

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. І. ПИРОГОВА**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПОГОРІЛА АННА ВАСИЛІВНА

УДК 616.833.156:615.214.2:577.151:614.253.83

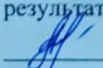
ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.22 – Стоматологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії)

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

 А.В. Погоріла

Науковий керівник: Шінкарук-Диковицька Марія Михайлівна,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2019

АНОТАЦІЯ

Погоріла А. В. Ятрогенне компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами: діагностика за активністю титрів нейромаркерів (NSE, білок S 100) та нейропротекторна терапія. (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» - Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Київ, 2019.

Дисертаційна робота мала на меті підвищення ефективності діагностичних та лікувальних заходів у хворих з ускладненнями, котрі виникають при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва (ЯКТУ НАН) пломбувальними матеріалами, на основі розроблених сучасних етіологічно й патогенетично спрямованих методів діагностики та лікування як периферичних гілок так і центральних (Гассерового вузла) уражень трійчастого нерва.

Наукове дослідження виконано на кафедрі терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Науково-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку ВНМУ ім. М. І. Пирогова, та на базі МКП ВМСЦ у період з 2016 по 2018 р.р. Перший етап полягав у виконанні експериментальної частини роботи (154 кролів), згідно завдань дослідження, другий – клінічний аналіз результатів лікування та спостереження за 40 хворими на ЯКТУ НАН пломбувальними матеріалами.

Матеріали дисертації вивчені на засіданні комітету з питань біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова від 12. 11. 2015 року, протокол №2 та протокол №7 від 04.10.2018 р. Встановлено, що дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових

товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України і можуть бути використані в науковій роботі.

Доведено, що раннім додатковим діагностичним маркером наявності та інтенсивності перебігу деструктивно-дегенеративних (некробіотичних) процесів у НАН при його ЯКТУ пломбувальними матеріалами може бути імуноферментне визначення активності NSE та титру білка S100, оскільки максимальна ескалація активності NSE, відносно початкового рівня (14-та 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 (Р-Ф), та в 35,95 рази ($10,460 \pm 0,154$ нг/мл; $p < 0,05$) - епоксидного амінополімеру (ЕС). 30-та доба характеризується активацією нейроглії, на користь чого свідчить підвищення титрів білка S100 (на тлі Р-Ф матеріалу 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; $p < 0,05$).

Спосіб лікування ЯКТУ НАН, полягає в тому, що після створення моделі компресійно-токсичного ураження НАН кролям внутрішньошлунково (в/ш) вводять препарати на основі: амантадин гідрохлорид (10 мг/кг), або внутрішньовенно ін'єкції: церебrolізину (2 мл/кг), або - тіоктова кислота (1,2 мл/кг) або - цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі (1 мл/кг).

При експериментальному ЯКТУ НАН пломбувальними матеріалами, препарати на основі: амантадин гідрохлорид (10 мг/кг в/ш), церебrolізину (2 мл/кг), цитидину-5-монофосфату ЦМФ динатрієвої солі (1 мл/кг), тіоктова кислота (1,2 мл/кг) є носіями нейропротективної активності. За величиною деескалації активності нейромаркерів деструкції нервових волокон (NSE та титру білка S100) на тлі пломбування Р-Ф пастою і ЕС, терапія ЯКТУ НАН (14 доба) амантадином гідрохлорид створювало більшу нейропротекторну дію Р-Ф - $5,679 \pm 0,247$ нг/мл; ЕС - $2,939 \pm 0,111$ нг/мл; $p < 0,05$) порівняно з аналогічним ефектом, який реалізовувався на тлі застосування церебrolізину ($11,293 \pm 0,217$ нг/мл; $p < 0,05$), цитидину-5-монофосфату ЦМФ динатрієвої солі ($8,994 \pm 0,182$ нг/мл; $p < 0,05$), тіоктової кислоти ($12,351 \pm 0,165$ нг/мл; $p < 0,05$).

При оцінці терапії продовж 30-ти діб амантадином гідрохлоридом в

порівнянні з експериментальною групою тварин, встановлено, що терапія препаратом амантадину гідрохлорид покращує мікроциркуляцію в периневральних судинах нижнього альвеолярного нерва при його ЯКТУ пломбувальними матеріалами у групі «А» в 5, 6 рази (з $1409,0 \pm 32,37$ до $7886 \pm 45,73$), $p < 0,05$, а в групі «Б» у 1,6 рази (з $6509,2 \pm 47,41$ до $10254,6 \pm 38,25$), при $p < 0,05$. Після завершення серій експериментальних досліджень, нами було ретельно вивчені зміни у трійчастому вузлі за допомогою проточної ДНК цитометрії, які засвідчили раціональність використання нейропротекторної терапії з використанням препарату на основі амантадину гідрохлорид, де відсоток ядерної ДНК у фазі Sub G0G1 в групі «А» зменшився з $10,904 \pm 0,27$ % до $0,766 \pm 0,03$ %,), $p < 0,05$, що становило майже в 14 разів, а в групі «Б» у 9,96 разів (з $7,622 \pm 0,266$ % до $0,765 \pm 0,01$ %), $p < 0,05$). Внесення в трепанаційний отвір пломбувальних сумішей ЕС, або Р-Ф супроводжувалось вірогідним наростанням кількості клітин у фазі S відносно показника у здорової групи тварин кролів з $0,178 \pm 0,01$ % до $0,55 \pm 0,018$ %,), $p < 0,05$ та з $0,167 \pm 0,02$ % до $0,396 \pm 0,025$ %,), $p < 0,05$ відповідно. При щоденному використанні препарату на основі амантадину гідрохлорид ці показники значно знизились на 30 добу дослідження в групі «А» з $0,55 \pm 0,018$ % до $0,19 \pm 0,008$ % та в групі «Б» з $0,396 \pm 0,025$ % до $0,186 \pm 0,06$ % ($p < 0,05$).

Для покращення та поновлення функції НАН при його пошкодженні пломбувальними матеріалами, в комплексну медикаментозну терапію на ряду з хірургічним лікуванням, слід включати препарат з нейропротекторною дією (амантадин гідрохлорид), який спричиняє максимально потужну деескалацію активності NSE, і титрів білку S100, що особливо проявляється на 30-ту добу терапії (NSE при пошкодженні нерва пломбувальною Р-Ф пастою: з $25,558 \pm 0,440$ нг/мл до $2,290 \pm 0,104$ нг/мл – $p < 0,001$; ЕС: з $27,418 \pm 0,334$ до $2,794 \pm 0,050$ нг/мл - $p < 0,001$; білок S100 Р-Ф пастою з $18,444 \pm 0,261$ нг/мл до $2,994 \pm 0,042$ нг/мл - $p < 0,001$; ЕС: з $18,420 \pm 0,298$ нг/мл до $1,956 \pm 0,054$ нг/мл - $p < 0,001$), а зміни показників ЕОД на 30 добу лікування становили при пошкодженні нерва пломбувальною Р-Ф пастою з $78,2 \pm 1,16$ мкА до $7,8 \pm 0,73$ мкА - $p < 0,001$; ЕС: з

68,8±1,07 мкА до 5,4±0,51 мкА- $p<0,001$.

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 амантадину гідрохлорид за новим призначенням, а саме як нейропротекторного засобу, на власно створеній та апробованій експериментальній моделі ЯКТУ НАН із 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 амантадину гідрохлорид: з'ясовано, що курсова терапія амантадину гідрохлорид вірогідно покращує процеси у НАН про що свідчить зменшення в гомогенатах трійчастого вузла кількості клітин у фазі Sub G0G1 та фазі S- циклу. Виявлено, що вірогідно кращий (за нейромаркерами) клінічний ефект відмічався при поєднанні хірургічної декомпресії, прийомом нестероїдного протизапального засобу та призначенням в якості нейропротектора амантадину гідрохлорид.

Наукову новизну підтверджено двома патентами України на корисну модель (Патент №30029 від 11. 02. 2008 та Патент №125481 від 10. 05. 2018).

Практичне значення одержаних результатів. Результати експериментально-клінічного дослідження засвідчили доцільність використання амантадину гідрохлорид для комплексної терапії хворих із ЯКТУ НАН. Нові встановлені механізми протекторної дії амантадину гідрохлорид на систему НАН/трійчастий вузол, які окрім блокування явища глутаматної ексайтотоксичності, нейроцитопротективної, антиапоптотичної дії, ґрунтуються

як на функціональних (вплив на периневральну мікрогемодинаміку), так і на внутрішньоклітинних метаболітотропних ефектах препарату (зменшення кількості клітин у фазі Sub G0G1 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 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.

Впровадження результатів дослідження в практику. 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).

Ключові слова: Ятрогенне компресійно-токсичне ураження, нижній альвеолярний нерв, пломбувальні матеріали, нейропротектори, експеримент, клініка, діагностика, лікування.

SUMMARY

Pogorila A.V.- Iatrogenic compression-toxic lesions of the lower alveolar nerve sealing materials: diagnosis of neuromarker's titres (NSE, protein S 100) and neuroprotective therapy (experimental-clinical study). - Manuscript.

Thesis for obtaining a degree of PhD in Medicine (Candidate of Medical Sciences), specialty 14. 01. 22 – dentistry. – Vinnitsa National Medical University named by M.I. Pirogov, Ministry of Health Care of Ukraine. - Kuiv, 2019

This scientific work is devoted to improvement of diagnostic efficiency and treatment of the patients with complications such us iatrogenic compression-toxic lesions of the lower alveolar nerve (ICTL LAN) by the filling materials based on the

developed modern etiologically and pathogenically directed methods of diagnosis and treatment of peripheral branches and central (Gasser node) lesions of the trigeminal nerve.

Scientific research was carried out at the Department of Therapeutic Dentistry of the Vinnitsa National Medical University named by M. I. Pirogov and based on the Vinnitsa Public Dental Center during period from 2016 to 2018. The first stage was in performing the experimental part of the work (154 rabbits), according to the tasks of the study, the second - a clinical analysis of the results of treatment and observation of 40 patients with ICTL LAN by filling materials.

The materials of the dissertations is had study on the ambulatory committee on the nutrition bioethics VNMU named by M. I. Pirogov from 12. 11. 2015, protocol No. 2 and protocol No. 7 from 04.10.2018) that the laws of Ukraine and may be using in scientific work.

The method of treatment of ICTL LAN is that after the creation of the model of compression-toxic lesions of the LAN, intragastric amantadine hydrochloride (10 mg / kg) or intravenous injection of cerebrolysin (2 ml / kg), or - tioctic acid (1,2 ml / kg) or - cytidine-5-monophosphate, CMF, disodium salt (1 ml / kg).

It has been proved that the early additional diagnostic marker for the presence and intensity of destructive-degenerative (non-biotic) processes in the LAN at its ICTL LAN filling agent may be the enzyme-linked enzyme determination of the NSE activity and the S100 titter, since the maximum escalation of the NSE activity relative to the initial level (14th day experiment) is increased by 53.75 times (15.213 ± 0.263 ng / ml; $p < 0.05$) when using resorcinol formalin (R-F) filling agent and 35.95 times (10.460 ± 0.154 ng / ml; $p < 0.05$) - epoxy aminopoly (ES). The 30th day is characterized by activation of neuroglia, which is evidenced by the increase in titters of S100 protein (against the background of the R-F material 30.18 times (16.571 ± 0.169 ng / ml; $p < 0.05$), against the background of ES - by 26.3 times ($11,860 \pm 0,324$ ng / ml; $p < 0,05$).

In the experimental ICTL LAN filling materials, amantadine hydrochloride (10 mg / kg w / w), Cerebrolysin (2 ml / kg), cytidine-5-monophosphate, CMF, disodium

salt (1 ml / kg), thyoic acid (1.2 ml / kg) is a carrier of neuroprotective activity. By the magnitude of de-escalation of the activity of neuromarkers in the destruction of nerve fibers (NSE and T100 protein) against the background of filling of R-F paste and ES, therapy of LAN (14 days) with amantadine hydrochloride produced a greater neuroprotective effect - $5,679 \pm 0.247$ ng / ml; AH-Plus - $2,939 \pm 0.111$ ng / ml; $p < 0.05$) compared with the similar effect that was realized on the background of the use of Cerebrolysin ($11,293 \pm 0,217$ ng / ml; $p < 0,05$), cytidine-5-monophosphate, CMF, disodium salt ($8,994 \pm 0,182$ ng / ml; $p < 0, 05$), thioctic acid ($12,351 \pm 0,165$ ng / ml; $p < 0,05$).

In order to improve and renew the function of the LAN when it is damaged by filling materials, drugs with neuroprotective action should be included in the complex medical therapy: amantadine hydrochloride, cerebrolysin , thioctic acid, cytidine-5-monophosphate, CMP, disodium salt, where the "drug-leader" is amantadine hydrochloride, which causes the most powerful de-skeletal activity of the NSE, and the titers of the S100 protein, which is especially manifested on the 30th day of therapy NSE damaged by the nerve sealing R-F paste: from $25,558 \pm 0.440$ ng / ml to 2.290 ± 0.104 ng / ml - $p < 0.001$; EC from 27.418 ± 0.334 to 2.794 ± 0.0550 ng / ml - $p < 0.001$, protein S100 R-F paste from 18.444 ± 0.261 ng / ml to 2.994 ± 0.042 ng / ml - $p < 0.001$; ES: from 18.420 ± 0.298 ng / ml to 1.956 ± 0.054 ng / ml - $p < 0.001$), EOD after 30 days treatment damaged by the nerve sealing R-F paste: from $78,2 \pm 1,16$ мкА to $7,8 \pm 0,73$ мкА - $p < 0, 001$; ES («AH-Plus»): from $68,8 \pm 1,07$ мкА to $5,4 \pm 0,51$ мкА - $p < 0,001$.

Scientific novelty of the results. For the first time, an amantadine hydrochloride (Neomidantan) has been evaluated for a new purpose, namely a neuroprotective agent, on a self-developed and tested experimental model (Patent No. u 2017 12217 published on May 10, 2018) by the ICTL LAN with the use of specific sensitive serum markers that reflect the morphological integrity of the NAS and the trigeminal (gas) site. The scientific knowledge on amantadine hydrochloride (Neomindantan) multi-vector properties was extended and the mechanisms of protective action in the LAN system / trigeminal node, with its ICTL LAN, new pharmacodynamics aspects realized in these

conditions were determined. For the first time, the critical lines of maximum neurodegeneration in the LAN / trigeminal node (14 th and 30 th episode of pathology) were identified on the model of ICTL LAN. From the new scientific positions, the periods of taking biological material and conducting morph-functional studies are outlined, which also indicates the optimal terms of conducting active therapeutic tactics in patients with the ICTL LAN, including taking therapeutic neuroprotective amantadine hydrochloride. For the first time, using neuromarkers (NSE activity and S100 protein level), more neurotoxic effects on the NAS system / tripartite site of the R-F material were found to be more than using the EU paste. It has been proved those 30 days of rabbit's treatment with amantadine hydrochloride at the dose of 10 mg / kg / day of rabbits from the ICTL LAN, helped to realize the anti-apoptotic effect of the drug, which prevailed in such an effect from standard therapy. Knowledge about intracellular metabolitotropic effects of amantadine hydrochloride: It was found that course therapy of amantadine hydrochloride (Neomidantan) is more likely than standard protocol treatment to reduce the levels of CGP, MDA, GPO, nitrites and nitrates in homogenates of the trigeminal node. It was found that the best (for neuromarkers) effect was marked by the combination of surgical decompression, the use of a no steroidal anti-inflammatory agent (NSAIA) and the appointment of amantadine hydrochloride as a neuroprotector.

The practical significance of the results. The results of an experimental and clinical study have shown the feasibility of using amantadine hydrochloride for the complex therapy of patients with ICTL LAN. New established mechanisms of the protective effect of amantadine hydrochloride on the LAN system/ trigeminal node, which besides blocking the phenomenon of glutamate exitotoxicity, neurocytoprotective, antiapoptoticaction, are based on both functional (influence on perineuronal microhemodynamics) and intracellular metabolitotropic effects of the drug (elimination of energy deficit, oxidative stress, modeling effect on the exchange of NO), allow the drug to be recommended prior to its use throughout the treatment period of the ICTL LAN, not only at the beginning, but also on the 14th and 30th day of pathology in therapeutic doses. The comparison of the new pharmacodynamics

characteristics of the neuroprotective effect of amantadine hydrochloride with the pathogenesis of ischemic-hypoxic lesions of the ICTL LAN is the basis for a further, more in-depth, targeted clinical evaluation of the drug in this direction. The obtained results considerably expand the idea of the place and role of neuroprotectors in therapeutic dentistry. Scientific novelty has been confirmed by two patents of Ukraine on the utility model (Patent No. 30029 of 11.02.2008 and Patent No. 125481 dated 10.05.2018). The results are implemented in the scientific and pedagogical process of the departments of VNMU named after M. I. Pirogov, Higher State Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy" (Poltava), dental department of MKP Vinnitsa MSC (Vinnytsya).

Key words: iatrogenic compression-toxic lesion, lower alveolar nerve, filling materials, neuroprotectors, experiment, clinic, diagnostics, treatment.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Погоріла А. В. Вплив амантадину гідрохлориду на активність нейродиструктивних процесів у нижньому альвеолярному нерві при його експериментальному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні на тлі алаксанового цукрового діабету. Вісник морфології. 2016;2(22): 264-268.

2. Погоріла А. В., Шінкарук-Диковицька М. М., Ходаківський О. А. Вплив амантадину гіпохлориду на інтенсифікацію проліферативних процесів у нижньому альвеолярному нерві при його експериментальному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні за зміною титрів нейромаркера білка S100. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016;2(20): 363-366.

3. Погоріла А. В., Шінкарук-Диковицька М. М., Ходаківський О. А. 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. Світ медицини та біології. 2016; 4(58):119-123.

4. Погоріла А. В., Шінкарук-Диковицька М. М., Ходаківський О. А.

Ізоферментне визначення активності нейрон-спецефічної енолази та титру білка S-100 нижньому альвеолярному нерві при моделюванні його компресійно - токсичного ураження. Буковинський медичний вісник.2017;1(21): 111-117.

5. Погоріла А. В., Шінкарук-Диковицька М. М., Ходаківський О. А., Черешнюк І. Л. Вплив амантадину гідрохлорид на активність апоптотичних та проліферативних процесів у нижньому альвеолярному нерві кролів із цього ятрогенним компресійно – токсичним ураженням при диференційованому пломбуванні матеріалами “Foredent” та “АН-Plus”. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2017; 29:100 - 104.

6. Погоріла А.В., Шінкарук-Диковицька М. М., Ходаківський О. А. Динаміка активності нейрон-специфічної енолази та титрів білка S100 у сироватці крові хворих на ятрогенне компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерву за різної лікувальної тактики. Вісник вінницького національного медичного університету. 2018;1(22): 112-119.

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.

8. Шінкарук-Диковицька М. М., Погоріла А. В., Ковальчук Л. О. Зміна показників електроодонтодіагностики у пацієнтів за різної лікувальної тактики при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерву. Современная стоматология. 2019 (1): 10-15.

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): 14-16.

10. Шувалов С. М., Погоріла А. В. Деклараційний патент України на корисну модель № 30029 «Спосіб експериментального вивчення дії пломбувальних матеріалів на тканини організму», бюлетень №3 від 11.02.2008.

11. Погоріла А. В., Шінкарук - Диковицька М. М., Ходаківський О.А. Деклараційний патент України на корисну модель №125481 «Спосіб лікування ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва», бюлетень №9 від 10.05.2018.

Основні результати викладено і обговорено:

1. Погоріла А. В., Ходаківський О. А. Скринінг наявності та оцінка величини нейропротекторної активності Церебролізину, Берлітіону та Нуклео Ц.М.Ф. форте при модельному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва за маркерами нейроцитодеструкції. Тези доповідей VIII Нац. з'їзд фармацевтів України: 2016 р., Харків; вересень 13, с. 93-94.

2. Погоріла А. В., Ходаківський О. А., Шінкарук-Диковицька М. М., Черешнюк І. Л. Вплив амантадину гідрохлориду на інтенсифікацію апоптичних та проліферативних змін у клітинах при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва. Тези доповідей Організація наукових медичних досліджень “Salutem” «Актуальні питання медичної теорії та практики»: 2016 р., Дніпро; грудень 9-10, с. 33–36 .

3. Погоріла А. В., Ходаківський О. А., Шінкарук-Диковицька М. М. Аналіз зміни активності маркера нейродеструкції нейрон-специфічної енолази при експериментальному ятрогенному компресійно–токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва, сформованого на тлі преморбідного алоксанового цукрового діабету. Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках: 2016 р., Київ; грудень 2-3, с. 10–12.

4. Погоріла А. В., Ходаківський О. А., Шінкарук-Диковицька М. М. Оцінка ступеня активації нейропроліферативних процесів при модельному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва у кролів на тлі терапії Неомідантаном. Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю пам'яті професора В. В. Дунаєва «Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології»: 2016 р., Запоріжжя; листопад 24-25, с. 64–65.

5. Погоріла А. В., Шінкарук-Диковицька М. М., Ходаківський О. А. Вплив

амантадину гідрохлориду на формування оксидативного стресу в клітинах трійчастого нерва (Гасерового вузла) кролів при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерву. Тези доповідей Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності»: 2017 р.; Дніпро; 13 – 14 січня, с. 16– 9.

6. Погоріла А. В., Ходаківський О. А., Черешнюк І. Л., Шінкарук-Диковицька М. М. 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). Тези доповідей Матеріали ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини»: 2017р.; Вінниця; 16 – 17 листопада, с. 269- 273.

7. Погоріла А. В., Ходаківський О. А., Ходаківська О. В., Петрик І. О., Повх В. Л., Комнацька К. М. Можливість використання нейрон- та кардіомаркерів для фармакологічного скринінгу органопротекторів. Тези доповідей V Національний з'їзд фармакологів України: 2017 р.; Запоріжжя; 18-20 жовтня, с. 133- 134.

8. 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).

9. 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.

10. 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.)

11. 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.

12. 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

13. 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 травня Тернопіль, 2019. С 28.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. ЯТРОГЕННЕ ПОШКОДЖЕННЯ НИЖНЬОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА. ЕТІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (огляд літератури).....	24
РОЗДІЛ 2. ВИКЛАД ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДИКИ Й ОСНОВНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	42
2.1. Матеріали і методи клінічного дослідження	43
2.2. Матеріали і методи експериментального дослідження.....	47
2.3. Характеристики власно розробленої експериментальної моделі ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва. Протоколи введення лікарських засобів. Первинні (скринінгові) методи оцінки ефективності.....	51
2.4. Статистична обробка отриманих результатів дослідження.....	62
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО, ІМУНОФЕРМЕНТНОГО, ЕЛЕКТРООДОНТОМЕТРИЧНОГО ТА РЕНТГЕНОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕНЬ ОСІБ РІЗНИХ ГРУП ДОСЛІДЖЕННЯ ІЗ ЯТРОГЕННИМ КОМПРЕСІЙНО-ТОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ НИЖНЬОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА ПЛОМБУВАЛЬНИМИ МАТЕРІАЛАМИ.....	64
3.1. Вивчення клінічних особливостей перебігу ятрогенного компресійно- токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва у пацієнтів різних груп дослідження.....	64
3.2. Динаміка активності нейрон-специфічної енолази та титрів білка S100 у сироватці крові хворих на ятрогенне компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерва за різної лікувальної тактики.....	66
3.3. Динаміка показників електроодонтометрії хворих на ятрогенне компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними	

матеріалами за різної лікувальної тактики.....	72
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ЯТРОГЕННОГО КОМПРЕСІЙНО-ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ НИЖНЬОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА З ВИКОРИСТАННЯМ НЕЙРОМАРКЕРІВ.....	82
4.1. Ізоферментне визначення сироваткової активності нейрон специфічної енолази та титру білка S-100 у кролів із компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерва.....	84
4.2. Скринінг наявності та оцінка величини нейропротекторної активності у групі препаратів при модельному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва у кролів.....	87
4.3. Вплив амантадину гідрохлорид на інтенсифікацію проліферативних процесів у нижньому альвеолярному нерві при його експериментальному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні за зміною титрів нейромаркерного білка S100.....	92
РОЗДІЛ 5. БІОХІМІЧНІ ТА ЦИТОМЕТРИЧНІ АСПЕКТИ У МЕХАНІЗМІ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ АМАНТАДИНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ПІЗНІХ СРОКАХ ЯТРОГЕННОГО КОМПРЕСІЙНО-ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ НИЖНЬОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА КРОЛІВ В СТРУКТУРАХ ТРІЙЧАСТОГО ВУЗЛА.....	98
5.1. Порівняльна оцінка впливу амантадину гідрохлориду на лазер- доплерографічні показники мікроциркуляції з поверхні нижнього альвеолярного нерва на 30-ту добу його ятрогенного компресійно-токсичного ураження.....	98
5.2. Вплив амантадину гідрохлорид на активність апоптотичних та проліферативних процесів у нижньому альвеолярному нерві кролів із його ятрогенним компресійно – токсичним ураженням при диференційованому пломбуванні матеріалами резорцин-формаліну та епоксидних смол.....	100
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	108
ВИСНОВКИ.....	119

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	121
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	122
ДОДАТКИ.....	147

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

НАН	- нижній альвеолярний нерв
ЯКТУ	- ятрогенне компресійно-токсичне ураження
NSE	- нейрон-специфічна енолаза
НПЗЗ	- не стероїдні протизапальні засоби
ГН	- гіпохлорид натрію
Е	- евгенол
ЕС	- епоксидні смоли
Р-Ф	- резорцин - формалін
Х	- хлороформ
Ф	- формальдегід
в/ш	- внутрішньошлунково
в/в	- внутрішньовенно

ВСТУП

Актуальність теми. Одним з найбільш розповсюджених ускладнень у практиці стоматолога є потрапляння пломбувального матеріалу у пацієнтів за межі верхівки кореня зуба в 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 [5; 60; 65; 66; 200].

