, М. М. Шінкарук-Диковицька, О. А. Ходаківський, І. Л. Черешнюк// Biomedical and Biosocial Anthropology. 2017. №29. С. 100-104. *(Здобувачем здійснені експериментальні дослідження (забір та обробка матеріалу), статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання тексту статті).*

6. Погоріла А. В. Динаміка активності нейрон-специфічної енолази та титрів білка S100 у сироватці крові хворих на ятрогенно-компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерву за різної лікувальної тактики./ А. В. Погоріла, О. А. Ходаківський, М. М. Шінкарук-Диковицька// Вісник вінницького національного медичного університету. 2018. №1 (Т. 22). С. 112-119. *(Дисертантом проведено забір експериментального матеріалу, проведення експерименту, обробка отриманих даних, написання тексту статті).*

7. Погоріла А. В., Шінкарук-Диковицька М. М. Обґрунтування використання нейромаркерів (NSE, білок S 100), як діагностичних маркерів пошкодження нижнього альвеолярного нерва в експерименті// INTERMEDICAL JOURNAL. 2018. II (12). С. 71-76. *(Здобувачем здійснені експериментальні дослідження, обробка отриманих даних, написання тексту статті).*

8. Шінкарук-Диковицька М. М., Погоріла А. В., Ковальчук Л. О. Зміна показників електроодонтодіагностики в пацієнтів при різній лікувальній тактиці при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва // Сучасна стоматологія. 2019 (1). С. 10-15. *(Здобувачем здійснені клінічні*

дослідження (забір та обробка матеріалу), статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, написання статті).

9. Погоріла А. В., Шінкарук-Диковицька М. М., Мунтян О. В. Клініко-експериментальне обґрунтування доцільності використання нейропротекторної терапії при лікуванні ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами // Сучасна стоматологія. 2019 (2). С. 14-17. *(Дисертантом проведений набір клінічного матеріалу та виконано статистичну обробку даних, проведений їх аналіз та узагальнення, написання статті).*

10. Погоріла А. В. Скринінг наявності та оцінка величини нейропротекторної активності Церебралізіну, Берлітіону та Нуклео Ц.М.Ф. форте при модельному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва за маркерами нейроцитодеструкції / А. В. Погоріла, О. А. Ходаківський// VIII Нац. з'їзд фармацевтів України: мат. наук. - практ. конф. з між нар. участю (м. Харків, 2016р.), Харків, 2016 р. С. 93-94. *(Здобувач провела літературний пошук, проаналізувала отриманий матеріал, зробила узагальнення, написання тексту тезесів).*

11. Погоріла А. В. Вплив амантадину гідрохлориду на інтенсифікацію апоптичних та проліферативних змін у клітинах при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва/ А. В. Погоріла, О. А. Ходаківський, М. М. Шінкарук-Диковицька, І. Л. Черешнюк// Організація наукових медичних досліджень “Salutem” «Актуальні питання медичної теорії та практики»: мат. наук. - практ. конф. з між нар. участю (м. Дніпро, 2016 р.), Дніпро, 2016 р. С. 33 – 36. *(Здобувачем зібраний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз та узагальнення, написання тезисів).*

12. Погоріла А. В. Аналіз зміни активності маркера нейродеструкції нейрон-специфічної енолази при експериментальному ятрогенному компресійно – токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва, сформованого на тлі преморбідного алоксанового цукрового діабету/ А. В. Погоріла, О. А. Ходаківський, М. М. Шінкарук-Диковицька// Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках: мат. наук. - практ. конф. з між нар. участю (м. Київ, 2016 р.). Київ, 2016 р. С. 10 – 12. *(Здобувачем зібраний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз).*

13. Погоріла А. В. Оцінка ступеня активації нейропроліферативних процесів при модельному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва у кролів на тлі терапії неомідантаном/ А. В. Погоріла, М. М. Шінкарук-Диковицька, О. А. Ходаківський// Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю пам'яті професора В. В. Дунаєва «Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології» (м. Запоріжжя, 2016 р.). Запоріжжя, 2016 р. С. 64 – 65. *(Здобувачем зібраний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз та узагальнення).*

14. Погоріла А. В. Вплив амантадину гідрохлориду на формування оксидативного стресу в клітинах трійчастого нерва (Гассерового вузла) кролів при ятрогенному компресійно – токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва/

А. В. Погоріла, М. М. Шінкарук-Диковицька, О. А. Ходаківський, А. В. Мельник// Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності», (м. Дніпро, 2017 р.). м. Дніпро. С. 16 – 19. *(Здобувачем зібраний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз, написання тексту).*