В структурі ускладнень при ендодонтичному лікуванні, виведення пломбувального матеріалу за верхівку зуба спостерігається у 13,8 % та може супроводжуватися розвитком парестезій у 35,3% спостережень [106]. 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 [60; 61; 64; 65; 66; 68; 70; 90; 97; 155; 160].

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.

Тому імуноферментне визначення в сироватці крові змін активності та титрів нейромаркерів (NSE та білок S100) в динаміці ЯКТУ НАН, на нашу думку, дозволить оцінити наявність та глибину деструктивно-дегенеративних змін у його волокнах і може бути використане як один із додаткових методів діагностики та оцінки ефективності проведення терапії даного ускладнення.

Невдоволеність вченими та практичними лікарями результатів лікування

наслідків компресійно-токсичного ураження НАН пломбувальними матеріалами призводить до пошуку нових підходів до надання допомоги пацієнтам, включаючи в комплексну терапію нові метаболітотропні лікарські засоби із цитопротекторною, нейрорепаративною, нейротрофічною та нейрореставраційною активністю, які мають за мету підвищити толерантність нервових волокон та нейронів, аксони яких формують їх склад, до дії механічних, хімічних, ішемічно-гіпоксичних, нейротоксичних чинників [119; 82; 199], що 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» (державна реєстрація № 0113U006438) де дисертант є співвиконавцем тематики.

Мета дослідження: 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 (амантадин гідрохлорид, церебролізин, тіоктова кислота, цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, династрієвої 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 пломбувальними матеріалами.

Здійснено оцінку ефективності амантадину гідрохлорид за новим призначенням, а саме як нейропротекторного засобу, на власно створеній та апробованій експериментальній моделі ЯКТУ НАН із 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 амантадину гідрохлорид: з'ясовано, що курсова терапія амантадину гідрохлорид вірогідно покращував мікроциркуляцію периневральних судин та сприяв зменшенню в гомогенатах трійчастого вузла кількості клітин ДНК яких знаходиться в фазі Sub G0G1 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 амантадину гідрохлорид.

Наукову новизну підтверджено двома патентами України на корисну модель (Патент №30029 від 11. 02. 2008 та Патент №125481 від 10. 05. 2018).

Практичне значення одержаних результатів. Результати експериментально-клінічного дослідження засвідчили доцільність використання

амантадину гідрохлорид для комплексної терапії хворих із ЯКТУ НАН. Нові встановлені механізми протекторної дії амантадину гідрохлорид на систему НАН/трійчастий вузол, які окрім блокування явища глутаматної ексайтотоксичності, нейроцитопротективної, антиапоптотичної дії, ґрунтуються як на функціональних (вплив на периневральну мікрогемодинаміку), так і на внутрішньоклітинних метаболіотропних 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 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.

Впровадження результатів дослідження в практику. 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

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 року), 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 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція присвячена пам'яті Л. М. Мунтяна (Вінниця, 10-11 травня 2019 р.), Міжнародна науково-практична конференція (Люблін, Республіка Польща, 10–11 травня 2019 р.).

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 149 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.

РОЗДІЛ 1

ЯТРОГЕННЕ ПОШКОДЖЕННЯ НИЖНЬОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА. ЕТІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Пошкодження нижнього альвеолярного нерва (НАН) являється одним із найбільш небезпечних ускладнень в стоматології [128; 176; 209; 168; 42; 214; 5]. До речі, в Україні 78 % населення, що звертається за стоматологічною допомогою - потребують лікування кореневих каналів [17; 62]. Зволікання з наданням допомоги при каріозному враженні зубів на ранніх стадіях може призвести до ускладнень, таких як: абсцеси, одонтогенні періостити, остеомієліту, флегмон, тощо [185; 14], а ендодонтична терапія –до негативних наслідків, обумовлених надлишковим пломбуванням з виведенням матеріалу за верхівку кореня зуба в сусідні анатомічні утворення [77; 1; 44; 45; 12].

Слід зазначити, що частота пошкоджень НАН внаслідок загальних або системних захворювань, невелика і становить $4,55 \pm 2,35\%$ [70]. Так, Farrell D., Medsger T. (1992) наводять приклади невропатії трійчастого нерва у 14 пацієнтів з прогресуючим системним склерозом у вікових групах 55-64 та 65 років. Ускладнення внутрішньоротового способу провідникового знеболювання - блокада НАН і мандибулярна анестезія за Гоу-Гейтсем є найбільш травмонебезпечним наслідком [193; 52; 3; 186; 214].

У деяких хворих пошкодження розгалужень трійчастого нерва проявляється не лише чутливими, але і руховими розладами [122; 88]. Пояснюється це тим, що обмін волокнами між руховими і чутливими нервами буває іноді настільки інтимним, що пошкодження периферичного відрізка нерва може дати сенсорний ефект і навпаки [85; 195]. Слід зазначити, що пост ін'єкційний біль зазвичай поєднується з набряком і інфільтрацією м'яких тканин в ділянці проведення анестезії та посилюється у разі приєднання гнійно-запального процесу [85; 52]. Пошкодження НАН при екстракції третього моляра

в ряді робіт пов'язується не лише з низькою інформативністю оглядової рентгенографії [92; 190; 192], а й з використанням лікарем загальної анестезії для виконання хірургічних маніпуляцій [187].

За даними літератури [78], при різних видах стоматологічного втручання часто зустрічаються ті чи інші неврологічні ускладнення - від гипостезії губи і підборіддя внаслідок перепломбування кореневого каналу і виведення матеріалу в порожнину нижньощелепного каналу до болю, за ходом трійчастого нерва через травматичне видалення восьми зубів [92; 16; 25; 180]. У зв'язку з цим, великий інтерес представляє аналіз частоти і структури чинників, які негативно впливають на функціональний стан нижнього альвеолярного нерва [78].

При виконанні провідникової анестезії, операції з видалення зубів, при ендодонтичному лікуванні та постановці імплантів на нижній щелепі може виникнути травма нижнього альвеолярного нерва. Таке ускладнення потребує тривалого комплексного лікування з призначенням антибактеріальних, імунокорегуючих, седативних, знеболюючих препаратів. До того ж, ятрогенне пошкодження НАН потребує обов'язкового хірургічного втручання з усунення причини. У процеси реабілітації входять фізіотерапевтичні процедури, голкорексфлексотерапія, вітамінотерапія [111; 51; 49; 13; 197; 187].

Слід відмітити, що деякі антисептики, які використовуються в ендодонтії, а саме, похідні фенолу та альдегіду, мають подразнюючий впливають на тканину періодонту. За рахунок цього вони можуть викликати хімічні пошкодження і запалення в періапикальних тканинах з вираженою ексудацією в кореневий канал [61; 11]. Навіть безпечні лікарські препарати можуть при певних умовах викликати пошкодження тканин. Наприклад, при виведенні гіпохлориду натрію в періапикальні тканини викликає розвиток некрозу періодонту, кістки, а іноді і слизової оболонки порожнини рота [11; 187; 50]. Гіпохлорид натрію (ГН) та хлороформ (Х) можуть викликати опіки слизової оболонки у випадках їх проникнення під кофердам в процесі ендодонтичного лікування [72; 57; 116].

Нейротоксична дія лікувальних препаратів, а також, пломбувальних матеріалів при виведенні їх за верхівку кореня можуть призвести до

пошкодження основного стовбура нижньощелепного нерва з розвитком незворотніх функціональних порушень [102; 44; 151; 152; 19; 160]. Найчастіше за все цей стан спостерігається після пломбування зубів матеріалами, що містять формальдегід (Ф). Існують лише поодинокі випадки відновлення функції нижнього альвеолярного нерва після хірургічного видалення надлишків матеріалу, що контактували з нервовим стовбуром [83; 44].

Нейротоксичним ефектом володіють і інші матеріали, що використовуються в ендодонтії. Серед лікарських препаратів слід відзначити Х і еugenol (Е). Однак, на відміну від Ф, нейротоксичний ефект, виникаючи при використанні цих препаратів в високих концентраціях зворотній [74; 55].

Не дивлячись на те, що під час ендодонтичного лікування використовується достатня велика кількість речовин, що є сильними алергенами, частота алергічних реакцій дуже низька [91; 142]. Малочисельні дані про виникнення алергії після ендодонтичного лікування відносяться до алергічних реакцій на йод (у пацієнтів, яким внутрішньоканально вводились лікарські препарати з йодовмісними компонентами), кореневі герметики на основі епоксидних смол та еugenol (Е) [185; 74; 12].

Розповсюдженим ускладненням, що виникає в процесі формування ендодонтичного доступу є перфорація стінки кореня бором [72; 143]. Зазвичай, це виникає тоді, коли лікар не може адекватно дати оцінку розміру та формі коронкової частини зуба та пульпарної камери, а також направлення коренів зуба [143; 73]. У цьому відношенні важливо приділяти увагу якісній рентгенографії [107]. Не менш поширеним ускладненням є перепломбування корневих каналів [29; 102; 199; 62; 14]. Матеріал утворює в періапикальних тканинах конгломерат, який викликає запалення за рахунок механічного подразнення [17; 145; 116; 212; 14].

Окрім того, збільшення площі контакту пломбувального матеріалу з періапикальними тканинами за межами кореневого каналу призводить до збільшення його токсичної та алергічної дії [116; 185; 103; 187; 12]. Найбільш інертна до оточуючих тканин гутаперча, в той час, як кореневі цементи, які

здійснювали подразнюючу дію, з часом піддаються розчиненню та резорбції [103; 198]. Зареєстровані випадки коли після перепломбування спостерігаються явища резорбції кореня, що може потребувати операції резекції верхівки кореня і видалення надлишку матеріалу [165].

Надмірна кількість пломбувального матеріалу, що має механічну, хіміко-токсичну, алергізуючу дію, сприяє розвитку запально - деструктивного процесу в кістковій тканині [103; 55; 143; 12]. Серед ускладнень найчастіше зустрічається гостра компресійно-токсична невропатія нижнього альвеолярного нерва - тяжкий наслідок надмірного виведення пломбувального матеріалу в періапикальні тканини, канал нижньої щелепи або ментальний отвір [72; 151; 197; 116]. Попадання пломбувального матеріалу в осередки губчастої речовини кістки у наслідок компресійно-токсичної дії призводить до виникнення больового синдрому і, як наслідок, - некрозу [42; 83; 19; 151; 197; 12].

Такі ускладнення характеризуються, в тому числі, і складною анатомічною будовою нижньощелепного каналу. У своїх наукових працях- Л. А. Григорянц, С. В. Сірак (2006) досліджували розташування нижньощелепового каналу, для чого використали 298 препаратів нижньої щелепи [139]. Грунтуючись на аналізі рентгенологічних, комп'ютерних досліджень, Сірак С.В. (2006) вказує, що найбільше зустрічається магістральний нижньощелеповий канал - 74,1 %; двох або більше каналів - 20,7 %; та 24,9 % каналів в яких відсутня щічна, язикова або альвеолярна стінка [35; 36].

У своїх дослідженнях Г. М. Корж відзначив особливість при якій в механізмі ураження нижньощелепового нерву, важливу роль відіграє: стискання судинно-нервового пучка постопераційною гематомою з наступним запальним процесом, відповідно, є безпосередня-пряма травма «direct trauma» та непряма - «indirect trauma» [66].

У ході дослідження (О.О. Тимофєєв, О.П. Весова), що причинами розвитку ускладнень, пов'язаних з ушкодженням периферичних відділів II та III гілок трійчастого нерва, у щелепно-лицевих хворих з непухлинною патологією є рубцеві зміни, що виникають у результаті післяопераційних уражень м'яких

тканин і кісток лицевого скелету (17,7 %); наслідки впливу запальних процесів у щелепах і білящелепних м'яких тканинах (періодонтит, періостит, остеомієліт та ін.); механічні пошкодження кісток лицевого скелету (переломи щелеп, поранення м'яких тканин та ін.); компресія нервових волокон (після встановлення дентального імплантату, при осифікації кісткових каналів щелеп і стисканні нервових волокон пломбувальним матеріалом) [151].

Як відомо, нервові волокна можуть відтворювати певну кількість циклів збудження за одиницю часу відповідно до ритму діючих подразників [150; 6]. На думку Н. Е. Введенського, якщо в ділянці нерва відбувається альтерація, то стійкість такої ділянки різко знижується, а при дії постійного подразнюючого агента – ділянка нерва не відтворює ритм подразнення, у результаті чого нервовий імпульс блокується. Стан зниженої толерантності до подразника було названо Н.Е.Введенським [20] - парабіозом і є зворотнім станом, у разі коли фактор, який веде до парабіозу, діє короткочасно [44]. Авторами було доведено, що швидкість розповсюдження імпульсів прямо пропорційна діаметру нервового волокна.

За даними науковців [150; 6] нервові волокна за швидкістю проведення збудження, будові та діаметру та функціональному призначенню діляться на три типи А, В, С. Волокна групи А покриті мієліновою оболонкою. А-бета, А-дельта входять до складу чутливих волокон, які проводять збудження від різних рецепторів (тактильних, температурних, деяких больових) в ЦНС. До волокон типу В відносяться мієлінізовані прегангліозні нервові волокна вегетативної нервової системи. Волокна типу С – безмієлінові нервові волокна більшість яких відносяться до постгангліонарних волокон симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Такий тип волокон проводить збудження від больових рецепторів, терморецепторів та рецепторів тиску [150; 6; 20].

Розвиток запалення в тканинах, призводить до зниження порогу збудження на стільки, що вони починають активуватися при силі стимуляції, яка в нормі була достатньою для збудження тільки А-бета волокон. Під час розвитку ішемії, процеси збудження в товстих мієлінізованих волокнах порушуються

раніше ніж в тонких. В наслідок чого у людини відбувається втрата чутливості до дотиків та зміщенню тканин [193; 195].

В. А. Смирнов (2002) вважав, що зміни у нервових волокнах можуть містити дегенеративні процеси, при яких відбувається одночасно і розпад осевого циліндра і мієлінової оболонки, так і периаксіальна сегментація м'якотних волокон, що супроводжується змінами шванівських клітин та суттєво не пошкоджуючи осевих циліндрів [89].

У деяких джерелах літератури вказується на різні періоди функціонального відновлення НАН. Так, Hirsch J.M.(1997) зазначає, що середній період функціонального відновлення НАН становить 3-8 тижнів після операції з його латералізації, і до 5-7 тижнів після транспозиції (переміщення). Згідно даних Bartling R. et al. (1999), функції НАН відновлюються через 4 місяці, за Westermarck A. (2008) - через 16 місяців або навіть через 2 роки після проявів *neurapraxii* [84; 3; 213; 214; 215; 6; 216].

Травмуючим фактором НАН, є також видалення третіх молярів [190; 192; 202]. Відомо, що 17 -32 % населення мають ретеновані треті моляри, із них – 73.5 % нижні, а 66 % - є ті, що повністю не прорізалися, і саме вони складають більший ризик патологічних змін (192; 210; 215). Видалення зубів мудрості особливо травматичне, коли мова йде про екстракції дистопованих зубів [186; 166; 163; 157; 16; 216], положення яких є глибоким та близьким до нижньощелепового каналу та судинно-нервового пучка, що в наступному призводить до тривалої реабілітації пацієнтів з сенсорними порушеннями периферичних гілочок нижньощелепного нерва [16; 25; 190; 192; 206]. Для профілактики даного виду ускладнень, авторами було запропоновано: детальна підготовка до видалення зубів з використанням додаткових методів дослідження, а саме – комп'ютерна томографія, яка дозволяє виявити індивідуальну мінливість даних анатомічних структур [92; 16; 25; 180].

Оперативне втручання на щелепах, за даними Morse DR (2007), було причиною неврологічного болю у 5,81% випадків. У хворих через кілька днів після резекції верхівки кореня зуба [191] при періоститах, зазвичай протягом

тижня, в зоні відповідної гілки трійчастого нерва виникав больовий синдром, який в подальшому припинявся [70]. Крім механічних і температурних факторів, поранення НАН може бути пов'язано з інфекцією [116].

Іншою причиною парестезії можуть бути отруйні метаболічні продукти бактерій або запальні частки, утворені після пошкодження тканини [19; 14; 11; 204], які приводять до парестезії, в результаті накопичення гнійного ексудату в нижньощелепному каналі [193; 194; 197; 195; 183].

У своїх роботах Kubihus R. (2001) наводить дані про те, що 17,75% пацієнтів страждають від травмуючого пошкодження НАН після установки імплантатів [85; 141; 137; 187; 215; 59], причому в 9,92% випадків пошкодження визначається як *neurapraxia*, в 7,05 %, - як *axonotmesis*, а в 0,78% випадків - як *neurotmesis*. Травмування НАН під час імплантації, за статистичними даними, складає 30- 35% випадків [59]. Згідно з іншими авторам, неврологічні ускладнення супроводжують імплантацію жорстких структур в тілі нижньої щелепи від 8,5% [176] до 77,8% випадків [189]. А на думку Тимофєєва О. О., Весова О. П. (2014) неврологічні зміни після хірургічного етапу дентальної імплантації частіше зустрічались на нижній щелепі (52,1 %), ніж на верхній (47,9%), в наслідок чого серед пацієнтів спостерігалась втрата тактильної, больової та температурної чутливості різного ступеня вираженості, яка після завершення відповідної терапії повністю відновлювалась [151].

Особливо важливо те, що травмування НАН приводить до функціональних розладів нерва, включаючи збільшену чутливість, що характеризується скороченням рецепторів, збільшенням больового порогу. Дослідивши реакцію на травму периферичних нервів, Davis H.W. з співавторами (2000) такому функціональному стану нерва, як *neurapraxia*, дали назву «метаболічний блок». Згідно Sunderland S. (1979), пошкодження нерва цього типу класифікуються як перша ступінь (всі пошкодження оцінюються в масштабі оцінки по 5 ступеням), такий тип пошкодження найбільш поширений - 22,4% від усіх травм НАН і можна охарактеризувати як «оборотна *neurapraxia*» [193; 195].

За даними ВООЗ, пошкодження нижнього альвеолярного нерва можна

розділити на п'ять основних категорій: повний розрив, частковий розрив, набряклість нерва без розриву, травма (стиснення) при відносно незмінному нерві, посттравматичний фіброз нерва [195].

Серед найбільш розповсюджених ускладнень у практиці лікаря стоматолога терапевтичного профілю, є потрапляння пломбувального матеріалу за межі верхівки кореня зуба в м'які тканини, нижньощелепний канал, пародонт і верхньощелепний синус [33; 216; 73; 77; 4; 1; 5; 12], яке приводить до виникненням парестезій і невритів травматичного генезу [73; 5; 14]. Розвиток подібної ситуації обумовлюються, перш за все, нехтуванням рутинної підготовки пацієнта на етапі планування ендодонтичної терапії, а саме: відсутність променевих методів дослідження, недотримання техніки препарування кореневого каналу, зокрема при не використанні апекс-локаторів, а також не врахування особливостей анатомічної будови коренів зубів [10; 16; 19; 20; 42; 44; 60], та анатомічної будови нижньої щелепи [64; 88; 205; 178].

Слід зазначити, що під час контакту та довготривалому впливі пломбувальних матеріалів з *n. alveolaris inferior* - виникає його некроз [10; 15; 19; 84; 124; 126; 97], а найбільш виражені деструктивні зміни у нервових волокнах нижнього альвеолярного нерву та оточуючих тканинах відзначаються при контакті тканин з резорцин-формаліновою пастою та після пломбування кореневих каналів пастами, до складу яких входять гіпохлорит натрію, гідроксид кальцію, або вісмут [137; 122, 130]. Такі матеріали, окрім безпосереднього механічного впливу (стиснення), чинять також і подразнюючу хімічну та нейротоксичну дію, що проявляється розвитком гострої компресійно-токсичної невропатії [137; 151; 214; 212; 50]. Провідною етіологічною ланкою при механічній травмі нижнього альвеолярного нерва, є його компресія або краш-ураження пломбувальними матеріалами, які проштовхуються далеко за верхівку кореня [127; 212], що може спровокувати неврит, невралгію, ускладнену нейродермітом, нейродеструкцію або нейродегенерацію із послідовними склеротичними змінами [214; 198; 212; 165].

Покрокова схема постадійного формування компресійно-токсичної

невропатії при ятрогенному ураженні нижнього альвеолярного нерва характеризується наступними етапами: 1 – гостре порушення неврального та периневрального кровобігу в артеріолах і венулах, які супроводжують нерв (судини-супутники); 2 – лімфостаз та гідронефрит в периневральних і ендоневральних просторах; 3 – порушення внутрішньоневронального метаболізму; 4 – розвиток асептичного запалення, деструктивно-дегенеративні зміни у волокнах, активація нейроглії, невросклеротичні зміни; 5 – функціональні порушення нерва [122].

Клінічний локальний статус характеризується зниженням або випаданням чутливості (від незначної гіпостезії до анестезії) та появі болю в нижній щелепі. Всі ці симптоми залежать не тільки від сили стискання нерва, але і від токсичності пломбувального матеріалу [83; 84; 88; 90; 186; 166; 163; 212].

Встановлено, що чим більший проміжок часу між введенням пломбувального матеріалу в нижньощелепний канал і хірургічним втручанням з його евакуації, тим сумнівним є повне відновлення чутливості та морфофункціональних характеристик нерву [58; 90; 42; 44; 30; 151; 152]. Очевидно, що чим раніше усувається альтераційний вплив пломбувального матеріалу на нерв, тим легше протікає реабілітаційний період і швидше відновлюється чутливість відповідних зон щелепно-лицевої ділянки [90; 106; 102]. Однак, пошкодження нерва після оперативного втручання не завжди повністю можливо вилікувати. Так, після мікрохірургічної ревізії та інтерпозиції в терміни 3-6 місяців після пломбування, успішна терапія можлива тільки в у половині усіх випадків [113; 116; 195]. Порушення анатомо-морфологічної цілісності НАН суттєво порушує трофіку зубів, які знаходяться дистальніше місця ураження, і являє собою один із факторів, що сприяє формуванню осередків хронічної одонтогенної інфекції, що є фоном для розвитку більш важких ускладнень, таких як одонтогенний остеомієліт, який, в свою чергу, може призвести до сепсису, абсцесу, розвитку флегмони нижньощелепної ділянки, тощо [142; 76; 216].

Згідно сучасних уявлень, після первинного руйнування структур нервових волокон, механізм його пошкодження і наступної загибелі, пов'язаний з

формуванням дефіциту макроергів та дискоординації в циклі трикарбонових кислот, розвитком лактат-ацидозу, глутаматної та стероїдної нейротоксичності, оксидативного та нітрозативного стресу, запуску каскаду арахідонової кислоти, утворенням цитокінів та інтерлейкінів, індукцією апоптотичних програм та невронекрозу [47; 90; 106; 99].

Слід також відмітити, що після повторного хірургічного втручання з приводу видалення пломбувального матеріалу, має місце постреперфузійне ураження нерву, яке пов'язане із відновленням кровопостачання [56; 48]. В окремих, випадках кровоплин в артеріях-супутниках НАН може не відновитись (синдром «no-reflow»), через рефлексорний вазоспазм, або при тривалій компресії, внаслідок облітерації просвіту судини [56]. Аналогічні метаболічні зрушення мають місце і в нейронах, які формують волокна НАН, оскільки біологічно-активні агенти, через аксональний плин потрапляють до нейроцитів [109; 106], що, у свою чергу, додатково, вторинно порушує гомеостаз у нервах (аксонах нейронів), утворюючи патофізіологічне коло, що призводить до загибелі апоптотичним, або некротичним шляхом нервових волокон разом із нейронами аксонів, які входять до їх складу [21; 93; 144; 7; 82; 20].