15. Погоріла А. В. Застосування комплексного патогенетично-обґрунтованого підходу до вивчення ефективності потенційних цитопротекторів при ішеміко-гіпоксичному, токсичному або травматичному ураженні серця, печінки, нирок, органу зору, центральної та периферійної нервової системи (нерви щелепно-лицьової ділянки)/ А. В. Погоріла, О. А. Ходаківський, І. Л. Черешнюк, М. М. Шінкарук-Диковицька та ін.// Матеріали ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини», (м. Вінниця, 2017 р.). С. 269- 273. *(Здобувачем зібраний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз).*

16. Погоріла А. В. Можливість використання нейрон- та кардіомаркерів для фармакологічного скринінгу органопротекторів/ А. В. Погоріла, О. А. Ходаківський, О. В. Ходаківська, І. О. Петрик, В. Л. Повх, К. М. Комнацька// V Національний з'їзд фармакологів України. Тези доповідей (м. Запоріжжя, 2016 р.). С. 133- 134. *(Здобувачем зібраний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз).*

17. Пат. 30029 Україна, МПК (2006) А61С 5/00 (2006.01). Спосіб експериментального вивчення дії пломбувальних матеріалів на тканини організму/ Шувалов С. М., Погоріла А. В.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № u200710480; заявл. 21. 09. 2007; опубл. 11. 02. 2008. - 4 с. *(Дисертантом проведений патентний пошук, разом із співавтором розробила експериментальну модель ушкодження нижнього альвеолярного нерва, підготувала матеріал до друку).*

18. Пат. 125481 Україна, МПК (2018.01) А61К 31/00 G09В 23/28 (2006.01). Спосіб лікування ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва/ Погоріла А. В., Шінкарук - Диковицька М. М., Ходаківський О. А.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. - № u 2017 12217; заявл. 11.12.2017; опубл. 10.05.2018.- 4с. *(Дисертант разом із науковим керівником та співавтором розробила спосіб лікування, діагностики, підготувала матеріал до друку).*

19. Погоріла А. В. Патогенетичне обґрунтування використання неомідантану (амантадину гідрохлорид) при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерву (експериментальне дослідження) // 4-й Національний український стоматологічний конгрес (Київ, 20-21 жовтня 2017 року). *(Здобувачем зібраний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз).*

20. Погоріла А. В., Шінкарук-Диковицька М. М. Дослідження нейроапоптичних та нейропроліферативних процесів у трійчастому нерві при модельному ятрогенному компресійно- токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерву у кролів на тлі терапії неомідантаном // Матеріали XV

Міжнародної студентської наукової конференції «Перший крок в науку»; Вінниця; 2018; 18-20 квітня. *(Здобувачем зібраний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз).*

21. Погоріла А. В. Лабораторні методи діагностики ятрогенно-компресійного токсичного ураження нижньоальвеолярного нерва та роль застосування нейропротекторної терапії// Доповідь на конференції головних лікарів стоматологічних поліклінік, зав. стоматологічних відділень, лікарів стоматологічного профілю (м. Вінниця, 25 квітня 2019 р.). *(Здобувачем зібраний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз).*

22. Шінкарук-Диковицька М. М., Погоріла А. В. Клінічне обґрунтування доцільності використання нейропротектора при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами // Актуальні проблеми сучасної стоматологічної допомоги: Всеукраїнська науково-практична конференція присвячена пам'яті Л. М. Мунтяна (10-11 травня 2019 р.). Вінниця, 2019. С. 87- 88. *(Здобувачем зібраний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз).*

23. Погоріла А. В., Шінкарук-Диковицька М. М. Ефективність консервативного лікування в гострий період ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами з залученням до схеми терапії нейропротектора // Медицина в сучасних умовах інтеграційного розвитку країн Європи: Міжнародна науково-практична конференція (10–11 травня 2019 р.). Люблін, Республіка Польща, 2019. С.33 *(Здобувачем зібраний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз).*

24. Погоріла А. В., Шінкарук-Диковицька М. М. Порівняльна оцінка ефективності нейропротекторів за динамікою активності нейромаркерів у різні періоди терапії ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами («Foredent» та «АН-Plus») в експерименті// 23-24 травня Тернопіль, 2019 р. С. 28 *(Здобувачем зібраний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз, прийняла участь у конференції).*

АНОТАЦІЯ

Погоріла А. В. Ятрогенне компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами: діагностика за активністю титрів нейромаркерів (NSE, білок S100) та нейропротекторна терапія (експериментально-клінічне дослідження). – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної наукової задачі, яка полягає в підвищенні ефективності лікувальних заходів у пацієнтів в гострий період ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами за рахунок експериментально-клінічного

обґрунтування нових додаткових методів діагностики на основі дослідження активності маркерів пошкодження нервового волокна (NSE та титр білка S100) та комплексної терапії з використанням нейропротекторів.