Для вивчення впливу пломбувальних матеріалів на періапикальні тканини попередньо використовували наступні методи: "Теорія пологої труби" (запропонована Rickert om і Dixon om в 1931р.), що полягала в тому, що голки від шприців для підшкірних інєкцій були імплантовані в спину кроликів, в наслідок чого виникало запалення. В подальшому в ці ділянки були розміщені видалені запломбовані і не запломбовані стерильні зуби в шкіру та м'язи кролика. Недоліком цього методу є те що ці умови не відповідають заапикальним умовам (Pierre Mashtou. 2006).

Відома також експериментальна модель на собаках. Проводили трепанацію зубів з наступним пломбуванням корневих каналів з виведенням матеріалу за верхівку. В подальшому проводили вирізку блоків с зубами і вивчали зміни періапикальних тканин (84).

Наступним відомим методом до слідження є вивчення чутливості клітин

строми кісткового мозку людини (*in vitro*) до матеріалів. Клітини строми кісткового мозку людини отримували в ході ортопедичних і стоматологічних хірургічних втручань. Була проведена методика культивування запропонована Астаховою В. С. (в стерильних умовах вимивали ядерні клітини кісткового мозку в середовищі 199 на магнітній мішалці, потім за допомогою камери Горяєва вели підрахунок вимитих ядерних клітин з данного об'єкта вивчаємого зразка спонгіози.)

Об'єм останнього вимірювали за об'ємом виштовхнутої рідини. Проводили посадку кістково-мозкових клітин в чашку Петрі. Недоліком даного методу те, що він є кропітким і матеріально потребує великих затрат (Головчанська А. Д. 2004).

За допомогою мікробіологічних досліджень велися вивчення антимікробних властивостей пломбувальних матеріалів. Шляхом посіву культур мікроорганізмів на чашки Петрі проводили оцінку антимікробних властивостей матеріалів по зонам розрідження поживних середовищ (Головчанська А. Д. 2004).

Зміни в періапикальних тканинах на пломбувальні матеріали спостерігали на мавпах. Даний метод схожий з методом дослідження, який проводився на собаках (Hesselgen G., Tronstad L. 1978).

Протягом останніх років, проведено багато досліджень , присвячених вивченню пошкодження НАН, патологічних змін, які виникають в нерві, методам дослідження реакції тканин та способам лікування ЯКТУ НАН [130; 30; 176; 199]. Так, М.К. Недзьведь та співавтори [90; 158; 84], в дослідях на кроликах описали патоморфологічні зміни в нижньому альвеолярному нерві при потраплянні пломбувальних матеріалів у нижньощелепний канал. При цьому було встановлено, що патологічні процеси відбуваються не тільки в периферичних, а також і в центральних структурах системи трійчастого нерва. Автори відмічають, що на 7-у добу після потрапляння пломбувального матеріалу у нижньощелепний канал процеси деструкції спостерігаються як у самому нерві, так і в провідній системі. Явища патоморфологічних змін в ядрах трійчастого

нерва з'являються при перебуванні травмуючого агента (матеріала) більше одного місяця. Явища інфільтрації та склерозу в стовбурі НАН з'являються після 1 місяця спостереження, а в головному мозку – після 4 місяців [15; 209; 90].

Д.Н. Шаблій (2013) при проведенні хірургічних втручань на щурах лінії Вістар, шляхом оголення судинно-нервового пучка в ділянці ментального отвору нижньої щелепи та накладанням кровоспинного затискача на 30 секунд, отримували модель травматично-компресійного ураження нижньоальвеолярного нерва, за рахунок накладання слизово-надкістного лоскуту та ушиванням рани кетгутовими швами [83; 158].

В результаті наукових досліджень В.І. Шепітько, Щ.Д. Данилів (2016), з вивчення гістоморфологічних характеристик трійчастого вузла в нормі у щурів [160]. Моделювання невралгії трійчастого нерва центрального генезу Г. М. Крижанівським та співавторами (2016), було досягнуто шляхом введення різних речовин в ноціцептивні структури, гальмівні механізми або деполяризацію нейронів [68]. Модель заключалася в введенні в каудальне тригемінальне ядро щурів токсину правця або пеніцилін, що призводило до гальмівних процесів та формування підвищеного збудження. Першими ознаками невралгії були короткочасні напади болю, які проявлялися у тварини у вигляді криків та вичісування мордочки в зоні виходу нерва. Доторкання до вражених зон- викликали тригерні болі. Реєстрацію змін у нервових волокнах вимірювали електроміограмою (підвищена скорочуваність жувальних м'язів) та реєстрація біоелектричної активності головного мозку щурів (епілептиформні розряди у сомато-сенсорній корі, більш виражені в контрлатеральній півкулі. Було відмічено, що при введенні в каудальне тригемінальне ядро медіаторів гліцина або ГАМК-призводили до зникнення болю на період дії медіаторів.

Вивчення патоморфологічних змін периферійних гілок трійчастого нерва в наслідок впливу різних пломбувальних матеріалів для корневих каналів, проводилися також і на собаках (Kornmann, F. 2002 р., Федотовым С. Н. та Colin W) [40; 46; 44; 35; 54; 188]. Були отримані дані, які свідчать про те, що всі пломбувальні матеріали мають безпосередній вплив на нижній альвеолярний

нерв у разі їх контакту з останнім.

При експериментальних дослідженнях на мавпах Blanas N., Kienle F., G. K. Sandor (2012) [168] було отримано більш реальну модель патоморфологічного процесу впливу матеріалів на нижній альвеолярний нерв, що дало можливість вивчити мутагенну активність пломбувальної пасти AN-Plus, шляхом мікроядерного теста *invitro* [44].

Найпоширенішою експериментальною моделлю 2000-х років були щури [83; 158], але через особливості анатомічної будови та «ювелірної» роботи з цими піддослідними тваринами, перевагу набули кролі породи Шиншила [31; 97; 2; 169; 211; 181; 196], які на сьогоднішній день, є «доступними» та легкими у проведенні експерименту, в щелепно-лицевій ділянці у яких, НАН знаходиться близько до краю нижньої щелепи, особливо в ділянці другого моляра, а також за своїми морфофункціональними характеристиками подібний до людського нижньощелепного нерву [10; 126].

Для експериментальної моделі пошкодження нижнього луночкового нерва Морозова М. М., Шаблій Д. М. [84] розробили спосіб який дозволяє відтворювати різні варіанти пошкоджень, що найбільш характерні для амбулаторного стоматологічного прийому та дозволяє отримати модель травматичного пошкодження нижнього луночкового нерва, яка є оптимальною, у зв'язку з тим, що всі маніпуляції виконують у присінку ротової порожнини експериментальних тварин, дає можливість проводити морфологічне дослідження як проксимального, так і дистального фрагментів травмованого нерва; модель дозволяє найгуманніше підійти до використання експериментальних тварин, оскільки виключається момент штучного пошкодження жувального м'яза та нижньої щелепи, що забезпечує найменшу травматичність операції; передбачає доступну і ефективну методику загального знеболення, що дає можливість призначення малих доз лікарських засобів, які вживаються для загальної анестезії, а також короткий час перебування експериментальних тварини в наркозі, що відповідає вимогам, щодо наукового експерименту з використанням тварин [84].

Для визначення проекції НАН Поліщук С. С., Шувалов С. М., Кобяков О. В. (2015)[96], розробили "Спосіб визначення проекції нижньоальвеолярного нерва на зовнішній поверхні нижньої щелепи" та профілактики його травми, коренів зубів та введення гвинтів в лунки видалених зубів, а також підвищення стабільності іммобілізованих фрагментів нижньої щелепи під час операції остеосинтезу нижньої щелепи титановими пластинами і гвинтами. Поставлена задача була вирішена шляхом створення та застосування під час операції остеосинтезу нижньої щелепи титановими пластинами і гвинтами індивідуального пластикового хірургічного шаблона, на якому відмічені проекції каналу нижньоальвеолярного нерва, коренів і лунок зубів, отворів під гвинти.

Розробка спеціальних електрофізіологічних проб з метою уточнення характеру травми нерва при дентальної імплантації є досить доцільною і клінічно затребуваною. Цілком припустимо, що в якості діагностичного тесту можливе використання методики дослідження електропотенціалів шкіри обличчя по Л. А. Григорьянц і С. В. Сірак (2006, 2012)[121; 36]. Авторами запропоновані і впроваджені в клінічну практику спеціальні прилади, що генерують електричні імпульси, які подаються на електроди в точках виходу нижнього альвеолярного нерва [186; 163].

Для ранньої верифікації патологічного процесу при пошкодженні НАН надається лабораторним методам діагностики (106; 58; 217; 101)

Так, Походенько-Чудакова І. О., Вількицька К. В., Попова І. Й. (2014) наводять дані при яких підвищення вмісту іонів Ca^{2+} може свідчити не лише про процеси відновлення кісткової тканини, але і про активацію репаративних процесів в нервовому волокні і відновленні його провідності. Автори відмічають, що зміна рівнів активності показників лужної фосфатази також відображають компенсаторні реакції перебудови кісткової тканини.

Зважаючи на низьку толерантність нервової тканини до впливу ішемічного чинника, рання верифікація наявності, ступеня та величини нейродеструктивних процесів у НАН дає змогу не тільки обрати тактику терапії, а й спрогнозувати сценарій можливих функціональних порушень [31].

Відомо, що основним маркером пошкодження як тіл нейронів, так і їх відростків (дендрити, аксони), є нейрон специфічна енолаза (NSE), яка характеризує інтенсифікацію нейротоксичного та постішемичного пошкодження нервової тканини [94]. Слід відмітити, що активність NSE не підвищується, якщо процес має перебіг по типу нейроапоптозу, оскільки останній, на відміну від некрозу (онкозу), характеризується збереженням мембранної цілісності клітин.

Також встановлено, що одним із індикаторів пошкодження може бути нейрогліальний білок S100 (білок зв'язує кальцій), який виробляється, і виділяється, головним чином, гліальними клітинами і клітинами Шванна центральної та периферичної нервової системи і є специфічним біохімічним маркером при травматичних ушкодженнях головного мозку та нервових стовбурів, а поява навіть незначних його титрів, відіграє важливу прогностичну роль [94; 58; 217; 173; 101].

Тимофєєв О. О., Весова О. П. [151] наводять дані про те, що у залежності від виду неврологічного ураження, всіх досліджуваних лікували за допомогою таких методів: – пацієнтів з невралгією другої і третьої гілок трійчастого нерва лікували методом електронейростимуляції ураженого нерва на апаратурно-програмному комплексі ДИН-1, а з метою зменшення больового синдрому призначали Кетанов (внутрішньом'язово); - пацієнтів з невралго-невритом другої і третьої гілок трійчастого нерва лікували методом електронейростимуляції із призначенням Кетанову й Нейровітану (Мільгам); – пацієнтів з невритом другої і третьої гілок трійчастого нерва лікували з використанням Нуклео-Ц.М.Ф. форте й Нейровітану (Нільгам), а також із застосуванням електронейростимуляції. В той же час, обґрунтуванню включення до відновної терапії препаратів нейропротекторної спрямованості при ятрогенному враженню НАН пломбувальними матеріалами, в літературних джерелах висвітлюється поодинокі [83; 199; 82; 7; 101]. Відповідно, доцільність розробки та впровадження в практичну стоматологію нейроцитопротекторної (невроцитопротекторної) терапії, яка має за мету підвищити толерантність нервових волокон та нейроцитів, аксони яких формують їх склад до дії

механічних, хімічних, ішемічно-гіпоксичних, нейротоксичних чинників при комплексному лікуванні хворих з ятрогенним компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерва, поряд із хірургічною тактикою, потребує вивченню [168; 40; 54]. Адже відомо, що зміни в метаболізмі нейронів та нервів периферичної та ЦНС в умовах ішемії та гіпоксії схожі і відбуваються поетапно, що дозволяє розробити інтегровані підходи до нейроцитопротекторної терапії уражень цих структур [41; 38; 199; 87; 82].

На сьогодні існує низка потенційних можливостей фармакологічного впливу на провідні щаблі розвитку патобіохімічних змін при травматичних та ішемічних ушкодженнях периферичної нервової системи [81]. Останніми роками, поява на вітчизняному фармацевтичному ринку великої кількості нових метаболітотропних лікарських засобів із цитопротекторною, нейрорепаративною, нейротрофічною та нейрореставраційною активністю (нейроцитопротектори :цитиколін, Нуклео Ц.М.Ф. форте, Гліатилін), нейропептиди (Церебролізін, Кортексин), антиоксиданти (Корвітин, Тіотриазолін, Мексидол та ін. похідні бурштинової кислоти), антигіпоксанти (Актовегін), Нейропротектори, що покращують мікроциркуляцію та перфузію, вітамінні комплекси, тощо), могла б сприяти покращенню результатів терапії при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва [79; 43; 199; 87; 82]. Відповідні дослідження в царині окресленої нозологічної категорії є досить обмеженими та містять протиріччя стосовно ефективності того чи іншого нейроцитопротектора [78; 54; 83; 87; 158; 92; 152; 199].

Оскільки дефіцит вітамінів групи В- найбільш розповсюджена причина полінейропатії після хірургічних втручань, Соколова Л. І. (2018) пропонує парентеральне використання вітаміна В12 дозою 1000 мкг/добу протягом тижня, з наступним щоденним використанням дозою 1000 мкг/добу. Поряд з цим, автором запропоновано використання допоміжних препаратів –фолієвої кислоти та вітаміну В1. На думку авторів, така терапія зменшує сенсорні прояви після 3-4 тижнів використання після оперативного втручання, але не вирішує основні проблеми ЯКТУ НАН.[38; 41; 43; 114; 119].

Шаблій Д.Н. та співавтори (2013) провели експериментальне дослідження лікувальних препаратів «Мільгама» та «Кокартин». За результатами досліджень, виявилось, що при короткочасній компресії судинно-нервового пучка, для лікування та профілактики тяжких дистрофічних змін, краще використовувати препарат «Мільгама» [158].

Сучасні уявлення про механізм розвитку ішемічного каскаду та роль і місце нейроцитопротекторних засобів дозволяють також виділити первинну та вторинну нейропротекцію [79; 43; 199; 87; 82]. Первинна нейропротекція спрямована на переривання швидких реакцій глутамат- кальцієвого каскаду, вільно радикальних механізмів і повинна бути проведена в перші години та перші три дні після ушкодження нервових структур, а вторинна- спрямована на зменшення віддалених наслідків, блокаду вивільнення цитокінів, гальмування прооксидантних ферментів, покращення метаболічних процесів та гальмуванню апоптозу, таку нейропротекцію варто розпочати через 3-6 годин після травми НАН та продовжувати терапію не менш ніж 7 днів.(106; 9, 111).

Тому більш перспективним вважається інший напрямок терапії ЯКТУ НАН – нейропротекція [87]. Як зазначає Мамчур В.Й. (2008), нейропротекція спрямована на збільшення часу виживання нейронів в умовах токсичного або / і ішемічного ураження. Своєчасне втручання у процес формування ішемічного каскаду за умов застосування нейропротекторних засобів може попередити або сповільнити процеси, що приводять до загибелі нейронів в ділянках ішемії [158;155].

Резюме

Таким чином, пошкодження нижнього альвеолярного нерва являється одним із найбільш небезпечних ускладнень в стоматології. Серед ускладнень найчастіше зустрічається гостра компресійно-токсична невропатія нижнього альвеолярного нерва - тяжкий наслідок надмірного виведення пломбувального матеріалу в періапикальні тканини, канал нижньої щелепи або ментальний отвір.

Дані огляду літератури, які проведені, свідчать про те, що ступінь вивчення ранніх діагностичних критеріїв виникнення ускладнень при ЯКТУ НАН

пломбувальними матеріалами, залишаються до кінця не розкритими, особливо, можливості та доцільності імуноферментного визначення активності NSE та титру білка S100, як маркерів наявності та інтенсивності перебігу деструктивно-дегенеративних процесів у нижньому альвеолярному нерві при його ятрогенному компресійно-токсичному ураженні, що потребує експериментального дослідження.

Пломбувальні матеріали, при ЯКТУ НАН, чинять пошкоджуючу дію на оточуючі тканини. Рівень впливу напряду залежить від тривалості знаходження матеріалу за межами зуба та хімічного складу матеріалу. Діагностика проявів таких ускладнень не викликає труднощів, однак лікування їх залишається складним завданням як для стоматологів так і неврологів і нейростоматологів [177; 44; 11]. Відповідно, доцільність розробки та впровадження в практичну стоматологію нейроцитопротекторної (невроцитопротекторної) терапії, яка має за мету підвищити толерантність нервових волокон та нейроцитів, аксони яких формують їх склад до дії механічних, хімічних, ішемічно-гіпоксичних, нейротоксичних чинників при комплексному лікуванні хворих з ятрогенним компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерва, поряд із хірургічною тактикою, потребує вивчення.

РОЗДІЛ 2

ВИКЛАД ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДИКИ Й ОСНОВНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наукове дослідження виконано на кафедрі терапевтичної стоматології, науково-дослідній лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (ВНМУ) та на базі міського комунального підприємства «Вінницький стоматологічний центр» (МКП ВМСЦ) у період з 2016 по 2018 р. р. (Договір від 05.01.2016 р.)

Перший етап полягав у виконанні експериментальної частини роботи, згідно завдань дослідження, другий – проспективний клінічний аналіз результатів лікування та спостереження за хворими в гострий період ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва (ЯКТУ НАН) пломбувальними матеріалами.

Характер та об'єм виконаних досліджень наведений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 - Характер та об'єм виконаних досліджень

Характер досліджень	Кількість досліджень
Клінічне обстеження хворих з ЯКТУ НАН та практично здорових осіб	45
Прооперовано хворих	20
Рентгенологічні методи обстеження	65
Електрофізіологічні методи обстеження	165
Біохімічні дослідження хворим	165
Експериментальна модель зі створення ЯКТУ НАН (кролі)	63
Дослідження Гассерового вузла при ЯКТУ НАН пломбувальними матеріалами	27
Експериментальна модель лікування ЯКТУ НАН	35
Біохімічні дослідження в експерименті	42
Лазер-доплерографічний метод дослідження в експерименті	35

Матеріали дисертації вивчені на засіданні комітету з питань біоетики ВНМУ (протокол № 12 від 10.12.2015р. та протокол № 1 від 31.01.2018 р.). Встановлено, що дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України і можуть бути використані в науковій роботі.

Для здійснення поставленої мети нами був розроблений спосіб лікування ЯКТУ НАН, на який отримано Державний патент України на корисну модель: № 30029 від 11. 02. 2008. -4 с. та №125481 від 10.05.2018.- 4с.

2.1. Матеріали і методи клінічного дослідження

У дослідженні приймали участь 40 пацієнтів чоловічої статі з ятрогенним ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами (невропатія нижнього альвеолярного нерва) на основі резорцин-формаліну та епоксидної смоли, віком від 25 до 60 років, без супутньої стоматологічної та загальної соматичної патології, оглянутих невропатологом. Контрольна група становила 5 осіб (табл. 2.1).

Таблиця 2.2 - Розподіл пацієнтів за віком та застосуванням пломбувальних матеріалів

Вік (в роках)	На основі резорцин-формаліну		На основі епоксидної смоли		Всього	
	п	%	п	%	п	%
25-35	8	20,0	14	35,0	22	55,0
35-60	12	30,0	6	15,0	18	45
Загалом	20	50,0	20	50,0	40	100

Наведені дані свідчать про те, що частота потрапляння пломбувального

матеріалу на основі резорцин-формаліну у групі пацієнтів віком від 25 до 35 років становила 20 %, віком від 35 до 60 років – 30%.

Протилежні показники були отримані серед пацієнтів, в яких ЯКТУ НАН було викликано пастою на основі епоксидної смоли. «Популярність» використання цієї пасти була більш розповсюджена у групах пацієнтів віком від 25 до 35 років і становило 35 % , віком від 35 до 60 років - 15 %.

Обстеження та лікування хворих проводили за письмовою згодою пацієнтів, які 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:

Перша – контрольна група.

До другої підгрупи - віднесені пацієнти, яким проводили протокольну терапію.

До складу третьої підгрупи увійшли хворі з ЯКТУ НАН, яким на тлі протокольної терапії залучали хірургічне втручання (видалення пломбувального матеріалу із нижньощелепного каналу).

Четверта підгрупа складалася із хворих, яким проводили лікування з включенням до протокольної терапії нейропротектора на основі амантадину гідрохлорид.

П'яту підгрупу пацієнтів становили особи, яким проводили комплексне лікування, а саме, хірургічне та медикаментозне з залученням нейропротекторної терапії.

Слід зазначити, що потрапляння пломбувального матеріалу (незалежно від складу) у нижньощелепний канал, завжди супроводжувалося контактом з НАН та розвитком його ЯКТУ.

Давність захворювання коливалася від декількох діб до тижня. Основними клінічними ознаками ЯКТУ НАН були: тупий біль, дискомфорт при догляді за ротовою порожниною, відчуття оніміння на боці ураженої половини нижньої

губи і підборіддя.

Діагностування пошкодження НАН пломбувальними матеріалами проводилося також на основі додаткових методів, насамперед: панорамних рентгенограм, комп'ютерної томографії з метою визначення точної локалізації кореневого герметика у нижньощелепному каналі, електроодонтометричної діагностики - як спосіб визначення вітальності сусідніх зубів у зоні ураження та нейромаркерні показники сироватки крові, де забір крові проводився на 7-му, 14 та 30 добу досліджень. До груп спостереження були віднесені лише пацієнти у яких сироваткові маркери були не нижчі ніж: NSE за 22,0 нг/мл та S100 – 18,0 нг/мл, відповідно.

Електроодонтометричне дослідження інтактних зубів в ділянці виникнення ЯКТУ НАН, проводилось за допомогою багатофункціонального стоматологічного апарату «EndoEst 3D» (виробник РФ) (рис. 2.1). Електричні та експлуатаційні характеристики апарату затверджені вимогам європейських стандартів EN61326, EN60601-1-1-2. Згідно інструкції до апарату, на премолярах і молярах заміри електрозбудливості пульпи проводили на щічних та медіально щічних бугорках попередньо ізольованих від слини і змащених гідрогелем або зубною пастою. До уваги не ураховувались зуби, де попередньо було проведено ендодонтичне лікування чи покриті коронками.

За даними електронної шкали реєстрували порогову силу струму: інтактна пульпа реагувала на силу струму 2-6 мкА, глибокий карієс- 10-18 мкА, некроз коронкової пульпи 50-60 мкА, некроз пульпи - 100 мкА.

Протокол медикаментозного лікування. Основна медикаментозна терапія ЯКТУ НАН проводилась згідно додатку до наказу МОЗ України №566 від 23.11.2004 р. та включала використання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ); антигістамінні препарати, як протиалергічний засіб по відношенню до дії складових корневих герметиків; діуретичні засоби – для зменшення набряку в тканинах; призначали вітаміни групи «В» - для відновлення структури нервових волокон та нейропровідності.



Рис. 2.1. Багатофункціональний стоматологічний апарат “ EndoEst 3D”.

В досліджуваній групі хворих – до існуючого протоколу лікування використовували препарат на основі амантадину гідрохлорид, як нейропротектор, що покращує відновлювальні процеси в нервовому волокні - 100 мг 2 рази на добу протягом усього періоду дослідження.

Протокол операції ЯКТУ НАН. Оперативні втручання проводили в хірургічному відділенні МКП ВМСЦ (стоматологічна поліклініка) згідно договору від 05.01.2016р. Перед проведенням оперативного втручання, попередньо вивчалися рентгенологічні знімки для точного визначення місця знаходження пломбувального матеріалу у нижньощепному каналі.

Під sol. Ultracaini 4% с адреналіном 1:100000 шляхом провідникової та інфільтраційної анестезії робили розтин м'яких тканин починаючи від дистального краю другого моляра до дистальної поверхні першого премоляра, де проводили вертикальний послаблюючий розтин та відшарували слизово-окісний лоскут. Трепанацію кістки проводили в проекції НАН, в ділянці виведеного матеріалу (що попередньо було встановлено на рентгенологічному знімку). Під мікроскопом проводили видалення пломбувального матеріалу з каналу та

промивання рани 0,9% ізотонічним розчином натрію хлорид, з послідуєчим ушиванням та дренуванням рани. Обов'язково проводили рентгеноконтроль.

Матеріали та методи рентгенологічного дослідження.

Всього проведено 65 рентгенологічних досліджень з метою визначення локалізації пломбувального матеріалу та якості післяопераційного втручання на апараті «Planmeca Proscan» виконувалась цифрова ортопантомограма за стандартною методикою в проекції від 1:1,3 до 1,8. (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Цифрова ортопантомограма пацієнта К., 26 років, амбулаторна карта № 226141 з виведенням пломбувального матеріалу в 3.7 зубі у нижньощелепний канал.

2.2. Матеріали і методи експериментального дослідження

Експериментальні тварини. Під час роботи з лабораторними тваринами дотримані методичні рекомендації Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я (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» [86; 208].

Дотримуючись Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [Закон України 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 № 1 від 31.01.2018 р.).

Характеристики тест-системи. Вид – кролі. Порода – Шиншила. Стать – самці. Вік – 12 місяців. Маса тіла – 3,0-4,3 кг. Загальна кількість – 154 тваринин. Джерело – віварій ВНМУ ім. М. І. Пирогова. Період акліматизації – 10 діб. Кількість кролів у клітці – 2 особини. Розміри клітки для кролів – 200 x 200 x 150 см. Маркування клітки – шифр, номер дослідження, його назва, вид, номер тварини, назва та дозовий режим препарату, а також доба експерименту. Клітки з тваринами різних груп – знаходяться роздільно. Матеріал клітки – дерев'яний ящик з оцинкованою сіткою (кролі). Основний раціон – овес, хліб, конюшина, люцерна, або сіно за сезоном, коренеплоди (цукровий буряк, морква), трава, повнораціонний гранульований комбікорм збалансований за білками, жирами, вуглеводами мікро- та елементами і вітамінами. Джерело води – охолоджена кип'ячена вода в емальованих поїлках, закріплених над підлогою. Підстилка – тирса листяних дерев. Температура повітря – 20-25 °С. Вологість повітря – 50-55 %. Освітлення – 12 год на добу.

Після попереднього відбору, кролі зважувались, маркувались 1,0 % розчином діамантового зеленого і розсаджувались у клітки. Акліматизація тривала 10 діб. За добу до початку дослідження, всі тварини оглядались дипломованим зоотехніком. У дослідження включались тільки здорові кролі.

Рандомізація у групи здійснювалась за списком або методом мінімізації відмінностей за масою. Для кожної групи кролів 1 тварина залишалась у резерві.

Обґрунтування вибору тест-системи. Кролі – лабораторні тварини середнього розміру, і є загальновизнаним видом лабораторних тварин для досліджень лікарських засобів, нових фармацевтичних композицій, біологічно-активних речовин та препаратів, для котрих планується розширення інструкції

через застосування за новим призначенням [39; 181; 196]. Саме останній пункт – доведення можливості застосування препаратів нейропротекторної спрямованості за новим призначенням, і переслідує на меті даного дослідження. Власне сам об'єкт дослідження – ятрогенне компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерва (ЯКТУ НАН), яке для аналізу передбачає, із поміж інших біологічних матеріалів (наприклад, кров), забір також і складових системи нижній альвеолярний нерв/трійчастий (Гассеров) вузол, які мають малий розмір, об'єм та масу, диктує необхідність використовувати, що найменше, тварин середнього розміру.

Досліджуваний препарат та препарати порівняння. Амантадину гідрохлорид, капсули для перорального прийому по 100 мг № 50. Назва: Протипаркінсонічний препарат. Код: № N04BB01. Номер серії та дата виготовлення: № UA/6205/01/01 від 12.06.2017. Склад. Діюча речовина: 1 капсула (100 мг) містить амантадину гідрохлориду. Допоміжні речовини: лактоза, крохмаль картопляний, кислота стеаринова. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не охолоджувати.

Препарат порівняння № 1. Цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі), розчин для ін'єкцій, 1000 мг/4 мл (1000 мг) по 4 мл в ампулах № 5. Фармакотерапевтична група: засоби, що впливають на центральну нервову систему (ЦНС). Психостимулятори. Засоби, які застосовують при синдромі порушення уваги та гіперактивності (ADHD). Ноотропні засоби. Код № 06B X06. Номер серії та дата виготовлення. № UA/3198/01/01 від 07.07.2015 до 07.07.2020. Склад. Діюча речовина: 1 ампула (4 мл) розчину містить цитиколіну (у вигляді натрієвої солі) 500 мг або 1000 мг. Допоміжні речовини: соляна кислота або натрію гідроксид для коригування рН, вода для ін'єкцій. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не охолоджувати. Термін придатності: 07.07.2020р.

Препарат порівняння № 2. Церебролізину розчин для ін'єкцій 215,2 мг/млмп. 2 мл, №10. Назва: Церебролізін. Фармакотерапевтична група: психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі порушення уваги та

гіперактивності. Ноотропні засоби. Гідролізати і диривати тканин. Код N06B X26*. Склад. Діюча речовина: 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізину. Допоміжні речовини: натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. Номер серії та дата виготовлення. № UA/9989/01/01 від 18.03.2014 до 18.03.2019. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не охолоджувати. Термін придатності: 18.03.2019 р.

Препарат порівняння № 3. Тіоктова кислота відповідно 30 ОД/кг (1,2 мл/кг). Фармакотерапевтична група. Кислота тіоктова. Різні вітаміноподібні препарати. Код A16AX01 ACIDUM THIOCTICUM*. Склад. 1 ампула (24 мл) розчину містить: ліпоєвої кислоти етилендіамінової солі 755 мг еквівалентно ліпоєвої кислоти 600 мг. Допоміжні речовини: вода для ін'єкцій. Номер серії та дата виготовлення. № UA/6426/01/01 від 09.08.2017. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не охолоджувати. Термін придатності: до 09.08.2019 р.

Досліджувані пломбувальні матеріали.

Пломбувальний матеріал № 1. Резорцин формалінова паста - рентгеноконтрастна резорцин-формалінова паста для пломбування корневих каналів з дезінфікуючим ефектом. Робочий час – 1 година, при температурі +23°C. Час твердіння – 1 тиждень при температурі +37°C. Форма випуску: 40 г порошку і 2 рідини по 25 г. Застосування: Використовують як заповнювач коренів. Склад: порошок на основі оксид цинку, сульфату барію та параформальдегід (20 гр), лікувальна рідина для обробки каналів на основі формаліну (10 гр), рідина для затвердіння на основі резорцину (10 гр). Номер серії та дата виготовлення: № UA/2015948 від 03.201 до 03.2018. Умови зберігання: зберігати в темному, сухому, прохолодному місці, при температурі від +5, до +25°C.

Пломбувальний матеріал № 2. Епоксидна смола – пломбувальний матеріал для постійної obturaції корневих каналів з наступним використанням внутрішньо каналних штифтів. Робочий час – 4 години, при температурі +23°C. Час твердіння – 8 годин при температурі +37°C. Форма випуску: паста-паста по 4

г кожна. Склад: Паста А: епоксидна смола, вольфрамат кальцію, оксид цирконію, сіліцілен, оксид заліза; Паста В: аміни, вольфрамат кальцію, оксид цирконію, сіліцілен, силіконова олія. Номер серії та дата виготовлення: №UA/ 201806190055 від 04. 2015 до 04. 2018. Умови зберігання: зберігати в сухому місці при температурі від +10, до +24°C.

2.3. Характеристики власно розробленої експериментальної моделі ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва. Протоколи введення лікарських засобів. Первинні (скринінгові) методи оцінки ефективності

У зв'язку з великою зацікавленістю вчених щодо вивчення дії пломбувальних препаратів на періапикальні тканини, включаючи також і ятрогенне компресійне - токсичне ураження нижнього альвеолярного нерва та його лікування, виникла потреба у створенні нової моделі, яка слугувала б відображенням морфологічних процесів, які відбуваються в оточуючих тканинах.

Модель ятрогенного компресійно-токсичного ураження періапикальних тканин та нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами.

В основу корисної моделі «Спосіб експериментального вивчення дії пломбувальних матеріалів на тканини організму» (Патент України №30029 від. 11.02.2008) було поставлено завдання підвищити точність дослідження шляхом створення експериментальної моделі *in vivo*. Це досягається способом, що передбачає введення пломбувального матеріалу екстраоральним шляхом в періапикальні тканини. Згідно з корисною моделлю, виконували трепанаційний отвір в ділянці проекції верхівки кореня моляра, виділяли зубний мішечок і між кісткою і зубним мішечком вводили пломбувальний матеріал закриваючи трепанаційний отвір кістковою пластинкою з послідовним пошаровим ушиванням післяопераційної рани з накладанням асептичної пов'язки.

В стерильних умовах операційної віварію після премедикації в складі буторфанолгідротартрат 4мг/кг та папаверин, проводилась катетерезиція

кубітальної вени венозним катетером 26G. Під загальним знеболюванням (внутрішньовенно пропофолом (40 мг/кг) виконувалось оперативне втручання кролям породи Шиншила, відтворювали власне розроблену модель ЯКТУ НАН, шляхом екстраорального введення, через трепанаційний отвір в ділянці нижньощелепного каналу, пломбувального матеріалу. Трепанаційний отвір здійснювали за кістково-пластичною методикою зі збереженням цілісності окістя: проводили розтин м'яких тканин до 2 см в проекції верхівки кореня моляра, за допомогою дентальної фрези – робили трепанаційний розтин в проекції нижньощелепного каналу в який вводили досліджувані пломбувальні матеріали, ушивання рани (рис. 2.3.- 2.7.)



Рис. 2.3. Внутрішньовенне введення пропофолу. Експеримент № 23.



Рис. 2.4. Пошаровий розтин тканин з оголенням тіла нижньої щелепи.



Рис. 2.5. Створення трепанаційного отвору для доступу Експеримент № 23



Рис. 2.6. Введення пломбувального матеріалу (препарату) між верхівкою кореня зуба та зубним мішечком. Експеримент № 23



Рис. 2.7. Закриття отвору кортикальною пластинкою зуба. Експеримент № 23

З метою точної локалізації пломбувального матеріалу в нижньощелепному каналі кролям провели рентгенологічне дослідження (рис.2.8)

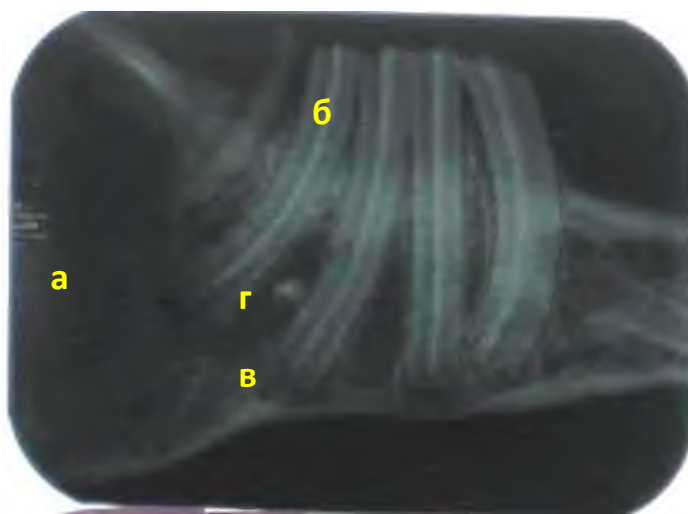


Рис. 2.8 Прицільна рентгенограма зубів кролика з пломбувальним матеріалом: а) альвеолярна кістка; б) зуб кролика; в) зубний мішечок; г) пломбувальний матеріал

Забір крові з крайової вени вуха проводили через 12 годин після моделювання патології та наприкінці 7, 14, 30 доби. Тварини виводились з дослідів через 30 днів.

Для проведення експериментального дослідження дії пломбувальних матеріалів на систему НАН/ трійчастий вузол, коливання показників нейромаркерів в сироватці крові, вивчення дієвості лікарських засобів та визначення найактивнішого нейропротекторного препарату, біохімічні зміни структур в клітинах трійчастого вузла, було проведено три серії експериментальних досліджень:

1-й блок - проводили на 21 піддослідній тварині, для вивчення дії досліджуваних пломбувальних матеріалів на НАН та змін показників титрів нейромаркерів (NSE та білок S100) в залежності від часових проміжків. В даній серії досліджень, тварини були розподілені у наступні групи: контрольна група (7 тварин) – здорові кролі без патологій в щелепно-лицьовій ділянці, тварини групи «А» (7 тварин) – в яких ЯКТУ НАН було змодельоване пломбувальним матеріалом на основі резорцин-формаліну, та група «Б» (7 тварин) – ЯКТУ НАН пастою на основі епоксидної смоли.

2-й блок експериментальних досліджень, було проведено базуючись на отриманих попередніх даних щодо коливань показників нейромаркерної активності титрів NSE та білка S100 і мало за мету вивчити активність лікарських препаратів, та серед них виділити «препарат-лідер» (кількість досліджуваних тварин 42). В цій серії досліджень були сформовані наступні групи тварин: контрольна група (7 тварин), група «А» та група «Б» (аналогічно, як і в попередній серії досліджень), та підгрупи тварин, в залежності від медикаментозного лікування:

I підгрупа – експериментальна, яким проводили оперативне втручання з моделюванням патології у наслідок впливу пломбувального матеріалу для кореневих каналів на НАН на основі резорцин-формалінової пасти (підгрупа I-A) та на основі епоксидного амінопропілену (підгрупа I-B) з послідуочим медикаментозним лікуванням упродовж 30 діб препаратом на основі амантадину гідрохлорид дозою 10 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш).

II підгрупа - експериментальна, яким проводили оперативне втручання з моделюванням патології у наслідок впливу пломбувального матеріалу для

кореневих каналів на НАН на основі резорцин-формалінової пасти (підгрупа II-A) та на основі епоксидного амінопропілену (підгрупа II-Б) з послідуєчим медикаментозним лікуванням упродовж 30 діб препаратом на основі церебролізину дозою 2 мл/кг, внутрішньовенно (в/в).

III підгрупа - експериментальна, яким проводили оперативне втручання з моделюванням патології у наслідок впливу пломбувального матеріалу для кореневих каналів на НАН на основі резорцин-формалінової пасти (підгрупа III-A) та на основі епоксидного амінопропілену (підгрупа III-Б) з послідуєчим медикаментозним лікуванням упродовж 30 діб препаратом на основі тіоктової кислоти (1,2 мл/кг), в/в.

IV підгрупа - експериментальна, яким проводили оперативне втручання з моделюванням патології у наслідок впливу пломбувального матеріалу для кореневих каналів на НАН на основі резорцин-формалінової пасти (підгрупа IV-A) та на основі епоксидного амінопропілену (підгрупа IV-Б) з послідуєчим медикаментозним лікуванням упродовж 30 діб препаратом на основі Цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі (31,5 мг/кг), в/в.

Через годину після моделювання патології здійснювали перше введення досліджуваних препаратів з інтервалом 12 год упродовж 30 діб експерименту: амантадину гідрохлориду, церебролізину, тіоктової кислоти та цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі (препарат на основі амантадину гідрохлорид вводили внутрішньошлунково (в/ш), решту препаратів-внутрішньовенно (в/в) у крайову вену вуха). Для в/ш застосування амантадину гідрохлорид готували його водну (на дистильованій воді) суспензію із твіном-80, розраховуючи концентрацію таким чином, щоб об'єм розчину, який вводився в/ш, становив 5 мл/кг. В/ш введення здійснювали, натще після 6 год деривації їжі.

Всі інші нейропротектори, вводили в/в повільно в крайову вену вуха, через попередньо встановлений катетер для інфузій. Просвіт катетера на всю довжину заповнювали титрованим розчином гепарину (1:100). В/ш застосування амантадину гідрохлорид поряд із в/в використанням решти нейропротекторів, на

наш погляд, є виправданим, оскільки перший добре всмоктується у кишково-шлунковому тракті, а максимальна концентрація в плазмі сягає через 4 години, що є достатнім по швидкості для початку реалізації первинної нейроцитопротекції. Для оцінки величини та ступеня деструкції мієлінової оболонки нервових волокон та нейронів, аксони яких формують НАН, використовували зміни активності нейрон-специфічної енолази (NSE) в сироватці крові, яку забирали з крайової вени вуха. Вивільнення NSE з пошкоджених аксонів НАН та нейронів трійчастого вузла у крові (підвищення її активності в сироватці) – маркер пошкодження їх структурної цілісності.

Нейромаркер верифікували методом твердо фазного імуноферментного аналізу з використанням набору NSE ELISA KIT (DAI, США) на приладі фірми “Hipson” (Чехія). При оцінці можливих механізмів захисної дії препаратів, у сироватці крові вивчали зміни титрів білка S100, який також відноситься до класу нейромаркерів і відображає активність нейроглії, як закономірну відповідь на масивне руйнування нервових волокон та нейронів Гассерового вузла. Його, як і енолазу верифікували ізоферментно в крові за допомогою наборів ELISAKIT (Fujirebio Diagnostics Inc., Швеція) на приладі фірми “Hipson” (Чехія).

Дослідження проводилися на базі Навчально-науково-дослідної лабораторії з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук «Фармадар» за консультуванням д. мед. н., проф. О. А. Ходаківського. Окремі фрагменти біохімічних досліджень було виконано на кафедрі біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М. І. Пирогова (д. мед. н., доцент А. В. Мельник).

Моніторинг активності NSE та титру білка S 100 проводили у кожній групі кролів на тлі окремого введення досліджуваних нейропротекторів на 7-му, 14-ту та 30-ту добу експерименту при використанні лише пломбувальної резорцин-формалінової суміші, оскільки остання є найтоксичнішою. Величину нейропротекторної дії обраних лікарських засобів оцінювали за їх спроможністю знижувати активність нейромаркерів відносно показників групи контрольних тварин. Препарат, який при цьому виявився найбільш ефективним, забезпечуючи максимальну деескалацію активності NSE та титру білка S 100, додатково

оцінювали на тлі ЯКТУ НАН матеріалом на основі епоксидної смоли.

3-й етап експериментальних досліджень полягав у вивченні на 30 добу експерименту мікроциркуляції в судинах *p. alveolaris inferior* за допомогою лазер-доплерографічного методу, порівнюючи групи тварин де не було медикаментозного лікування (14 тварин), та кролів, яких лікували нейропротекторним препаратом (14 кролів). Після виведення тварин з експерименту (30 доба), нами проведено ряд біохімічних досліджень трійчастого вузла.

Обґрунтування вибору препаратів-порівняння. Зважаючи на багатовекторний поетапний характер патобіохімічних змін в системі НАН/трійчастий вузол при його ЯКТУ, для всебічного ґрунтового встановлення можливих механізмів нейропротекторної дії лінійки препаратів із послідуочим виявлення найкращого засобу, було обрано одразу декілька препаратів порівняння, яким притаманна цитопротективна дія.

Першочерговий критерій відбору – захисний вплив потенційного претендента на роль референта має бути обумовлений його моделювальною дією на внутрішньоклітинний метаболізм, який може реалізуватись через антиоксидантну, антигіпоксичну активність, корекцію обміну NO та пов'язані із ним явища та процеси, прояви глутаматної ексайтотоксичності та гемодинамічні ефекти препарату.

Другий аспект відбору полягав у тому, що усі препарати порівняння, які були використані в нашому дослідженні, за державними клінічними протоколами входять до переліку засобів, що доцільно призначати хворим в якості нейро-, або ангіопротекторів при гострій церебральній ішемії (інсульт, черепно-мозкова травма, тощо) [39; 154; 38; 117]. Це є доречним та обґрунтованим з точки зору подібності патогенезу ураження ЯКТУ НАН із черепно-мозковою травмою. До того ж, усі перераховані мішені (нерв, трійчастий вузол), є чутливими до ішемічно-гіпоксичного чинника, що має місце і при травмі [114; 174; 153].

Характеристика біохімічних, протоково-цитометричних та функціональних (мікрогемоциркуляція) показників.

Інтенсифікація проліферативних явищ в нейронах Гассерового вузла, перш за все, асоціюється із поділом нейроглії, що можна ідентифікувати за допомогою специфічних тестів (зміни титрів S100) та використовуючи протоковий ДНК-цитометричний аналіз. Останній дає змогу вирахувати відсоток клітин, ядрена ДНК котрих знаходиться в процесі реплікації, тобто йде підготовка до мітозу сполучно-тканинних структур [156].

Поряд із використанням в якості нейромаркера NSE, монітувались зміни титрів S100 та залучався метод протокової цитометрії. Для проведення цитометричних досліджень, в якості об'єкту, використали трійчастий вузол [155; 156]. Протоково-цитометричний аналіз по визначенню відсоткового клітинного співвідношення і різних фаз клітинного циклу у суспензіях із трійчастого вузла кролів виконаного на базі Науково-дослідного центру ВНМУ ім. М. І. Пирогова при консультативній допомозі к. мед. н., ст. н. с. Черешнюка І.Л.

На 30-ту добу після моделювання патології, головний мозок кроля видалявся, з наступною екстракцією трійчастого вузла та подальшою промивкою холодним розчином 0,9% NaCl (рис. 2.9).

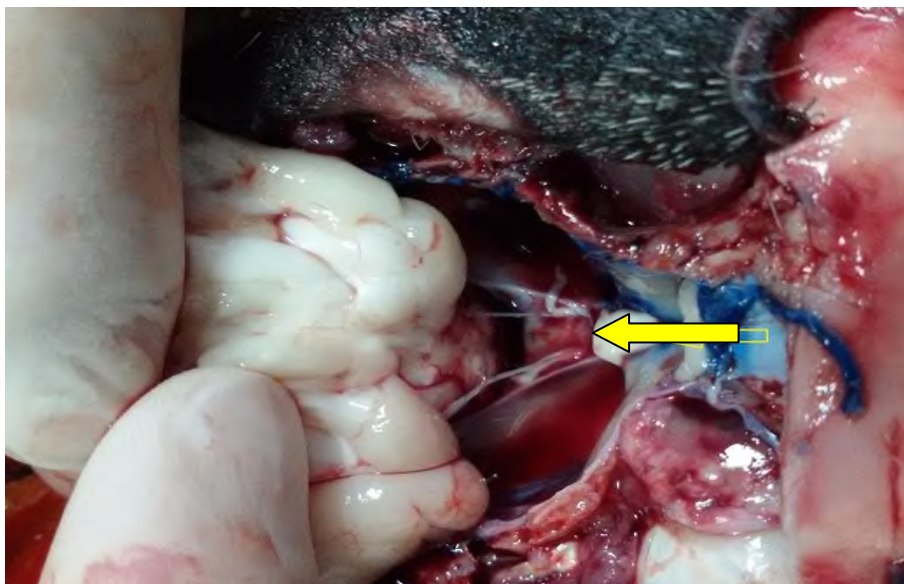


Рис. 2.9 Експеримент № 23, Макропрепарат № 23. Жовтою стрілкою відмічено трійчастий (Гассеров) вузол.

Вміст ДНК в ядрах клітинних структур Гассерового вузла визначався

шляхом протоково-цитометричного аналізу на багатofункціональному науково-дослідному однойменному цитометрі “PartecPAS” (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 Cell Trics 50 мкм (Partec, Німеччина). Для флуоресцентного збудження DAPI застосовували ультрафіолет. Якість промаркованих ядерних суспензій констатували із залученням флуоресцентного мікроскопу ЛЮМAM 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 [156].

Аналіз ДНК-гістограм виконували засобами програмного забезпечення проточного цитометру FloMax (Partec, Німеччина). Характеризували нижче перераховані параметри: G0G1 – відсоткове співвідношення ядер, які перебувають у фазі G0G1 клітинного циклу із вмістом ДНК = 2с до їх загальної дослідної кількості; S – відсоткове співвідношення ядер, які перебувають у фазі синтезу ДНК із її вмістом $> 2с$ та $< 4с$ до їх загальної дослідної кількості; G2 + M – відсоткове співвідношення ядер, які перебувають у фазі G2 + M клітинного циклу із вмістом ДНК = 4с до їх загальної дослідної кількості; IPt – індекс проліферації, який визначається за сумою показників S + (G2 + M); BP – блок проліферації, який оцінюється по співвідношенню $S/(G2 + M)$ (збільшення кількості клітин, які перебувають у фазі G2 + M клітинного циклу при низьких значеннях S-фази свідчить про затримку проліферації в стадії G2 + M) [156].

Визначення фрагментації ДНК (апоптоз) виконано шляхом виділення SUB-G0G1 ділянки на ДНК-гістограмах, оскільки інтервал RN1 (для CyStain DNA Step 1) та RN2 (для CyStain DNA Step 2) перед піком G0G1 вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2n$.

Нейрогліальну проліферацію оцінювали за процентом співвідношенням клітин у фазі синтезу ДНК (фаза S) до їх загальної кількості у суспензії [156].

Функціональні методи дослідження ґрунтувалися на оцінці змін коефіцієнту мікроциркуляції (гемодинамічних параметрів мікроциркуляції) з поверхні нижньощелепного нерву на тлі застосування досліджуваних препаратів в умовах даної патології за допомогою лазерного доплерівського флоуметричного модуля ВІОРАС (США) (рис. 2.10).