На підставі проведених серій експериментальних і клінічних досліджень, визначено особливості механізму та перебігу ЯКТУ НАН різними пломбувальними матеріалами, поглиблене вивчення змін в трійчастому вузлі на клітинному рівні. Встановлено, що найбільш раннім діагностичним маркером ушкодження НАН по сироватковим маркерам крові є NSE та титр білка S100, де перший маркер не повинен перевищувати показники 0,422-0,428 нг/мл, а білок S100 - 0,496-0,514 нг/мл. Результати досліджень засвідчили, що за умов ЯКТУ НАН пломбувальними матеріалами, критичним періодом є 14 доба, де відмічається максимальна ескалація нейромаркерів: NSE, відносно початкового рівня, підвищується у 53,75 рази ($15,213 \pm 0,263$ нг/мл; $p < 0,05$) при використанні пломбувального матеріалу на основі Р-Ф, та у 35,95 рази ($10,460 \pm 0,154$ нг/мл; $p < 0,05$) - ЕС. 30 доба характеризується активацією нейроглії, на користь чого свідчить підвищення титрів білка S100 (на тлі матеріалу Р-Ф у 30,18 рази ($16,571 \pm 0,169$ нг/мл; $p < 0,05$), на тлі ЕС - у 26,3 рази ($11,860 \pm 0,324$ нг/мл; $p < 0,05$)).

Встановлено, що при залученні до загальноприйнятого протоколу лікування препаратів нейропротекторної дії на основі амантадину гідрохлорид протягом усього періоду терапії, значно покращує лабораторні та клінічні показники, де експериментально було підтверджено зменшення вмісту кількості клітин в Гассеровому вузлі у фазі SubG0G1 (до $0,766 \pm 0,03\%$ проти $10,904 \pm 0,27\%$) та S-циклу (до $0,19 \pm 0,008\%$ проти $0,55 \pm 0,018\%$). Метод лазерної доплерографії підтвердив відновлення мікроциркуляції судин НАН в наслідок активної нейропротекторної терапії майже до нормальних показників.

Запропонований метод діагностики та лікування хворих з ЯКТУ НАН, дає можливість провести експрес-діагностику патології і ліквідувати ранні патобіохімічні процеси в комплексі НАН/трійчастий вузол, що значно зменшує кількість ускладнень.

Ключові слова: ятрогенне компресійно-токсичне ураження, нижній альвеолярний нерв, нейромаркери, нейропротектор, амантадин гідрохлорид, діагностика, лікування.

АННОТАЦИЯ

Погорелая А. В. Ятрогенное компрессионно-токсическое поражение нижнего альвеолярного нерва пломбировочными материалами: диагностика по активности титров нейромаркеров (NSE, белок S100) и нейропротекторная терапия (экспериментально-клиническое исследование). – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - стоматология. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2019.

Диссертация посвящена решению актуальной научной задачи, которая заключается в повышении эффективности лечебных мероприятий у пациентов в острый период ятрогенного компрессионно-токсического поражения нижнего альвеолярного нерва пломбировочными материалами за счет экспериментально-

клинического обоснования новых дополнительных методов диагностики на основании исследования активности маркеров повреждения нервного волокна (NSE и титр белка S100) и комплексной терапии с использованием нейропротекторов.

На основании проведенных серий экспериментальных и клинических исследований, определены особенности механизма и течения ЯКТП НАН различными пломбировочными материалами, углубленное изучение изменений в тройничном узле на клеточном уровне. Установлено, что наиболее ранним диагностическим маркером повреждения НАН по сывороточным маркерам крови является NSE и титр белка S100, где первый маркер не должен превышать показатели 0,422-0,428 нг / мл, а белок S 100 - 0,496-0,514 нг / мл. Результаты исследований показали, что в условиях ЯКТП НАН пломбировочными материалами, критическим периодом является 14 сутки, где отмечается максимальная эскалация нейромаркеров: NSE, относительно начального уровня, повышается в 53,75 раза ($15,213 \pm 0,263$ нг/мл $p < 0,05$) при использовании пломбировочного материала на основании Р-Ф, и в 35,95 раза ($10,460 \pm 0,154$ нг/мл $p < 0,05$) - ЭС. 30 сутки характеризуется активацией нейроглии, что свидетельствует повышение титров белка S100 (на фоне материала Р-Ф в 30,18 раза ($16,571 \pm 0,169$ нг/мл $p < 0,05$), на фоне ЭС - в 26,3 раза ($11,860 \pm 0,324$ нг/мл $p < 0,05$).