Рис. 2.10 Експеримент № 50, Макропрепарат № 50. Етап реєстрації параметрів мікроциркуляції із поверхні нижнього щелепного нерву. Лазер-доплерографічний датчик притиснутий до поверхні нерву.

Лазерна доплерівська флоуметрія – це метод, що базується на застосуванні ефекту Доплера. Суть методу полягає в тому, що монохроматичний пучок світла малої інтенсивності, який випромінюється за допомогою червоного гелій-неонового оптичного випромінювача, проходить через гнучкий світловод і через кінцевик сенсора освітлює досліджувану ділянку тканини. Частина світла, що відбивається від тканини, через світловод потрапляє на фотоприймач сенсора. У відповідності до ефекту Доплера, тільки рухомі частинки (головним чином еритроцити) приводять до зсуву частоти. Спектр прийнятого сигналу обробляється і розраховується об'єм потоку (мл /хв /100 г тканини). Таким чином, в основі методу ЛДФ лежить вимірювання доплерівської компоненти в

спектрі відбитого лазерного сигналу, розсіяного на рухомих елементах крові. Особливістю запропонованого методу є його висока чутливість до зовнішніх і внутрішніх факторів впливу на регіонарний кровотік [93].

Зміни метаболічних показників у НАН кролів оцінювали через 30 діб після моделювання патології. Обраний часовий проміжок пов'язано із максимальними метаболічними та біохімічними змінами, які асоційовано із глутаматною ексайтотоксичністю та іншими зрушеннями в біохімічному гомеостазі нейронів Гассероного вузла.

Трійчастий вузол гомогенізували у середовищі 1,15 % розчину KCl (співвідношення 1:3). Пост'ядерну фракцію отримували з гомогенатів шляхом центрифугування (30 хв, 1500g при +4°C). Маркерною величиною, яка віддзеркалює зміни в енергетичному балансі, був пул аденозинтрифосфornoї кислоти (АТФ). Вміст АТФ визначали в безбілковому трихлороцтовому екстракті нерва 1:5 (10 % розчин трихлороцтової кислоти) хроматографічним методом [109]. Кількість загального білка визначали мікробіуретовим методом з реактивом Бенедикта [67].

Про *ступінь активації оксидативного стресу* у вузлі судили за кінцевим продуктом процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – малоновим діальдегідом (МДА) та показником окисної модифікації білка (ОМБ) – карбонільними групами протеїнів (КГП). Рівні МДА та КГП верифікували за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [21] та із 2,4-динітрофенілгідразином [47] відповідно. Показники ОМБ визначалися за методом В. Halliwell по взаємодії окислених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ) і утворенням альдегідфенілгідразону (АФГ) і карбоксифенілгідразону (КФГ), що мають спектр поглинання при 274 нм 363 нм, відповідно.

Стан системи неврального антиоксидантного захисту оцінювали за активністю глутатіон пероксидази (ГПО) спектрофотометричним методом за накопиченням окисненого глутатіону [22]. ГПО відновлює за допомогою глутатіону відновленого гідроперексистрет-бутилу. Залишок відновленого трет-бутилу визначали за інтенсивністю забарвлення з нітропрусидом натрію, що має

максимум поглинання при довжині хвилі 540 нм. Активність ГПО оцінювали по спаданню глутатіону відновленого.

Про кількість NO судили за рівнем у гомогенатах трійчастого вузла стабільних метаболітів – нітритів та нітратів. Їх суму визначали за реакцією з реактивом Грісса після відновлення нітратів зависсю цинкового порошку в розчині амоніаку [63; 38]. Принцип методу полягає в тому, що стабільні метаболіти монооксиду азоту – нітрити, реагуючи з реактивом Грісса, утворюють стійкий забарвлений комплекс, який має максимум поглинання при довжині хвилі 540 нм.

2.4. Статистична обробка отриманих результатів дослідження

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою методів варіаційної статистики із використанням стандартного пакету прикладних програм багатомірного варіаційно-статистичного аналізу «STATISTICA 6,0» (належить ЦНІТ Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA) для Windows'XP (ліцензійний №RKKFD-W8DDF-6PMC4-KX3WW-CR6TI). Обробку отриманих результатів дослідження проводили використовуючи статистичні методи з вираховуванням відносних величин, середньої арифметичної, помилки репрезентативності та середнього квадратичного відхилення. Використовували параметричний t-критерій Стюдента 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 $\tilde{T}$ Вілкоксона – для визначення значущих змін у динаміці всередині групи, кутове перетворення Фішера – при обліку результатів в альтернативній формі. Достовірними вважали значення p . Результати обробляли за допомогою статистичної програми StatPlus 2009.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Шувалов С. М., Погоріла А. В. Деклараційний патент України на корисну модель № 30029 «Спосіб експериментального вивчення дії

пломбувальних матеріалів на тканини організму», бюлетень №3 від 11.02.2008.

2. Погоріла А. В., Шінкарук-Диковицька М. М., Ходаківський О.А.
Деклараційний патент України на корисну модель №125481 «Спосіб лікування
ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва»,
бюлетень №9 від 10.05.2018.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО, ІМУНОФЕРМЕНТНОГО, ЕЛЕКТРООДОНТОМЕТРИЧНОГО ТА РЕНТГЕНОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕНЬ ОСІБ РІЗНИХ ГРУП ДОСЛІДЖЕННЯ ІЗ ЯТРОГЕННИМ КОМПРЕСІЙНО-ТОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ НИЖНЬОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА ПЛОМБУВАЛЬНИМИ МАТЕРІАЛАМИ

3.1. Вивчення клінічних особливостей перебігу ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва у пацієнтів різних груп дослідження

Метою клінічного дослідження було: розробка ранніх діагностичних маркерів пошкодження НАН за рахунок критеріїв змін показників нейромаркерів в сироватці крові (NSE та титрів білка S 100) та проведення комплексних лікувальних заходів з залученням до протоколу лікування нейропротектора на основі амантадину гідрохлорид.

Для цього нами проведено ретельне обстеження 40 осіб, віком від 25 до 60 років без загально соматичних, неврологічних та стоматологічних захворювань.

В залежності від виведеного пломбувального матеріалу у нижньощелепний канал, пацієнти були поділені на дві основні групи. В групу «А» увійшли 20 осіб, у яких ЯКТУ НАН було викликане пломбувальним матеріалом на основі резорцин- формаліну (Р-Ф). В групу «Б» увійшли 20 осіб, у яких ЯКТУ НАН спровоковано пастою на основі епоксидної смоли (ЕС). В свою чергу, кожна група пацієнтів, в залежності від виду лікування, була поділена на такі підгрупи:

I – контрольна група становила 5 практично здорових осіб чоловічої статі.

До II підгрупи віднесені пацієнти, яким проводили протокольну терапію.

До складу III підгрупи увійшли пацієнти з ЯКТУ НАН, яким на тлі протокольної терапії залучали хірургічне втручання (видалення пломбу вального матеріалу із нижньощелепного каналу).

IV підгрупа становила хворих, яким проводили лікування з включенням до

протокольної терапії нейропротектора на основі амантадину гідрохлориду.

V підгрупу пацієнтів складала особи, яким проводили комплексне лікування, а саме, хірургічне та медикаментозне лікування з залученням нейропротектора.

Результати досліджень пацієнтів кожної групи порівнювали з здоровою групою (I) осіб.

Проведене клінічне обстеження пацієнтів засвідчило, що інтенсивність та характер болю залежав від природи пломбувального матеріалу.

Так, пацієнти групи «А» у 65 % випадків (13 чоловік) – відмічали різку пульсуючу, іррадіюючу біль в вухо та скроню, що супроводжувалось явищами парестезії шкіри щоки, підборіддя, губи та ясен у зоні ураження (рис. 3.1).

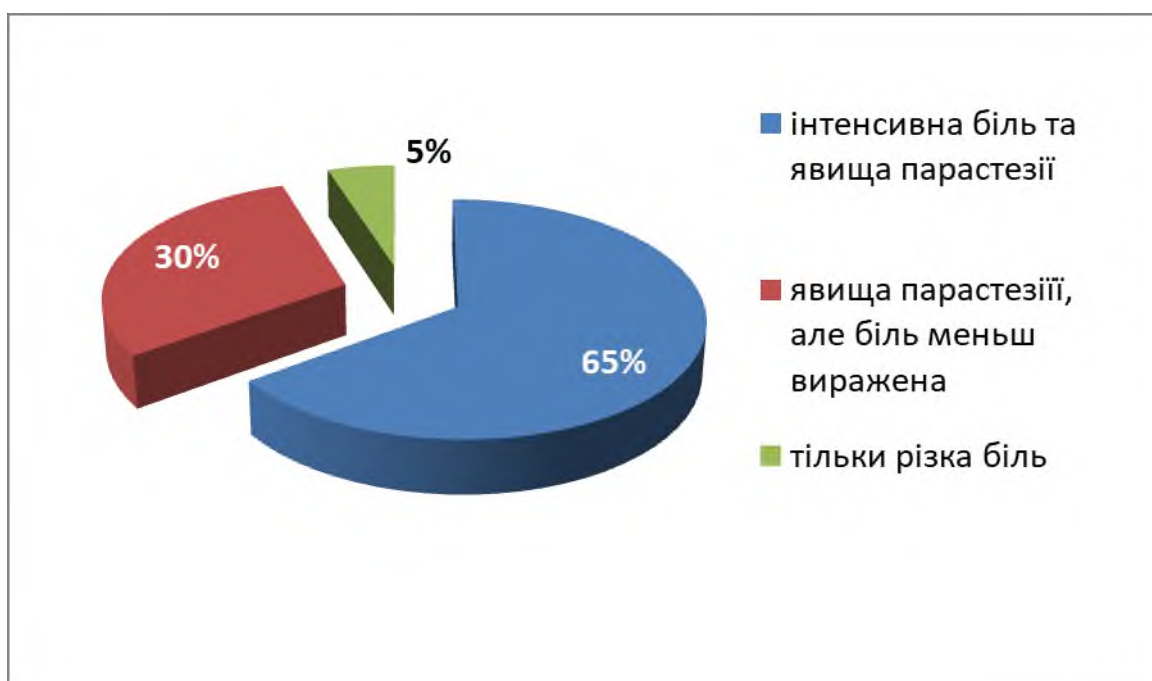


Рис. 3.1. Результати клінічної оцінки ураження нижнього альвеолярного нерва пастою на основі резорцин-формаліну (група «А»).

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.

Натомість, 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, іррадіюючої 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 накусуванні на лікований зуб (рис. 3.2)



Рис. 3.2. Результати клінічної оцінки ураження нижнього альвеолярного нерва пастою на основі епоксидної смоли (група «Б»).

3.2. Динаміка активності нейрон-специфічної енолази та титрів білка S100 у сироватці крові хворих на ятрогенне компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерва за різної лікувальної тактики

Результати досліджень динаміки активності нейрон-специфічної енолази та титрів білка S100 у сироватці крові хворих на ятрогенне компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерва за різної лікувальної тактики показали, що у осіб контрольної групи нейромаркерна активність в крові NSE не перевищувала $0,422 \pm 0,012$ нг/мл на початку та $0,428 \pm 0,008$ нг/мл ($p > 0,05$) в кінці

спостереження - 30-та доба, а білка S100 - $0,496 \pm 0,019$ нг/мл на початку та $0,514 \pm 0,010$ нг/мл в кінці спостереження. Натомість в другій підгрупі спостережень, активність у сироватці крові NSE при пломбуванні Р-Ф пастою або ЕС 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. Як вказувалось раніше, таким хворим проводилась терапія ЯКТУ НАН, котра не передбачала хірургічного втручання, а мала на меті лише медикаментозне, що включало призначення нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) високо селективного інгібітора циклооксигенази 2-го типу німесулід у по 100 мг двічі на добу.

Призначення НПЗЗ на 7-му добу спостереження, супроводжувалось зниженням відносно середніх вихідних значень активності NSE при пломбуванні каналу резорцин-формаліновою пастою 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 за використанням пломбувального матеріалу епоксидної смоли 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; $p < 0,001$ (табл.3.1).

Після лікування на 30 добу рівні NSE знижувався відносно вихідних значень та становив: при патології резорцин-формаліновою пастою - $10,910 \pm 0,161$ нг/мл; $p < 0,001$, епоксидною смолою - $8,542 \pm 0,085$ нг/мл; $p < 0,001$, титр білка S100 - при патології резорцин-формаліновою пастою - $10,762 \pm 0,226$ нг/мл ; $p < 0,001$, епоксидною смолою - $8,206 \pm 0,127$ нг/мл; $p < 0,001$.

Таблиця 3.1 - Динаміка активності нейрон-специфічної енолазита тирів білка S100у сироватці крові хворих на ЯКТУ НАН за різної лікувальної тактики упродовж 30-ти діб терапії, та здорових осіб ($M \pm m$; $n=45$)

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
1	2	3	4	5	6
ІІ-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* [©] [®]
ІІІ-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* [#] [©] [®]
ІV-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* [©] [®]

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6
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 групи хворих;
2. [#] – відносно II групи хворих;
3. α – відносно III групи хворих;
4. β – відносно IV групи хворих; © – відносно 7 доби; ® – відносно 14 доби.

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 оперативне 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 амантадину гідрохлориду 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 ($7,288 \pm 0,031$ нг/мл та $12,460 \pm 0,093$, $p < 0,001$; 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 амантадину гідрохлориду. 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 амантадину гідрохлорид та оперативного втручання) порівняно з терапією III підгрупи хворих. Слід зазначити, що рівні енолази 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 2,1 рази ($2,994 \pm 0,042$ нг/мл та $6,31 \pm 0,105$ нг/мл - 30 доба).

При ЯКТУ НАН пастою на основі епоксидних смол, 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.

Таким чином, на основі отриманого фактологічного матеріалу можна підвести певні підсумки. Порівнюючи нейромаркерну динаміку у підгрупах без нейропротекторної підтримки (II-га та III-тя) та в умовах призначення амантадину гідрохлорид, можна зробити заключення, що саме останній препарат спричиняє максимально потужну деескалацію, і активності NSE, і титрів білка S100. Отже, амантадин гідрохлорид проявляє нейропротекторну дію на систему нижній альвеолярний нерв/нейрони трійчастого вузла і його призначення хворим із ЯКТУ НАН пломбувальними матеріалами сприяє збереженню морфо-функціональної цілісності в цій системі, що особливо проявилось на 30 добу терапії.

Використані нами в дослідженні нейромаркери (нейрон-специфічна енолаза та білок S100), доречно запропонувати для клінічного використання, наприклад, як додатковий до рентгенологічного обстеження критерій не тільки наявного ЯКТУ НАН, а як маркер, що дає змогу кількісно і якісно виявити ступінь та глибину деструктивно-дегенеративного ураження в системі нижній альвеолярний нерв/нейрони трійчастого вузла. По-друге, маючи показники нейромаркерної активності в динаміці, є змога оцінити ефективність терапії ЯКТУ НАН. Виявлення критичного періоду максимальних-деструктивних змін на 14 добу ЯКТУ НАН, дає змогу змодельовати той чи інший вид терапії, відповідно до клінічних умов.

3.3. Динаміка показників електроодонтометрії хворих на ятрогенне компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами за різної лікувальної тактики

Результати електроодонтометричного дослідження (ЕОД) пульпи зубів у осіб контрольної групи становила $2,36 \pm 0,18$ мкА. Слід зазначити, що параметри ЕОД при наявності клінічної картини ЯКТУ НАН пломбувальним матеріалом на

основі резорцин-формаліну були встановлені статистично значимими ($<0,001$) та вищими показників ЕОД порівняно з результатами, отриманими в наслідок ЯКТУ НАН епоксидною смолою у всіх груп порівняння.

Порівнюючи показники ЕОД II-ї та IV-ї підгрупи пацієнтів, слід відмітити, що залучення до медикаментозної терапії препарату з нейропротекторною дією амантадину гідрохлорид покращував відновлення електропровідності пульпи вітальних зубів у зоні патології (табл.3.2).

Таблиця 3.2 - 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)	$2,36 \pm 0,18$			
	Доба спостережень	Пломбувальний матеріал		
		Група «А» Р-Ф	Критерій оцінки р	Група «Б» ЕС
II-га (ЯКТУ НАН + протокольна терапія)	7	$49 \pm 0,7$	$<0,001$	$43,2 \pm 0,91$
	14	$52,2 \pm 0,86$	$<0,001$	$46,4 \pm 0,67$
	30	$39,8 \pm 0,58$	$>0,05$	$38,0 \pm 0,83$
	Вихідний стан	$81,2 \pm 0,58$	$<0,001$	$69,6 \pm 0,51$
III-тя (ЯКТУ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування)	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	$26,4 \pm 1,02$	$<0,001$	$18,4 \pm 0,4$
	Вихідний стан	$80,8 \pm 0,58$	$<0,001$	$69,2 \pm 0,58$
IV-та (ЯКТУ НАН + протокольна терапія + амантадин гідрохлорид)	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 +	7	$21,8 \pm 0,66$	$<0,01$	$18,2 \pm 0,58$
	14	$21 \pm 0,45$	$<0,05$	$15,6 \pm 1,68$

протокольне хірургічне та терапевтичне лікування + амантадин гідрохлорид)	30	7,8±0,73	<0,05	5,4±0,51
	Вихідний стан	78,2±1,16	<0,001	68,8±1,07

Так на 7 добу ці показники у II підгрупі спостережень, де не використовувався амантадин гідрохлорид, ЕОД - $49 \pm 0,7$ мкА, при ЯКТУ НАН пастою на основі резорцин-формаліну, а на тлі патології викликану епоксидною смолою - $43,2 \pm 0,91$ мкА ($p < 0,001$), відповідно. В той же час у випадку медикаментозної терапії з залученням амантадину гідрохлориду, IV-а підгрупа, визначалося покращення відновлення провідності, яка становила $47,8 \pm 0,58$ мкА при ЯКТУ НАН пастою на основі резорцин-формаліну та $40,8 \pm 0,68$ мкА ($p < 0,01$) де чинником пошкодження НАН була епоксидна смола.

Аналіз ефективності лікування ЯКТУ НАН на 14 добу, коли відбувається 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 амантадин гідрохлорид ($38,6 \pm 0,74$ мкА; $p < 0,001$) на тлі ЯКТУ НАН епоксидною пастою та $50,4 \pm 1,21$ мкА; $p < 0,001$ – Р-Ф пастою. 30-ти денне лікування пацієнтів в обох підгрупах покращило електропровідність пульпи вітальних зубів у зоні патології відносно вихідних даних: у II-й підгрупі в 2 рази при ЯКТУ НАН резорцин формаліновою пастою (з $81,2 \pm 0,58$ мкА до $39,8 \pm 0,58$ мкА; $p < 0,001$), а при ЯКТУ НАН епоксидним силером 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 - амантадину гідрохлорид, покращення було в 2,6 рази у пацієнтів на тлі ЯКТУ НАН резорцин-формаліновою пастою (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; $p < 0,001$) при ЯКТУ НАН епоксидною пастою.

Таким чином, при порівнянні лікувальної ефективності II-ї та IV-ї

підгрупи, можна зробити висновок, що введення до схеми медикаментозного лікування нейропротектора амантадину гідрохлорид, як при пошкодженні НАН Р-Ф так і ЕС викликає краще відновлення електропровідності пульпи вітальних сусідніх зубів.

При оцінці отриманих даних, порівнюючи III та V підгрупи пацієнтів, де в останній, окрім медикаментозного та хірургічного лікування було залучено препарат амантадину гідрохлорид, встановлено, що на 7-му добу лікування відносно вихідних значень, в III підгрупі на фоні ЯКТУ НАН резорцин - формаліновою пастою 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 при ЯКТУ НАН епоксидним силером - 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 знизилися у 3,6 разів (з $78,2 \pm 1,16$ мкА до $21,8 \pm 0,66$ мкА; $p < 0,001$) на фоні ЯКТУ НАН резорцин-формаліновою пастою та у 3,8 рази (з $68,8 \pm 1,07$ мкА до $18,2 \pm 0,58$ мкА; $p < 0,001$) на тлі пошкодження НАН епоксидною смолою. 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 пацієнтів, де не було призначення нейропротекторів із ЯКТУ НАН пастою резорцин-формалінового складу, та у 3,4 рази ($5,4 \pm 0,51$ мкА та $18,4 \pm 0,4$ мкА) при пошкодженні НАН епоксидною смолою.

Отже, можна зробити висновок, що проведення комплексного лікування, яке включає в себе як медикаментозну терапію так і хірургічне вилучення надлишкового матеріалу з нижньощелепного каналу має терапевтичний та клінічний ефект, але підсилення медикаментозної терапії призначенням нейропротектора амантадину гідрохлорид, на ряду з оперативним втручанням, значно покращує відновлення електрозбудливості пульпи поруч розташованих

вітальних зубів, що може вказувати на відновлення нервових зв'язків утрачених в наслідок ЯКТУ НАН.

Нами встановлено, що при показниках ЕОД в межах від $68,8 \pm 1,07$ мкА до $81,2 \pm 0,58$ мкА ЯКТУ НАН пломбувальною сумішшю Р-Ф клінічна картина характеризувалася сильним больовим синдром, повним онімінням нижньої губи, підборіддя та слизової оболонки ясен. 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.

Треба відмітити, що пацієнти III підгрупи та V підгрупи, одразу після оперативного втручання з приводу видалення кореневого герметика із нижньощелепного каналу, зазначали про погіршення загального самопочуття, біль в ділянці операції та зниження показників електрозбудливості пульпи, та на 5-7 добу наставало покращення, повна відсутність болю та підвищення електрозбудливості. Серед пацієнтів III підгрупи на 30 добу - відновлення чутливості було частковим. На нашу думку, це пов'язано зі зниженням чутливості мієлінових нервових волокон типу А-бета та А-дельта, з якими безпосередньо пов'язані пороги больової чутливості та електрозбудливості. На прочут, пацієнти V підгрупи відмічали повне або частково повне відновлення чутливості шкіри, губи, слизової ясен у зоні ураження.

Таким чином, у всіх групах пацієнтів, не залежно від природи пломбувального матеріалу, будь то паста на основі резорцин-формаліну чи епоксидний силер при потраплянні у нижньощелепний канал провокувало підвищення електрозбудливості пульпи зубів та нейромаркерів NSE та титру білка S100, однак клінічна картина була різною (рис. 3.3).

У хворих з ЯКТУ НАН на фоні пломбувального матеріалу резорцин-формалінового ряду (рис.3.4) основними скаргами були: біль різної інтенсивності, особливо при натисканні на куркові зони, оніміння шкіри щоки та підборіддя та слизових, сухість шкіри на половині ураження.

В групі пацієнтів з ЯКТУ НАН епоксидним полімером відмічалось відчуття оніміння лише губи, ясен, та біль помірною характеру при натисканні на зону в ділянці ментального отвору (рис. 3.5).

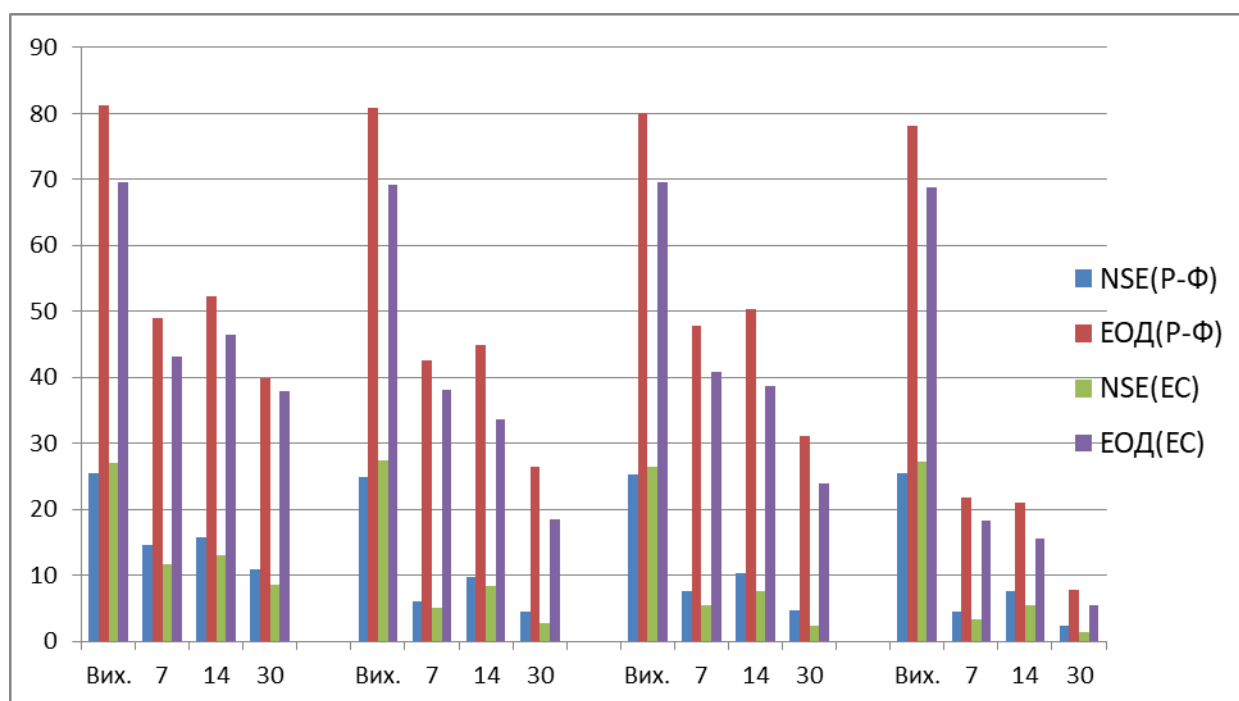


Рис.3.3. Динаміка співвідношення показників активності NSE та ЕОД у різні періоди лікування на фоні пломбувальних матеріалів на основі Р-Ф та ЕС.