Установлено, что при привлечении к общепринятому протоколу лечения препаратов нейропротекторного действия на основе амантадина гидрохлорид в течении всего периода терапии, значительно улучшает лабораторные и клинические показатели, что экспериментально было подтверждено уменьшение содержания количества клеток Гассерова узла в фазе SubG0G1 (до $0,766 \pm 0,03\%$ против $10,904 \pm 0,27\%$) и S-цикла (до $0,19 \pm 0,008\%$ против $0,55 \pm 0,018\%$). Метод лазерной доплерографии подтвердил восстановление микроциркуляции сосудов НАН вследствие активной нейропротекторной терапии почти до нормальных показателей.

Предложенный метод диагностики и лечения больных с ЯКТП НАН, дает возможность провести экспресс-диагностику патологии и ликвидировать ранние патобиохимические процессы в комплексе НАН / тройничный узел, что значительно уменьшает количество осложнений.

Ключевые слова: ятрогенное компрессионно-токсическое поражение, нижний альвеолярный нерв, нейромаркеры, нейропротектор, амантадин гидрохлорид, диагностика, лечение.

ANNOTATION

Pogorila A. V. Iatrogenic compression-toxic lesion of the inferior alveolar nerve with filling materials: diagnosis of neuromarker titer activity (NSE, S100 protein) and neuroprotective therapy (experiental-clinical research). – As Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.22 - Dentistry. – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine. Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to solving of actual scientific problem, which is to

increase the effectiveness of therapeutic measures in patients during the acute period of iatrogenic compression-toxic damage of the inferior alveolar nerve with filling materials due to experimental and clinical substantiation of new additional diagnostic methods based on the study of nerve fiber damage markers (NSE and protein titer S100) and combination therapy using neuroprotectors.

Based on a series of experimental and clinical studies, the specific features of the mechanism and course of the ICTD IAN by various filling materials, in-depth study of changes in the trigeminal node at the cellular level are determined. It was established that the earliest diagnostic marker of damage to IAN on serum markers of blood is NSE and S100 protein titer, where the first marker should not exceed the indices of 0.422-0.428 ng / ml, and the S 100 protein - 0.496-0.514 ng / ml. The research results showed that under the conditions of the ICTD IAN with filling materials, the critical period is 14 days, where the maximum escalation of neuromarkers is noted: NSE, relative to the initial level, increases 53.75 times (15.213 ± 0.263 ng/ml $p < 0.05$) using a filling material based on R-F, and 35.95 times (10.460 ± 0.154 ng/ml $p < 0.05$) - ES. 30 days is characterized by the activation of neuroglia, in favor of which is indicated by an increase in S100 protein titers (against the background of the material R-F, 30.18 times (16.571 ± 0.169 ng/ml $p < 0.05$), against the background of ES - 26.3 times (11.860 ± 0.324 ng/ml $p < 0.05$).

It was found that when amantadine hydrochloride-based drugs are used to treat neuroprotective drugs based on amantadine hydrochloride during the entire treatment period, the laboratory and clinical indicators significantly improve, which was experimentally confirmed by a decrease in the number of Gasser node cells in the SubG0G1 phase (to $0.766 \pm 0.03\%$ versus $10.904 \pm 0.27\%$) and S-cycle (up to $0.19 \pm 0.008\%$ versus $0.55 \pm 0.018\%$). The method of laser Doppler sonography confirmed the restoration of the microcirculation of IAN vessels due to active neuroprotective therapy to almost normal levels.

The proposed method for the diagnosis and treatment of patients with ICTD IAN, makes it possible to carry out rapid diagnosis of pathology and eliminate early pathobiochemical processes in the complex IAN/trigeminal node, which significantly reduces the number of complications.

Key words: iatrogenic compression-toxic damage, lower alveolar nerve, neuromarkers, neuroprotector, amantadine hydrochloride, diagnostics, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

в/в	- внутрішньовенно
в/ш	- внутрішньошлунково
ЕОД	- електроодонто діагностика
ЕС	- епоксидні смоли
НАН	- нижній альвеолярний нерв
НПЗЗ	- не стероїдні протизапальні засоби
РФ	- резорцин - формалін
ЯКТУ	- ятрогенне компресійно-токсичне ураження
ICTD IAN	- Iatrogenic compression-toxic damage to the inferior alveolar nerve
NSE	- нейрон-специфічна енолаза

Підписано до друку 10.09.2019 р. Замовл. № 329.
Формат 60х90 1/16 Ум. друк. арк. 0,9 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