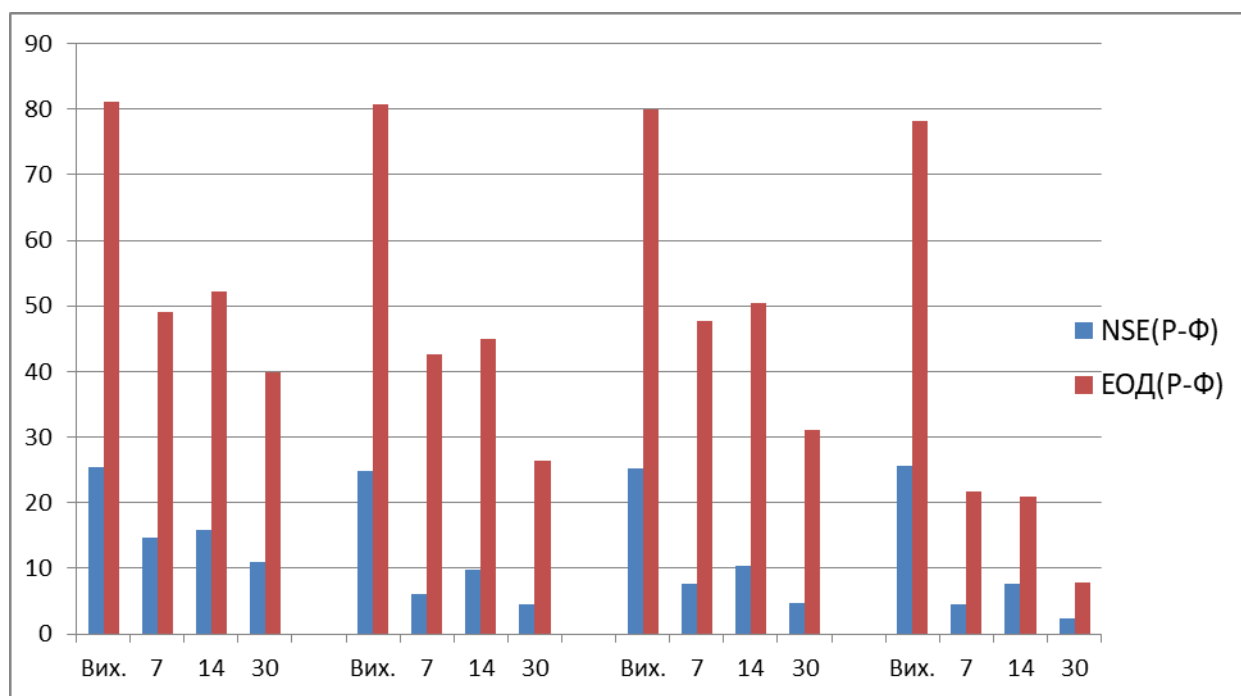


Рис. 3.4. Динаміка співвідношення показників активності NSE та EOD у різні періоди лікування на фоні пломбу вального матеріалу Р-Ф.

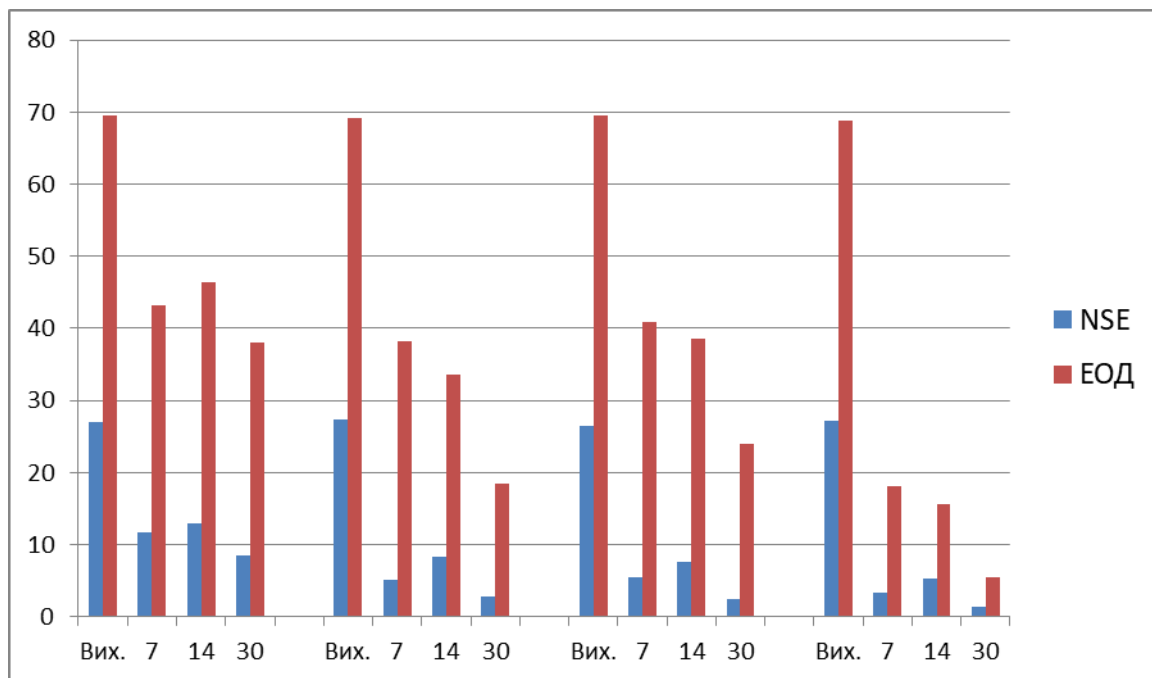


Рис. 3.5. Динаміка співвідношення показників активності NSE та EOD у різні періоди лікування на фоні пломбу вального матеріалу на основі ЕС.

Резюме

Результати проведених клінічних досліджень дозволяють зробити такий

підсумок. Характер та інтенсивність болі залежить від хімічного складу пломбувального матеріалу та часу його знаходження у нижньощелепному каналі. Визначення в сироватці крові нейромаркерної активності NSE та титру білка S100, вимір ЕОД вітальних сусідніх зубів у зоні ураження НАН пломбувальними матеріалами, клінічними даними, дозволяє оцінити ступінь змін, що відбуваються не лише на периферії, а й в системі нерв/трійчастий вузол, дають змогу слідкувати за ефективністю лікування, спрогнозувати подальше протікання хвороби, а також може бути одним із диференціально-діагностичним критерієм.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. 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).

2. 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», 16 – 17 листопада 2017р. – м. Вінниця. – С. 269-273.

3. 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.

4. Погоріла А. В. Обґрунтування використання нейромаркерів (NSE, білок S 100), як діагностичних маркерів пошкодження нижнього альвеолярного нерва в експерименті/ А. В. Погоріла., М. М. Шінкарук-Диковицька // INTERMEDICAL JOURNAL. 2018. II (12). С. 71-76.

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

6. 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

7. Шінкарук-Диковицька М. М., Клінічне обґрунтування доцільності використання нейропротектора при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами / М. М. Шінкарук-Диковицька, А. В. Погоріла // 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.

8. 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.

9. 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 травня Тернопіль, 2019

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ЯТРОГЕННОГО КОМПРЕСІЙНО-ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ НИЖНЬОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА З ВИКОРИСТАННЯМ НЕЙРОМАРКЕРІВ

Зважаючи на низьку толерантність нервової тканини до впливу ішемічного чинника, рання верифікація наявності, ступеня та величини нейродеструктивних процесів у НАН дає змогу не тільки обрати тактику терапії, а й спрогнозувати сценарій можливих функціональних порушень [121; 5;42; 88; 166; 201; 212].

Слід зазначити, що вимоги до клініко-лабораторних критеріїв обмежуються жорсткими часовими рамками (якомога рання діагностика), інформативністю (віддзеркалення факту необоротного ураження нейрональних структур) та пластичністю (швидка зміна параметрів відносно вихідних значень у відповідь на терапевтичний вплив) [121; 90; 5;30; 44; 107; 160].

На нашу думку, перерахованим критеріям відповідають деякі нейромаркери, зміна активності і титрів яких, поряд з клінічною картиною, променевими методами дослідження, може бути раннім діагностично-прогностичним показником деструктивних процесів у НАН. До таких нейромаркерів можна віднести нейрон-специфічну енолазу (NSE) та білок S100. Відомо, що основним маркером пошкодження як тіл нейронів, так і їх відростків (дендрити, аксони), а саме NSE [94; 31; 120; 93; 204]. NSE – це внутрішньоклітинний фермент центральної та периферичної нервової системи зі слабкою видоспецифічністю, присутній в клітинах нейроектодермального походження (нейронах головного мозку і периферичної нервової тканини) [94; 31; 120; 93; 204]. NSE, єдино відомий на сьогодні загальний маркер всіх диференційованих нейронів [94; 31; 120; 93; 204]. При захворюваннях, пов'язаних із безпосереднім залученням нервової тканини до патологічного процесу, якісні і кількісні визначення цього ензиму в сироватці крові дають

цінну інформацію про ступінь та інтенсифікацію ушкодження мембран нейронів та мієлінової оболонки нервів (дендритів і аксонів) [47; 4; 75; 145; 151; 9; 203]. Також NSE характеризує інтенсифікацію нейротоксичного та постішемичного пошкодження нервової тканини.

Таким чином, при наявності порушення мембранної цілісності тіл нейронів, або їх аксонально-дендритних ансамблів (нервів) в сироватці крові буде наростати активність NSE, і це вказує на нейронекротичні (некробіотичні) зміни в периферичній або ЦНС [47;155; 156; 101; 171]. Слід відмітити, що активність NSE не підвищується, якщо процес має перебіг по типу нейроапоптозу, оскільки останній, на відміну від некрозу (онкозу), характеризується збереженням мембранної цілісності клітин [156].

Нейрогліальних білок S100 (білок, що зв'язує кальцій), виробляється, і виділяється головним чином гліальними клітинами і клітинами Шванна центральної та периферичної нервової системи [173; 202]. Було встановлено, що він є специфічним біохімічним маркером при травматичних ушкодженнях головного мозку та нервових стовбурів, а поява навіть незначних його титрів, відіграє важливу прогностичну роль. Нейрогліальний білок S100 – специфічний білок астроцитарної глії, поділ якої – це закономірна відповідь нервової тканини на некротичні та некробіотичні процеси [173; 202]. Отже, між активністю NSE та титром білка S100 існує прямий кореляційний зв'язок: чим вища активність енолази (а значить: чим більший масив не зворотно ушкоджених нейронів або нервових волокон), тим будуть більшими білкові титри, що засвідчує заміщення пошкоджених ділянок астроцитарною глією, яка є гомологом сполучної тканини. Імуноферментне визначення обох маркерів має на меті не тільки сам факт ранньої (починаючи з першої доби) верифікації деструкції НАН при його ЯКТУ, а переслідує прогностичну ціль та дає змогу в динаміці контролювати ефективність терапії.

Таким чином, метою даного фрагменту роботи стало оцінити в експерименті можливість та доцільність імуноферментного визначення активності NSE та титру білка S100, як маркерів наявності та інтенсивності

перебігу деструктивно-дегенеративних процесів у нижньому альвеолярному нерві при його ятрогенному компресійно-токсичному ураженні на тлі використання двох різних за складом пломбувальних матеріалів (на основі резорцин-формаліну та епоксидних смол).

4.1. Ізоферментне визначення сироваткової активності нейрон-специфічної енолази та титру білка S-100 у кролів із компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерва

Проведене дослідження показало, що активність та титри нейрон-специфічних маркерів (відповідно NSE та білка S100) у здоровій групі тварин, не перевищували показників: NSE - 0,282 – 0,291 нг/мл та білок S100 – 0,451 – 0,549 нг/мл (табл. 4.1-4.4).

Таблиця 4.1 - Динаміка активності нейрон-специфічної енолази в сироватці крові кролів у різні періоди ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва ($M \pm m$; $n=7$)

Термін спостереження	Рівень активності NSE (нг/мл)	
	Група «А» (Р-Ф)	Група «Б» (ЕС)
Здорова група тварин	0,282±0,0157	0,291±0,009
Початковий рівень (фонові значення активності)	0,304±0,008	0,337±0,008
12 год	6,584±0,193* [#] °	3,973±0,074* [#] °
7 доба	9,157±0,167* [#] °	5,916±0,177* [#] °
14 доба	15,213±0,263* [#]	10,460±0,154* [#] °
30 доба	7,943±0,231* [#] °	5,894±0,196* [#] °

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ відносно здорової групи тварин;
2. [#] – $p < 0,05$ відносно фонових значень;
3. ° – $p < 0,05$ відносно показників активності на тлі пломбування

сумішшю на основі Р-Ф у відповідний період;

4. © – $p < 0,05$ відносно показників активності у критичний період.

Введення пломбувальних сумішей на основі резорцин-формаліну (Р-Ф) або епоксидної смоли (ЕС) в трепанаційний отвір, що розташований на нижній щелепі в проекції НАН, який виконано за кістково-пластичною методикою, ініціювало деструктивно-дегенеративні зміни, про що свідчила вірогідна ескалація активності NSE.

Так, через 12 год після моделювання ЯКТУ НАН активність енолази в сироватці крові була вірогідно вищою відносно середніх фонових значень в 23,35 рази ($6,584 \pm 0,193$ нг/мл) та 13,65 рази ($3,973 \pm 0,074$ нг/мл), $p < 0,05$, відповідно до того, яка суміш використовувалась в якості пломбувального матеріалу – Р-Ф або ЕС.

Упродовж першого тижня, активність досліджуваного нейромаркера продовжувала свій ріст, і була вищою ($p < 0,05$) порівняно із першим періодом (12 год) на 28,1 % (Р-Ф) та 32,8 % (ЕС). Максимальне, пікове підвищення активності NSE мало місце на 14 добу ЯКТУ НАН, що є критичним періодом у формуванні його деструктивно-дегенеративних змін при даній патології.

За умови використання в якості пломбувального матеріалу суміші на основі Р-Ф, активність енолази підвищилась відносно вихідних значень в 53,95 рази ($15,213 \pm 0,263$ нг/мл), а при застосуванні ЕС, відповідно, в 35,95 рази ($10,460 \pm 0,154$ нг/мл), $p < 0,05$.

В той же час, наприкінці досліду (30 доба), активність NSE проявила нахил до деескалації ($p < 0,05$), про що свідчило вірогідне зменшення її значень відносно попереднього терміну спостереження (14 доба) в 1,91 рази ($7,943 \pm 0,231$ нг/мл) при пломбуванні матеріалом на основі Р-Ф та у 1,77 рази ($5,894 \pm 0,196$ нг/мл), $p < 0,05$ - при використанні суміші на основі ЕС. При цьому, аналізуючи вірогідні зміни ескалації активності NSE, які мали місце в обох дослідних групах при застосуванні еквівалентної кількості Р-Ф або ЕС, можна зробити висновок, що максимальні відмінності порівняно із початковими (фоновими) значеннями мали

місце за використання першого матеріалу.

Отже, внесення у трепанаційний отвір, розташований на нижній щелепі в проекції НАН, пломбувальної суміші на основі Р-Ф ініціює більш інтенсивні, порівняно із ЕС альтераційні процеси в нерві, що, на нашу думку, може бути пов'язано із додатковим нейротоксичним впливом його складових.

Закономірним процесом, що змінює некробіотичні явища в ураженому НАН – є інтенсифікація поділу нейроглії, яка являє собою аналог сполучної тканини та утворюється в межах некротизованих нервових волокон. Деескалація NSE наприкінці другого тижня НАН (на 21 та 30 добу), знаменує собою кінець активних нейродеструктивних процесів, і відбувається на тлі помірних альтераційних подій, в першу чергу асоційованих із асептичним запаленням. При цьому, гіперекспресія білка S100 віддзеркалює активне заміщення нервової тканини нейроглією. Саме тому, моніторинг титру білка S100 було розпочато після 14 доби, коли активність енолази пішла на спад (табл. 4.2).

Таблиця 4. 2 - Динаміка титрів білка S100 в сироватці крові кролів у різні періоди ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва($M \pm m$, $n=7$)

Термін спостереження	Титр білка S100 (нг/мл)	
	Група «А» (Р-Ф)	Група «Б» (ЕС)
Здорова група тварин	0,549 $\pm$ 0,026	0,451 $\pm$ 0,027
Початковий рівень (фонові значення активності)	0,600 $\pm$ 0,028	0,626 $\pm$ 0,022
14 доба	11,930 $\pm$ 0,300	8,88 $\pm$ 0,215
30 доба	16,571 $\pm$ 0,169	11,860 $\pm$ 0,324

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ відносно здорової групи тварин;
2. # – $p < 0,05$ відносно фонових значень;
3. ° – $p < 0,05$ відносно показників активності на тлі пломбування сумішшю Р-Ф у відповідний період.

Як і при попередній порівняльній оцінці двох різних за складом пломбувальних сумішей, передбачуваним стало більш інтенсивне зростання титрів досліджуваного ензиму на тлі Р-Ф суміші.

На 14 добу експерименту рівень білка S100 зріс відносно початкових значень в 21,73 рази ($11,930 \pm 0,3$ нг/мл), а наприкінці досліду (30 доба) – у 30,18 рази ($16,571 \pm 0,169$ нг/мл), $p < 0,05$. Аплікація композитного матеріалу епоксидної смоли через трепанаційний отвір, зроблений в проекції НАН, супроводжувалось менш інтенсивною гіперензимією S100, яка була вірогідно нижчою ніж у попередній групі кролів в середньому, відповідно, в 25,6 разів ($8,88 \pm 0,215$ нг/мл) на 14 добу та в 28,4 рази ($11,860 \pm 0,324$ нг/мл) на 30 добу, $p < 0,05$.

Таким чином, окреме введення пломбувальних сумішей на основі Р-Ф, або ЕС в трепанаційний отвір, виконаний за кістково-пластичною методикою, розташований на нижній щелепі в проекції НАН, супроводжується розвитком в ньому деструктивно-дегенеративних процесів на що вказує вірогідне підвищення активності нейромаркерів відносно фонового рівня. При цьому, максимальна активність енолази мала місце через 14 діб після моделювання ЯКТУ НАН, що є критичним періодом у розвитку нейродеструкції та некротичних змін в нервовій тканині.

Найбільш інтенсивно патологічні зміни відбувались на тлі застосування Р-Ф суміші. Підвищення титру білка S100 при використанні пломбувальних паст на основі Р-Ф або ЕС мало схожий вектор за направленістю із активністю енолази та відображало процес організації некротичного вогнища за рахунок активації нейроглії.

Отже, можна припустити, що за результатами проведеного дослідження, обрані нейромаркери (їх динаміку) доцільно використовувати, як для експрес-діагностики ЯКТУ НАН, так і для прогнозу можливих наслідків його ураження.

4.2. Скринінг наявності та оцінка величини нейропротекторної активності у групі препаратів при модельному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва у кролів

Слід відзначити, що з плином часу, поступово оновлюється доказова база та змінюються уяви про цито- та органопротекторні препарати, хоча довкола ефективності власне фармакологічної нейро- або нейропротекції завжди точились запеклі дискусії [79; 41; 43; 38; 87; 79; 41; 171; 39; 80; 153; 161; 156]. Можливо, такі протиріччя, пов'язано з виключною складністю патогенезу та відповідною гетерогенністю ішемічного, токсичного та травматичного ураження нейронів та нервових закінчень [47; 75; 151; 9; 203].

Відомо, 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 [156]. У зв'язку із цим блокатори надмірної активності NMDA-рецепторів, як модулятори розвитку глутаматної ексайтотоксичності, можуть розглядатись в якості перспективних нейроцитопротекторів [39; 80; 117; 156]. Одним із таких препаратів, є амантадину гідрохлорид, що частково блокує NMDA-рецептори [153]. Згідно інструкції до застосування амантадину гідрохлорид, серед показів до його застосування значиться постгерпетична невралгія [79; 43]. При цьому, ефективність даного лікарського засобу при ураженні периферичних нервів іншої етіології досліджена не достатньо та не віддзеркалена в анотації до його застосування [4; 79; 145; 38; 82; 175].

Таким чином, впровадження нових лікарських засобів та ренесанс вже відомих препаратів за новим призначенням, здатних одночасно ефективно впливати на низку патогенетичних ланок неавральної ішемії, зокрема такої, яка є наслідком ЯКТУ НАН, представляє собою нагальну потребу сьогодення. Тому, було поставлено завдання за активністю маркера деструкції нервових волокон, нейрон-специфічної енолази при експериментальному ЯКТУ НАН пломбувальними матеріалами, провести оцінку можливості застосування амантадину гідрохлорид, церебраліну, цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі та тіоктової кислоти за новим призначенням в якості нейропротекторів. При цьому, аналізуючи вірогідні зміни ескалації активності NSE, які мали місце в обох дослідних групах при застосуванні еквівалентної

кількості Р-Ф або ЕС, можна зробити висновок, що максимальні відмінності порівняно із значеннями тварин контрольної групи мали місце за використання першого матеріалу (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 - Порівняльна оцінка ефективності нейропротекторів за динамікою активності нейрон-специфічної енолази у різні періоди терапії ЯКТУ НАН в експерименті ($M \pm m$, $n=7$)

Дослідні групи	Рівень активності NSE (нг/мл)			
	Група «А» (Р-Ф)		Група «Б» (ЕС)	
Здорова група тварини (n=7)	0,304±0,008		0,337±0,008	
Перший день експерименту (фонові значення активності)	15,213±0,263		10,460±0,154	
Терапія	Термін спостереження			
	14 доба	30 доба	14 доба	30 доба
Амандадин гідрохлорид (10 мг/кг в/ш)	5,679±0,247 *#© α β	2,894±0,095 *#© α β£	2,939±0,111	2,963±0,057
Церебролізин (2 мл/кг в/в)	11,293±0,217 *# β	5,376±0,100 *# β£	—	—
Цитидин-5-монофосфат, ЦМФ, динатрієвої солі (31,5 мг/кг в/м)	8,994±0,182 *# β©	3,896±0,070 *# β©£	—	—
Тіоктова кислота, 30 ОД/кг (1,2 мл/кг в/в)	12,351±0,165 *#	6,147±0,053 *# £	—	—

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ відносно здорової групи тварин;
2. # – $p < 0,05$ відносно початкового рівня;
3. ° – $p < 0,05$ відносно показників активності на тлі пломбування Р-Ф сумішшю у відповідний період;
4. [©] – $p < 0,05$ відносно церебролізину;
5. α – $p < 0,05$ відносно цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі;
6. β – $p < 0,05$ відносно тіоктової кислоти;
7. £ – $p < 0,05$ відносно 14 доби у відповідній групі.

Відповідно, внесення у трепанаційний отвір, розташований на нижній щелепі в проекції НАН, пломбувальної суміші на основі Р-Ф ініціює більш інтенсивні, порівняно із ЕС, альтераційні процеси в нерві, що на нашу думку, може бути пов'язано із додатковим нейротоксичним впливом його складових. Зважаючи на такі відмінності у величині деструктивних змін на тлі двох різних за складом пломбувальних сумішей, порівняльну оцінку величини нейропотектерної активності досліджуваних препаратів доцільно проводити на моделі, яка забезпечує максимальні зміни в нерві. Проведене дослідження показало, що всі препарати, тією чи іншою мірою, проявили захисний вплив на структурну цілісність волокон НАН, на користь чого свідчило зменшення активності NSE порівняно із тваринами групи початкового рівня. Так, на тлі лікувального ведення кролям із ЯКТУ НАН амантадину гідрохлорид дозою 10 мг/кг в/ш, активність NSE була вірогідно нижчою відносно контрольної групи тварин в середньому в 2,68 (14 доба) та 2,74 разу (30 доба), відповідно церебролізину в 1,35 та 1,48 рази, цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі у 1,7 та 2,03 рази, а тіоктової кислоти в 1,23 та 1,29 рази, $p < 0,05$. При цьому, в усіх групах відмічалась позитивна динаміка порівняно із 14 добою, яка проявлялась вірогідним зниженням активності досліджуваного ензиму відносно першого строку спостереження на тлі амантадину гідрохлорид, церебролізину, цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі та тіоктової кислоти у 1,96, 2,1, 2,3, 2,0 рази, відповідно (табл. 4.3).

Отже, не дивлячись на спільний вектор протективної дії всіх досліджуваних лікарських засобів, вони різнились між собою за величиною даного впливу, що віддзеркалилось у неоднаковій спроможності сприяти деескалації активності нейромаркера.

Найбільш виразний захисний вплив на волокна НАН при його ЯКТУ на тлі використання пасти Р-Ф продемонструвало похідне адамантану – амантадину гідрохлорид. При порівнянні ступеня та величини захисної дії на уражений нерв, виявилось, що за спроможністю зменшувати наростання активності NSE,

амантадину гідрохлорид на 14 добу експерименту, вірогідно перевершував ефективність церебролізину в середньому на 49,7 %, цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі на 36,9 % та тіоктової кислоти на 54,0 %, а в кінці досліду (30 доба) переважав дієвість цих же препаратів в середньому на 46,2, 25,7 та 47,1 %, відповідно (табл. 4.3).

Таким чином, за критерієм деескалації активності NSE в умовах ЯКТУ НАН, змодельованого шляхом внесення в трепанаційний отвір резорцин-формалінової пасти, за величиною нейроцитопротективної дії досліджувані препарати можна розташувати у такій послідовності: амантадин гідрохлорид > цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі > церебролізин > тіоктова кислота.

Згідно до дизайну дослідження, невропротективну активність «препарату-лідера», яким за результатом скринінгу виявився амантадин гідрохлорид, доцільно було довести і на тлі ЯКТУ НАН, змодельованого шляхом внесення в трепанаційний отвір пасти іншого складу, наприклад, ЕС. Як і у випадку першої модельної патології, так і у разі застосування в якості пломбувального матеріалу пасти епоксидної смоли, амантадин гідрохлорид дозою 10 мг/кг внутрішньошлунково зменшував активність NSE в сироватці крові кролів, яка була вірогідно нижчою відносно здорової групи тварин в середньому в 3,56 (14 доба) та 1,99 разу (30 доба) (табл. 4. 3).

Отже, результати проведеного дослідження свідчать, що захисна дія амантадину гідрохлорид дозою 10 мг/кг внутрішньошлунково на нижній альвеолярний нерв при його ЯКТУ проявилась при використанні різних за складом пломбувальних сумішей. При цьому, можна зробити висновок, що переривання первинних реакцій глутамат-кальцієвого каскаду за рахунок блокади надмірної активності NMDA-рецепторів, має переваги перед застосуванням вторинних невропротекторів неврореставраційної (церебролізин, цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі), або метаболітотропної спрямованості (тіоктова кислота).

4.3. Вплив амантадину гідрохлорид на інтенсифікацію проліферативних процесів у нижньому альвеолярному нерві при його експериментальному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні за зміною титрів нейромаркерного білка S100

Відомо, що білок S 100 являє собою специфічний пептид астроцитарної глії, а зростання його рівня відображає запальну реакцію в нервовій тканині та вказує на інтенсивний поділ клітин нейроглії [173; 202]. Зазначені явища характеризують етап організації ішемічного вогнища і заміщення нейроглією тих ділянок нерву, де відбулись некротичні зміни. Розвиток запальної реакції – це, перш за все, фактор, який підтримує вторинне пошкодження нервових волокон.

Таким чином, метою даного фрагменту дослідження стало провести оцінку величини невропротективної активності амантадину гідрохлориду при експериментальному ЯКТУ НАН за зміною титру білка S100, як маркеру пошкодження мієлінової оболонки нерва, та оцінити можливість його використання за новим призначенням в умовах даного патологічного стану.

Проведене дослідження показало, що титри нейрон-специфічного маркера білка S100 у групі псевдо оперованих кролів після формування трепанаційного отвору з наступним пошаровим закриттям рани, не мало вірогідних ($p < 0,05$) відмінностей від середніх фонових значень цього показника у групах дослідних тварин.

Нарізне введення пломбувальних сумішей на основі Р-Ф або ЕС в трепанаційний отвір, що розташований на нижній щелепі в проекції НАН, ініціює деструктивно-дегенеративні зміни, про що свідчила вірогідна ескалація рівня білка S100.

Отже, наприкінці експерименту (30 доба) відбувається інтенсифікація поділу нейроглії, яка являє собою аналог сполучної тканини та утворюється в межах некротизованих нервових волокон на тлі помірних альтераційних подій, в першу чергу, асоційованих із асептичним запаленням (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 - Величина ескалації титрів білка S100 у сироватці крові кролів з ятрогенним компресійно-токсичного ураженням нижнього альвеолярного нерва змодельованого нарізним введенням в трепанаційний отвір каналу пломбувальних сумішей Р-Ф або ЕС на 30-ту добу терапії амантадином гідрохлорид ($M \pm m$, $n=7$)

Термін спостереження	Титр білка S100 (нг/мл)	
	Група «А» Р-Ф	Група «Б» ЕС
Здорова група тварин	0,549 $\pm$ 0,026	0,451 $\pm$ 0,027
Початковий рівень (фонові значення активності)	0,600 $\pm$ 0,028	0,626 $\pm$ 0,022
14 доба	16,571 $\pm$ 0,169 ^{*#}	11,860 $\pm$ 0,324 ^{*#°}
30 доба	8,981 $\pm$ 0,134 ^{*#α}	6,956 $\pm$ 0,156 ^{*#°α}

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ відносно здорової групи тварин;
2. # – $p < 0,05$ відносно фонових значень;
3. ° – $p < 0,05$ відносно показників активності на тлі пломбування сумішшю Р-Ф у відповідний період;
4. α – $p < 0,05$ відносно значень у групі на 14 добу

При цьому, саме гіперекспресія білка S100 і віддзеркалює активне заміщення нервових волокон нейроглією. Так, на 30 добу модельної неврогенної патології, при застосуванні Р-Ф суміші, титри білка S100 зросли відносно початкових (фонових) значень у середньому в 30,18 рази, $p < 0,05$.

За аналогічних умов, внесення до трепанаційного отвору ЕС, супроводжувалось менш інтенсивним, порівняно із попередньою групою, гіперенземією S100, яка була вірогідно нижчою в середньому на 28,4%. Можна припустити, що більш глибоке явище нейродеструкції на тлі Р-Ф сумішшю, порівняно із ЕС, пов'язано із токсичною дією самого матеріалу.

Терапія ЯКТУ НАН амантадином гідрохлорид, дозою 10 мг/кг

внутрішньошлунково, проявило захисний вплив на структурну цілісність волокон нижнього альвеолярного нерва, на користь чого свідчило зменшення титрубілка S100 порівняно із тваринами групи на 14 добу патології. Так, на тлі лікувального ведення кролям досліджуваного адамантанового похідного, титри нейромаркера були вірогідно нижчими відносно тварин групи на 14 добу патології в середньому у 1,84 (Р-Ф) та 1,71 (ЕС) рази, відповідно, що вказує на зменшення нейропроліферативних процесів (табл.4.4).

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що при ЯКТУ НАН, імуноферментне визначення в сироватці крові змін титрів нейромаркера білка S100, дозволяє оцінити наявність та глибину деструктивно-дегенеративних змін в його волокнах, і може бути використане для оцінки ефективності засобів із нейропротекторною активністю. При цьому, в умовах даної патології відмічена виразна захисна дія одного із похідних адамантану – амантадину гідрохлориду, дозою 10 мг/кг внутрішньошкірно, яка проявилась при використанні різних за складом пломбувальних матеріалів: Р-Ф суміші та ЕС.

Патогенетичне переривання первинних реакцій глутамат-кальцієвого каскаду за рахунок блокади надмірної активності NMDA-рецепторів, створює невропротекторний ефект в умовах ЯКТУ НАН, а препарат, що містить в якості діючої речовини амантадину гідрохлорид, можна використовувати за новим призначенням, що отримало клінічне підтвердження його ефективності.

Резюме

Отже, на підставі отриманих результатів дослідження, можна зробити висновки про наступне: Модельне ЯКТУ НАН, супроводжувалось максимальною ($p < 0,05$) ескалацією активності NSE відносно фонового (початкового) рівня на 14 добу експерименту (критичний період) в 53,95 та 35,95 рази при використанні в якості пломбувального матеріалу, відповідно, сумішей на основі резорцин-формаліну або епоксидного амінополімеру, що вказує на наявність деструктивно-дегенеративних (некробіотичних) змін у волокнах нерва.

30-та доба ЯКТУ НАН характеризувалось активацією нейроглії, на користь

чого свідчило вірогідне підвищення відносно вихідного рівня титрів білка S100 (на тлі Р-Ф матеріалу в 30,18 рази, на фоні ЕС - у 26,3 рази, відповідно), що вказує на інтенсифікацію процесів організації некротичного вогнища та наявну вторинну альтерацію нервових волокон (асептичне запалення).

Імуноферментне визначення в сироватці крові змін активності титрів нейромаркерів (NSE та білок S100) в динаміці ЯКТУ НАН дозволяє оцінити наявність та глибину деструктивно-дегенеративних змін в його волокнах і може бути використане для експрес-діагностики, ефективності терапії та можливого прогнозу перебігу захворювання.

Амантадин гідрохлорид (10 мг/кг в/ш) так само, як і церебrolізін, цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі, тіоктова кислота дозами 2 мл/кг, 31,5 мг/кг та 1,2 мл/кг, є носіями невропротективної активності в умовах модельного ЯКТУ НАН у кролів, змодельованого шляхом введення пломбувальної суміші на основі Р-Ф, в трепанаційний отвір на нижній щелепі в проекції НАН.

За величиною деескалації активності нейромаркера NSE, терапія ЯКТУ НАН у кролів амантадином гідрохлорид створювала вірогідно більшу невропротекторну дію порівняно з аналогічним ефектом, який реалізовувався на тлі застосування церебrolізіну, цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі, або тіоктової кислоти.

За критерієм деескалації активності NSE в умовах ЯКТУ НАН, Р-Ф пастою, досліджувані препарати можна розташувати у такій послідовності: амантадин гідрохлорид > цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі > церебrolізін > тіоктова кислота.

Введення пломбувальних сумішей на основі Р-Ф або ЕС ініціює деструктивно-дегенеративні зміни, про що свідчила вірогідна ескалація титрів білка S100 відносно фонових значень на 30-ту добу експерименту в середньому в 30,18 та 26,30 рази, відповідно.

На тлі лікувального ведення кролям похідного адамантану – амантадину гідрохлориду, дозою 10 мг/кг в/ш, титри білка S100 в сироватці крові кролів були

вірогідно нижчою відносно тварин контрольної групи в середньому в 1,84 (Р-Ф) та 1,71 рази (ЕС).

Препарат, який містить в якості діючої речовини амантадину гідрохлорид, можна використовувати за новим призначенням при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Погоріла А. В. Вплив амантадину гідрохлориду на активність невроструктурних процесів у нижньому альвеолярному нерві при його експериментальному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні на тлі алаксанового цукрового діабету / А. В. Погоріла // Вісник морфології. – 2016. – №2, Т.22. – С.264-268.

2. Погоріла А. В. Вплив амантадину гідрохлориду на інтенсифікацію проліферативних процесів у нижньому альвеолярному нерві при його експериментальному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні за зміною титрівнейромаркера білка S100. / А. В. Погоріла, М. М. Шінкарук-Диковицька, О. А. Ходаківський // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016. – №2, Т.20 – С.363-366.

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

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.

5. Пат. 125481 Україна, МПК (2018.01) A61K 31/00 G09B 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

6. Погоріла А. В. Скринінг наявності та оцінка величини нейропротекторної активності Церебролізіну, Берлітіону та Нуклео Ц.М.Ф.форте при модельному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва за маркерами невроцитодеструкції / А. В. Погоріла, О. А. Ходаківський // VIII Нац. з'їзд фармацевтів України, 13 вересня 2016 р., Харків: матеріали. – Харків, 2016. – Т. – С. 93-94.

7. Погоріла А. В. Аналіз зміни активності маркера невродеструкції 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, 2-3 грудня 2016 р., Київ: матеріали. – Київ, 2016. – Т. – С.10 – 12.

8. 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», 24-25 листопада 2016 р., Запоріжжя: матеріали. – Запоріжжя, 2016. – Т. – С.:64 – 65.

РОЗДІЛ 5

БІОХІМІЧНІ ТА ЦИТОМЕТРИЧНІ АСПЕКТИ У МЕХАНІЗМІ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ АМАНТАДИНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ПІЗНІХ СТРОКАХ ЯТРОГЕННОГО КОМПРЕСІЙНО-ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ НИЖНЬОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА КРОЛІВ В СТРУКТУРАХ ТРІЙЧАСТОГО ВУЗЛА

Відомо, що тригерним фактором при ЯКТУ НАН у розвитку внутрішньо нейрональних метаболічних змін, які асоційовані із енергодефіцитом, оксидативним стресом, дисбалансом кислотно-лужної рівноваги та в обміні монооксиду азоту, є надмірна активація NMDA - рецепторів [2; 31; 90; 156; 171; 173]. Переважно, на 30-ту добу зазначені процеси мають місце не на периферії (нерв), а відбуваються в нейронах Гассерового вузла та являють собою провідний напрямок, у колі якого є сенс впроваджувати заходи, які направлено на реалізацію засад первинної нейропротекторної терапії.

Базуючись на попередньо отриманих даних, нами було проведено наступну серію експериментальних досліджень присвячених вивченню змін мікроциркуляції периневральних судин *p. alveolaris inferior* наприкінці досліду, та після завершення експерименту – ґрунтовне вивчення змін, що відбуваються безпосередньо в трійчастому вузлі.

5.1. Порівняльна оцінка впливу амантадину гідрохлориду на лазер-доплерографічні показники мікроциркуляції з поверхні нижнього альвеолярного нерва на 30-ту добу його ятрогенного компресійно-токсичного ураження

Результати скринінгових та подальших, більш ґрунтовних, досліджень специфічної протективної дії у амантадину гідрохлорид, переконливо засвідчили наявність такого виду активності в умовах ЯКТУ НАН. Оскільки, окреслена

патологія супроводжується порушеннями регіонарної гемодинаміки на рівні мікроциркуляторного русла, що лежить в основі порушень внутрішньоклітинного гомеостазу, було доцільним, після деталізації метаболітотропної дії, дати порівняльну оцінку спроможності препарату нормалізувати локальну гемодинаміку. Дана якість може лежати в основі механізмів його захисного впливу на нижній альвеолярний нерв та трійчастий вузол. Таким чином, метою наступної експериментальної серії стало, використовуючи метод лазерної доплерівської флоуметрії, дослідити порівняльний вплив амантадину гідрохлорид та групи тварин, де була відсутня терапія на повноту відновлення кровоплину в судинах, що живлять нижній альвеолярний нерв, як можливий механізм нейропротективної дії.

Проведене дослідження показало, що в експериментальних групах, як групі «А» та і групі «Б», на 30-ту добу ЯКТУ НАН відмічалось суттєве порушення мікроциркуляції, яке знайшло своє віддзеркалення у вірогідному падінні абсолютних значень коефіцієнта мікроциркуляції, відносно його початкових значень (перша доба), $p < 0,05$ (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 - 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	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 групи тварин;

2. # – $p < 0,05$ відносно групи тварин без лікування

Не зважаючи на тривалий термін з моменту компресії нерву і можливість розкриття колатералей, наприкінці експерименту коефіцієнт мікроциркуляції в судинах, що супроводжують та живлять НАН і, власне, будують його систему мікроциркуляції був достеменно нижчим за фонові значення до моделювання патології. Висновок, який витікає із отриманих даних один – за 30 діб компресії відбувається необоротна дистрофія периневральних судин, та нерву, зокрема.

За даними лазерної доплерівської флоуметрії, на тлі введення амантадину гідрохлорид 10 мг/кг в/ш, коефіцієнт мікроциркуляції у групі «А» перевищував аналогічний показник у групі «А» тварин без лікування на 30-ту добу ЯКТУ НАН в середньому в 5,6 рази, $p < 0,05$, а в групах «Б» у 1,6 рази, $p < 0,05$.

Наявність у амантадину гідрохлорид в умовах ЯКТУ НАН покращувати периневральну мікроциркуляцію (гемодинаміку) лежить в основі його нейропротекторної дії і на сам нижній альвеолярний нерв, і на трійчастий вузол.

5.2. Вплив амантадину гідрохлорид на активність апоптотичних та проліферативних процесів у нижньому альвеолярному нерві кролів із його ятрогеним компресійно – токсичним ураженням при диференційованому пломбуванні матеріалами Р-Ф та ЕС

При ЯКТУ НАН, продукти переокисного окиснення ліпідів, нітрозативного стресу, енергетичного дефіциту та інші фактори, що активують апоптоз і некроз, шляхом аксонального транспорту, через певний час, вражають нейрони трійчастого нерва. Після локалізації деструктивних явищ на периферії (нерв), у самому Гассеровому вузлі активними є, і апоптоз, і некроз. Таким чином, відбувається генералізація процесу [2; 31; 90; 176]. На користь такого твердження свідчать результати власних досліджень стосовно вмісту сироваткових нейромаркерів: нейрон-специфічної енолази та білку S100 через 30 діб після моделювання ЯКТУ НАН у кролів. Обидва показники у тварин експериментальних груп залишались достеменно вищими відносно контрольної (здорової) групи тварин, однак, вірогідно знижувались при лікуванні

амантадином гідрохлоридом. Одним із маркерів необоротного апоптозу, згідно із настановами Комітету із питань клітинної смерті, є фрагментація ядерної ДНК. У трійчастому вузлі, поряд із апоптозом, активну участь у нейродеструкції бере участь і некробіоз. На жаль, використовуючи доступний нам метод протоково-цитометричного аналізу, ми не мали змогу виявити напряму процес нейронекрозу, однак це можливо зробити опосередковано. В соматичних клітинах, зокрема тих, що ми одержуємо із суспензії трійчастого вузла, набір ядерної ДНК за умов гомеостазу можна описати формулою $2n$. Все, що менше цієї кількості ($>2n$), вказує на фрагментацію ДНК і розцінюється як апоптоз. Тобто, на ДНК-гістограмах при аналізі клітин суспензії із Гасерового вузла відмічається пікове наростання подовженості періоду Sub-G0G1, яке анонсує набір ДНК менший ніж $2n$. Таким чином, в автоматичному режимі вираховується відсоток клітин із загальної маси досліджуваної суспензії де ядерний набір менший ніж $2n$. Таке явище нами розцінюється як апоптоз.

Навпаки, кратне наростання хромосомного матеріалу вказує на активний поділ та проліферацію. Відомо, що нервові клітини не здатні до поділу та мітотичної активності. При аналізі клітин суспензії, отриманої із трійчастого вузла кролів кратне, більше ніж $2n$ наростання на ДНК-гістограмах генетичного матеріалу засвідчує поділ і мітотичну активність. Таке явище може бути забезпечено лише за рахунок поділу мікроглії. Надмірна мікрогліальна активність в нервовій структурі, є аналогом поділу сполучної тканини у високоспеціалізованих тканинах та органах. Подібний феномен в нервовій тканині носить виключно негативний характер і відображає попередній некроз.

Тобто, місце некробіотично змінених нейронів морфологічно заміщує нейроглія (варіант сполучної тканини). При цьому, на ДНК-гістограмах суспензії, отриманої із трійчастого вузла кролів вузла, відмічається наростання фази S клітинного циклу. Як вже було підкреслено, імуноферментно, визначаючи титри білка S100, який є маркером нейрогліальної активності також, опосередковано, можна виявити феномен некрозу, який мав місце за деякий період перед верифікацією. Таким чином, метою даного підрозділу

дисертаційної роботи, було з'ясувати ступінь активності процесів апоптозу та нейпропроліферації у Гассеровому вузлі кролів із ятрогенним компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерву при диференційованому пломбуванні матеріалами Р-Ф та ЕС, а також при терапії амантадином гідрохлоридом.

Модельне ЯКТУ НАН у кролів супроводжувалось активацією апоптотичних процесів, як при використанні в якості резорцин-формалінового пломбувального матеріалу, так і пасти на основі епоксидної смоли (табл. 5.2.).

Таблиця 5.2 - Вплив амантадину гідрохлориду на кількість клітин Гассерового 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	0,782 $\pm$ 0,05	0,780 $\pm$ 0,05
Початковий рівень значень	10,904 $\pm$ 0,27* [#]	7,622 $\pm$ 0,266* [#]
30 доба	0,766 $\pm$ 0,03	0,765 $\pm$ 0,01

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ відносно здорової групи тварин;
2. [#] – $p < 0,05$ початкового рівня;
3. ° – $p < 0,05$ відносно показників у тваринна тлі пломбування сумішшю Р-Ф;
4. © – $p < 0,05$ відносно показників у тваринна тлі пломбування сумішшю ЕС

Про наявні апоптотичні зміни у досліджуваній суспензії клітин трійчастого нерва свідчила поява ядерної ДНК із вмістом генетичного матеріалу меншого ніж 2n. Тобто, на отриманих ДНК-гістограмах суспензії з клітин Гассерового

вузла кролів нарастав період Sub-G0G1, що у відсотковому та якісному аспекті верифікувалось як апоптоз. Внесення в трепанаційний отвір пломбувальних сумішей супроводжувалось достеменним зростанням відсотка клітин, ДНК яких перебуває в періоді Sub-G0G1, тобто має місце фрагментації ядерної ДНК, що дає підґрунтя стверджувати про необоротність апоптотичних змін, у т.ч. нейронів Гассерового вузла. Якщо на тлі пасти Р-Ф рівень апоптозу збільшився відносно аналогічного показника здорової групи кролів в середньому у 13,94 рази, то на фоні використання пасти ЕС досліджуваний маркер зріс дещо менше, в середньому у 9,77 рази ($p < 0,05$).

Отже, обидва пломбувальні матеріали при контакті з нижньощелепним нервом на 30-ту добу призводять до апоптотичних змін в клітинах трійчастого нерва, і, в першу чергу, мова йде саме за його нейронний пул.

Терапевтичне застосування амантадину гідрохлориду, в групі досліджуваних тварин, дозою 10 мг/кг в/ш гальмувало та профілакувало деструктивно-дегенеративні явища в клітинах Гассерового вузла. Це відбувалось саме за рахунок зменшення апоптотичної компоненти цього процесу. При потраплянні пломбу вального матеріалу у нижньощелепний канал кролів сумішшю Р-Ф, через один місяць при щоденному введенні амантадину гідрохлориду знижувало активність апоптозу в клітинах трійчастого нерву відносно здорової групи тварин в середньому у 14 рази, проти 9,96-кратного зменшення при використанні пасти ЕС ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що курсове застосування амантадину гідрохлорид не супроводжується зміною клітинного співвідношення в трійчастому вузлі, що характерно не тільки для фонового апоптозу (табл. 5.1), а й для нейропроліферації. Внесення в трепанаційний отвір пломбувальних сумішей Р-Ф, або ЕС супроводжувалось вірогідним наростанням кількості клітин у фазі S відносно показника у здорової групи тварин кролів в середньому відповідно у 3,08 та 2,37 рази (табл. 5.3).

При цьому, контакт нижньоальвеолярного нерва із пломбувальним Р-Ф матеріалом, аналогічно, як це мало місце і при аналізі ДНК-гістограм коли мова

йшла за характеристику періоду Sub-G0G1, супроводжувався нейрогліальною проліферацією, яка за своєю активністю переважала синтетичні ефекти, що мали місце на тлі ЕС пасти в середньому 1,36 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 5.3 - Вплив амантадину гідрохлориду на кількість клітин Гассероного вузла кролів в синтетичному періоді (фаза S-циклу) при ЯКТУ НАН 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 тварини	0,178 $\pm$ 0,01	0,167 $\pm$ 0,02
Початковий рівень	0,55 $\pm$ 0,018*	0,396 $\pm$ 0,025*
30 доба	0,19 $\pm$ 0,008	0,186 $\pm$ 0,06

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

Лікувальне застосування амантадину гідрохлориду дозою 10 мг/кг в/ш, як і при оцінці його антиапоптотичних ефектів, гальмувало та профілакувало проліферативні явища в клітинах Гассероного вузла, зменшуючи пул клітин, які перебувають синтетичній фазі S при первинному пломбуванні сумішшю Р-Ф та ЕС в середньому у 2, 89 та 2,12 рази відповідно ($p < 0,05$).

Якщо оцінювати та проводити між групову оцінку величини антипроліферативної активності у Р-Ф та ЕС, то на тлі другої пасти синтетичні процеси виявились вірогідно меншими за такі, що виявились характерними для резорцин-формалінової суміші в середньому у 1,39 рази.

Отже, використовуючи метод протоково-цитометричного аналізу було встановлено факт активації апоптозу та проліферації серед клітин Гасероного вузла при попередній 30-ти денній взаємодії паст Р-Ф або ЕС з нижньощелепним

нервом. Такі деструктивно - дегенеративні зміни верифікувались наростанням пулу клітин, ядерна ДНК яких перебувала у періоді відповідно Sub-G0G1 (апоптоз) та синтетичній фазі S (проліферація). Найбільшою мірою описані феномени відмічались при внесенні у трепанаційний отвір пломбувальної Р-Ф суміші ($p < 0,05$). Курсове застосування в таких експериментальних умовах компресійно-токсичного ураження нерва і клітин нервового вузла амантадину гідрохлориду дозою 10 мг/кг в/ш проявило нейроцитопротективну дію на клітинні елементи Гассерового вузла.

Резюме

Таким чином, підводячи підсумок дослідження, присвяченого порівняльній оцінці впливу лікувальної тактики із залученням амантадину гідрохлорид поряд та групами тварин, де була відсутня терапія, на метаболічні зміни в трійчастому вузлі кролів на 30-ту добу ЯКТУ НАН можна зробити наступні висновки:

По-перше, обидва пломбувальні матеріали мають значний негативний вплив на структури трійчастого вузла та периневральну мікроциркуляцію.

По-друге, механізм невропротекторної дії амантадину гідрохлорид на нейрони трійчастого вузла за модельного ЯКТУ НАН у кролів при системному 30-ти денному прийомі носить метаболітотропний характер і складається із енергомодулювальної та антиоксидативної активності, поряд із модуляцією явищ глутаматної ексайтотоксичності та обміну монооксиду азоту.

Провівши комплексне цитометричне дослідження ядерної суспензії клітин, отриманої із трійчастого вузла кролів із ЯКТУ НАН при різних умовах дизайну (терапії) та за використання паст Р-Ф та ЕС можна вважати:

1. За допомогою методу протокової цитометрії шляхом, аналізу та оцінки періоду Sub-G0G1 на ДНК-гістограмах ядерних суспензій клітин, отриманих із Гассерового вузла тварин із ЯКТУ НАН на тлі пасти Р-Ф(група «А»), або ЕС (група «Б») рівень апоптозу вірогідно підвищився в середньому відповідно у 13,94 та 9,77 рази.

2. Дзеркально, аналогічним чином, у цих же тварин, одночасно

верифіковано наростання кількості ядер із синтетичною фазою S на тлі пасти Р-Ф або ЕС в середньому відповідно у 3,09 та 2,37 рази.

3. Такі типові достеменні, валідизовані на значній кількості спостережень зміни у якісному складі ядерних суспензій клітин Гассерового вузла кролів на відтворених моделях ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва на тлі пасти Р-Ф або ЕС вказують на розвиток апоптозу та нейропроліферації у тканині трійчастого вузла на 30-ту добу спостереження.

4. Описані зміни носять вірогідно більший деструктивно-дегенеративний характер при використанні в якості пломбувального матеріалу Р-Ф пасти над ЕС, а терапевтичне внутрішньошлункове щоденне упродовж 30-ти діб ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва кролів застосування препарату амантадину гідрохлорид дозою 10 мг/кг проявляє нейроцитопротекторну дію.

В подальшому, перспективним є проведення клінічного вивчення нейропротекторної ефективності амантадину гідрогхлориду при позаканальному потраплянні пломбувального матеріалу у пацієнтів із ЯКТУ НАН.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. 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.

2. Погоріла А. В. Вплив амантадину гідрохлориду на інтенсифікацію апоптотичних 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», 9 - 10 грудня 2016р., Дніпро : матеріали. – Дніпро, 2016. – Т. – С.33 – 36.

3. Погоріла А. В. Можливість використання нейрон - та кардіомаркерів для фармакологічного скринінг у 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 – 18-20 жовтня 2017 р. – м. Запоріжжя. – С. 133- 134.

4. Погоріла А.В. Вплив амантадину гідрохлориду на формування оксидативного стресу в клітинах трійчастого нерва (Гасерового вузла) кролів при ятрогенному компресійно – токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерву / 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», 13 – 14січня 2017р. – м. Дніпро. – С.16–19.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Аналіз сучасних даних літературних джерел показав відсутність Міжнародних настанов, щодо ведення хворих із ЯКТУ НАН. На сьогоднішній день існують тільки клінічні протоколи терапії такого ведення пацієнтів в Україні та у сусідніх країнах. Здебільшого вони включають активну хірургічну тактику втручання поряд із призначенням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) та активну санацію ротової порожнини.

Як відомо, волокна НАН є частиною периферичної системи, і ті патобіохімічні і морфо-функціональні зміни, що мають місце при формуванні ішемічного каскаду для нервової тканини будь-якого генезу є спільними та відбуваються постадійно. Перший етап – це глутаматна ексайтотоксичність, причиною якого є надмірне накопичення глутамату з подальшої активацією НМДА рецепторів. Препарати з блокувальною дією на НМДА-рецептори, такі як амантадин гідрохлорид та його водорозчинна форма застосовують при деструктивно-дегенеративних розладах ЦНС (хвороба Паркінсона) і ефективність їх доведена з позицій доказової медицини. В практичній соматології препарати цього ряду знайшли своє призначення. Біологічно – активні сполуки, які утворились під час формування ЯКТУ НАН, (а це - продукти глутаматної ексайтоточсі, оксидативного та нітрозативного стресу, тощо), шляхом аксонального транспорту потрапляють до Гасерового (трійчастий) вузла, який у своєму колі містить незначну кількість нейронів і порушення їх морфо-функціонального стану може мати негативні наслідки в майбутньому для системи нижній альвеолярний нерв/трійчастий вузол. Саме тому експериментальне обґрунтування підвищення ефективності лікування гострої компресійно-токсичної невропатії нижнього альвеолярного нерва шляхом оцінки дієвості нейропротекторів різного механізму дії, з подальшим застосуванням найактивнішого препарату за новим призначенням у порівнянні із протоковою програмою надання стоматологічної допомоги та лікування

хворих із подібною патологією, є нагальною проблемою терапевтичної служби.

Широке розмаїття лікарських засобів метаболіотропної спрямованості дії з цито-, нейротрофічною та нейрореставраційною активністю, могла б сприяти покращенню результатів терапії при ЯКТУ НАН. Однак в інструкціях до цих лікарських засобів не засвідчено можливість їх застосування в якості нейропротекторів при даній стоматологічній патології. На жаль, досі не розроблено єдиних настанов затверджених МОЗ України, щодо ведення пацієнтів із ЯКТУ НАН з залученням препаратів нейропротективної спрямованості. Завдяки наявності широкого спектру нейроцитопротективної активності наведених препаратів, враховуючи їх потенційну направленість на основні патогенетичні ланки травматичного та ішемічного каскадів у структурах центральної та периферичної нервової системи, є достатньо обґрунтованим доцільність проведення експериментальних досліджень із вивчення їх ефективності при ЯКТУ НАН.

Важкість екстраполяції даних отриманих в ході експерименту на клінічну нозологію, є однією із причин фіаско та не дієвості препаратів, що так гарно себе проявили в першому випадку у клінічних умовах. Тому самим першим етапом є розробка експериментальної моделі. В літературі описано велику кількість моделей ЯКТУ НАН, однак жодна з них не задовольняє експериментально - клінічним умовам. Ми вирішили створити власну модель ЯКТУ НАН зі створенням кістково-пластичного отвору по типу такої ж тактики, що має місце у нейрохірургії при трепанаціях черепа із збереженням частини лоскуту (патент України № 30029). Трепанаційний отвір здійснювали за кістково-пластичною методикою зі збереженням цілісності окістя. Для моделювання патології ми застосовували два різних матеріали на основі резорцин-формаліну (Р-Ф) та епоксидних смол (ЕС), а саме, Р-Ф (оксид цинку, сульфат барію, параформальдегід та рідини: 1) гліцерин, формальдегід та вода; 2) резорцин, соляна кислота, гліцерин та вода) та ЕС – епоксидний амінополімер (епоксидна смола).

Зважаючи на низьку толерантність нервової тканини до впливу ішемічного

чинника, рання верифікація наявності, ступеня та величини нейродеструктивних процесів у нижньому альвеолярному нерві дає змогу не тільки обрати тактику терапії, а й спрогнозувати сценарій можливих функціональних порушень. Вимоги до клініко-лабораторних критеріїв обмежуються жорсткими часовими рамками (якомога рання діагностика), інформативністю (віддзеркалення факту необоротного ураження нейрональних структур) та пластичністю (швидка зміна параметрів відносно вихідних значень у відповідь на терапевтичний вплив). На нашу думку, перерахованим критеріям відповідають деякі нейромаркери, зміна активності і титрів яких, може бути раннім діагностично-прогностичним показником деструктивних процесів у нижньому альвеолярному нерві. До таких нейромаркерів можна віднести NSE та білок S100. Між активністю NSE та титром білка S100 існує прямий кореляційний зв'язок: чим вища активність енолази (а значить: чим більший масив незворотно ушкоджених нейронів або нервових волокон), тим будуть більшими білкові титри, що засвідчує заміщення пошкоджених ділянок астроцитарною глією, яка є гомологом сполучної тканини [156]. Імуноферментне визначення обох маркерів має на меті не тільки сам факт ранньої (починаючи з першої доби) верифікації деструкції нижнього альвеолярного нерва при його ятрогенному компресійно-токсичному ураженні, а переслідує прогностичну ціль та дає змогу в динаміці контролювати ефективність терапії.

У цей же час ми переслідували за мету виявити найбільш токсичний пломбувальний елемент, як відбувається перебіг ЯКТУ НАН та встановити критичні строки у котрі відбуваються максимальні нейродеструктивні зміни в систем нижній альвеолярний нерв/трійчастий вузол для подальшої експериментальної оцінки ефективності різних видів нейпротекторів.

Ми установили, що ЯКТУ НАН, супроводжувалось максимальною ($p < 0,05$) ескалацією активності NSE відносно фонового (початкового) рівня на 14 добу експерименту (критичний період) в середньому в 53,95 та 35,95 рази, при використанні в якості пломбувального матеріалу відповідно сумішей на основі резорцин-формаліну або епоксидного амінополімеру, що вказує на наявність

деструктивно-дегенеративних (некробіотичних) змін у волокнах нерва.

При ЯКТУ НАН 30 доба, характеризувалась активацією нейроглії, на користь чого свідчило вірогідне підвищення відносно вихідного рівня титрів білка S100 (на тлі Р-Ф матеріалу в середньому у 30,18 рази, а на фоні ЕС у 26,3 рази відповідно), що вказує на інтенсифікацію процесів організації некротичного вогнища та наявну вторинну альтерацію нервових волокон (асептичне запалення).

Ми провели також порівняльну оцінку двох пломбувальних сумішей на основі резорцин-формаліну та епоксидного амінополімеру за ескалацією активності NSE та підвищенням титрів білка S100 шляхом внесення до трепанаційного отвору в проекції нижнього альвеолярного нерва першого композитного матеріалу, що супроводжувалось більш потужним ($p < 0,05$) деструктивно-дегенеративними невrogenними змінами.

Імуноферментне визначення в сироватці крові змін активності та титрів нейромаркерів (NSE та білок S100) в динаміці ЯКТУ НАН дозволяє оцінити наявність та глибину деструктивно-дегенеративних змін в його волокнах і може бути використаним для експрес-діагностики, ефективності терапії та можливого прогнозу.

Таким чином, можна зробити певні підсумки. Так, у дослідях на кролях породи Шиншила в умовах ЯКТУ НАН, змодельованого на тлі введення в трепанаційний отвір, який розташовано на нижній щелепі в проекції нерва, пломбувальних сумішей на основі резорцин-формаліну, або епоксидного амінополімеру, супроводжується розвитком в ньому деструктивно-дегенеративних процесів, на що вказувало вірогідне підвищення активності нейромаркерів відносно фонового рівня. При цьому, максимальна активність енолази мала місце через 14 діб після моделювання ЯКТУ НАН, що є критичним періодом у розвитку невродеструкції та некротичних змін в нервовій тканині. Найбільш інтенсивно ці патологічні зміни відбувались на тлі застосування Р-Ф суміші. Підвищення титру білка S100 при використанні пломбувальних сумішей на основі резорцин-формаліну або епоксидного амінополімеру мало схожий

вектор за направленістю із активністю енолази та відображало процес організації некротичного вогнища за рахунок активації нейроглії. Обрані нейромаркери (їх динаміку) доцільно використовувати, як для експрес-діагностики ЯКТУ НАН, так і для прогнозу можливих наслідків його ураження.

На наступному етапі за активністю маркера деструкції нервових волокон, нейрон-специфічної енолази при експериментальному ЯКТУ НАН, була проведена оцінка можливості застосування препаратів на основі: амантадину гідрохлорид, церебролізину, цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі та тіоктової кислоти за новим призначенням в якості нейропротекторів.

Проведене дослідження показало, що всі препарати, тією чи іншою мірою, проявили захисний вплив на структурну цілісність волокон нижнього альвеолярного нерва, на користь чого свідчило зменшення активності NSE порівняно із тваринами контрольної групи. Однак, не дивлячись на спільний вектор протективної дії всіх досліджуваних лікарських засобів, вони різнились між собою за величиною даного впливу, що віддзеркалилось у неоднаковій спроможності сприяти деескалації активності нейромаркера. Найбільш виразний захисний вплив на волокна нижнього альвеолярного нерва при його ятрогенному компресійно-токсичному ураженні на тлі використання Р-Ф пасти продемонструвало похідне адамантану – амантадин гідрохлорид. При порівнянні ступеня та величини захисної дії на уражений нерв, виявилось, що за спроможністю зменшувати наростання активності NSE, амантадин гідрохлорид на 14 добу експерименту, вірогідно перевершував ефективність церебролізину в середньому на 49,7 %, цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі на 36,9 % та тіоктової кислоти на 54,0 %, а в кінці досліду (30 доба) переважав дієвість цих же препаратів в середньому на 46,2, 25,7 та 47,1 % відповідно. Таким чином, за критерієм деескалації активності NSE в умовах ЯКТУ НАН, змодельованого шляхом внесення в трепанаційний отвір Р-Ф пасти, за величиною нейроцитопротективної дії досліджувані препарати можна розташувати у такій послідовності: амантадин гідрохлорид > цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі > церебролізін > тіоктова кислота. Як і у випадку першої

модельної патології, так і у разі застосування в якості пломбувального матеріалу ЕС пасти препарат на основі амантадину гідрохлорид дозою 10 мг/кг в/ш зменшував активність NSE в сироватці крові кролів, яка була вірогідно нижчою відносно групи контрольної патології в середньому в критичний період на 14 та на 30 добу. Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що захисна дія амантадину гідрохлорид дозою 10 мг/кг в/ш на нижній альвеолярний нерв при його ЯКТУ НАН проявилась при використанні різних за складом пломбувальних сумішей. При цьому, можна зробити висновок, що переривання первинних реакцій глутамат-кальцієвого каскаду за рахунок блокади надмірної активності NMDA-рецепторів, має переваги перед застосуванням вторинних нейропротекторів неврореставраційної (Церебrolізін, цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі, або метаболітотропної спрямованості (тіоктова кислота). Отже коротко резюмуючи, можна стверджувати, що амантадин гідрохлорид (10 мг/кг в/ш) так само, як і церебrolізін, цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі, тіоктова кислота дозами 2 мл/кг, 31,5 мг/кг та 1,2 мл/кг доведено, є носіями нейропротективної активності в умовах модельного ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва у кролів, змодельованого шляхом введення пломбувальної суміші на основі резорцин-формаліну, в трепанаційний отвір на нижній щелепі в проекції нижнього альвеолярного нерва.

За величиною деескалації активності нейромаркера NSE, терапія ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва у кролів амантадин гідрохлорид створювало вірогідно більшу нейропротекторну дію порівняно з аналогічним ефектом, який реалізовувався на тлі застосування церебrolізіну, цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, динатрієвої солі, або тіоктової кислоти.

Відомо, що тригерним фактором при ЯКТУ НАН у розвитку внутрішньонейрональних метаболічних змін, які асоційовані із енергодефіцитом, оксидативним стресом, дисбалансом кислотно-лужної рівноваги та в обміні монооксиду азоту, є надмірна активація NMDA-рецепторів. Переважно, на 30-ту

добу зазначені процеси мають місце не на периферії (нерв), а відбуваються в нейронах Гассерового вузла та являють собою провідний напрямок, у колі якого є сенс впроваджувати заходи, які направлено на реалізацію засад первинної нейропротекторної терапії.

Провідною ланкою у цитопротективній активності амантадину гідрохлорид при ЯКТУ НАН як первинного нейропротектора було з'ясувати його внутрішньоклітинні механізми протективної дії на нейрони трійчастого вузла. Отож метою наступної серії досліджень стала порівняльна оцінка впливу амантадину гідрохлориду, як потужного цитопротектора із NMDA-блокувальною дією поряд із групою тварин де не було медикаментозної терапії на зміни в трійчастому вузлі кролів при ЯКТУ НАН, як можливі складові внутрішньоклітинних механізмів його нейроцитопротекторної дії препарату при даній патології.

Очевидно, що за модельного ЯКТУ НАН у кролів, механізм невропротекторної дії амантадину гідрохлорид на нейрони трійчастого вузла при системному 30 денному прийомі носить первинну метаболітотропну цитопротективну дію.

Після проведення низки біохімічних досліджень впливу амантатину гідрохлорид на метаболічний перебіг в суспензії клітин, отриманих із гомомогенатів трійчастого вузла доцільним було, провести комплексне протокове-цитометричне дослідження ядерної суспензії клітин, з аналогічного матеріалу за використання паст Р-Ф та ЕС для встановлення відсоткового співвідношення клітин, що перебувають на різних фазах клітинного циклу, а значить можна зробити висновок про клітинний склад та виявити відсоток клітин ДНК, у яких подвоєний генетичний матеріал, або навпаки ДНК менше диплоїдного. Якщо перше явище відображає активацію нейроглії і є дериватом поділу сполучної тканини, що може буде тільки при попередньому некрозі. То друге, вказує виключно на фрагментацію генетичного матеріалу, його деструкцію і засвідчує апоптоз. З морфо-функціональної точки зору некроз – феномен для тканинного ансамблю носить виключно негативний характер, який

супроводжується неконтрольованою запальною реакцією, що характеризується залученням в патогенетичний процес сусідніх клітин. Апоптоз, на відміну від некрозу, процес локальний, обмежений і є більш сприятливий з точки зору збереження структурної цілісності. В сумі, використовуючи, ізоферментне визначення нейромаркерів в сироватці крові та протоково-цитометричний аналіз можна зробити пару білок S100/ Sub-G0G1 та NSE/ фаза S

Встановлено, що за допомогою методу протокової цитометрії шляхом, аналізу та оцінки періоду Sub-G0G1 на ДНК-гістограмах ядерних суспензій клітин, отриманих із Гассерового вузла тварин із ЯКТУ НАН на тлі пасти Р-Ф, або ЕС рівень апоптозу вірогідно підвищився в середньому відповідно у 15,54 та 21,15 рази. Дзеркально, аналогічним чином, у цих же тварин, одночасно верифіковано наростання кількості ядер із синтетичною фазою S на тлі пасти Р-Ф, або ЕС в середньому відповідно у 4,88 та 3,54 рази.

Описані зміни носять вірогідно більший деструктивно-дегенеративний характер при використанні в якості пломбу вального матеріалу пасти Р-Ф над ЕС, а терапевтичне внутрішньо шлункове щоденне використання упродовж 30 діб ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерву кролів застосування препарату амантадину гідрохлорид дозою 10 мг/кг проявляє нейроцитопротекторну дію.

Антинейрогліопроліферативна активність амантадину гідрохлорид при ЯКТУ НАН у кролів, покращує метаболізм (енергомодельовальна дія), має позитивний вплив на оксидантно-антиоксидантну систему, модуляція перебігу глутаматної ексайтотоксичності та формування нітрозативного стресу було б не можливим без покращення локальної периневральної мікроциркуляції, що було нами і виявлено лазеро-доплерографічно при вивченні коефіцієнту мікроциркуляції з поверхні нерву.

При цьому, за спроможністю покращувати мікроциркуляцію на поверхні нижнього альвеолярного нерву на 30 добу його ЯКТУ за коефіцієнтом мікроциркуляції (лазер-доплерографічний показник) введення амантадину гідрохлорид упродовж 30 діб ЯКТУ НАН дозою 10 мг/кг, покращувало

ефективність лікування в середньому у 5, 6 разів при пошкодженні НАН резорцин-формаліновою пастою, $p < 0,05$, та у 1,6 рази – епоксидною смолою ($p < 0,05$).

Наявність у амантадину гідрохлорид в умовах ЯКТУ НАН покращувати периневральну мікроциркуляцію (гемодинаміку) лежить в основі його нейропротекторної дії і на сам нижній альвеолярний нерв, і на трійчастий вузол.

Узагальнений графічний координаційний взаємозв'язок між різними векторами у механізмах нейропротективної активності амантадину гідрохлорид, свідчить, що центральне місце – ядро, належить спроможності досліджуваного блокатора активності NMDA-рецепторів компенсувати феномен глутаматної ексайтотоксичності, що безпосередньо сприяє локалізації явищ оксидативного та нітрозативного стресу.

Завдяки цьому, має місце реалізація антиапоптотичної та цитопротективної ланки їх захисної дії на систему нижній альвеолярний нерв/трійчастий вузол, яка забезпечує експресію антинейрогліопроліферативної активності, і супроводжується пригніченням цитотоксичного впливу новостворених нейрогліальних елементів. Окремо, стоять функціональні, екстраклітинні (позаклітинні) складові механізмів його протективної дії на нерв, а саме, спроможність покращувати периневральну мікроциркуляцію. Все це і формує нейрональний гомеостаз.

Це дає змогу запропонувати проводити диференційовану нейропротективну терапію, використовуючи амантадин гідрохлорид за новим призначенням.

Зв'язуючим елементом між метаболіотропними та функціональними механізмами є здатність модулаторів коригувати обмін монооксиду азоту, який регулює як кровоплин, так і виступає у ролі месенджера для апоптотичних і некротичних програм.

Логічним завершенням низки власно-отриманих експериментальних даних, стосовно нейропротективної дії амантадину гідрохлорид із наступним розкриттям можливих механізмів його нейропротекторної дії стало підґрунтям

для проведення клінічної оцінки ефективності амантадину гідрохлорид при ЯКТУ НАН.

Метою клінічної частини роботи — стало провести порівняльну динамічну (упродовж 30 діб) оцінку активності та рівня нейромаркерів (нейрон-специфічної енолази та білка S100) в сироватці крові пацієнтів із ЯКТУ НАН за різної лікувальної тактики, у т.ч. із залученням до терапії амантадину гідрохлориду. У дослідженні брали участь пацієнти віком від 25 до 60 років, без супутньої стоматологічної патології з ЯКТУ НАН, яке виникло на тлі потрапляння в нижньощелепний канал пломбувального матеріалу Р-Ф або ЕС. На 7-му, 14 та 30 добу патології в сироватці крові таких хворих здійснювали ізоферментне визначення активності енолази та зміни титрів білка S100 на тлі різної лікувальної тактики, у т.ч. при поєднанні стандартних видів терапії з нейропротектором на основі амантадину гідрохлорид. Порівнюючи нейромаркерну динаміку у підгрупах без нейропротекторної підтримки (II-га та III-тя) та в умовах призначення амантадину гідрохлорид, можна зробити висновок, що саме останній препарат спричиняє максимально потужну деескалацію, і активності NSE, і титрів білку S100. Отже, амантадин гідрохлорид проявляє нейропротекторну дію на систему нижній альвеолярний нерв/нейрони трійчастого вузла і його призначення хворим із ЯКТУ НАН сприяє збереженню морфо-функціональної цілісності в цій системі, що особливо проявилось на 30-ту добу терапії.

Резюме

Підводячи підсумок нейромаркерних змін при ЯКТУ НАН на 30 добу спостереження, в залежності від лікувальної тактики можна побудувати наступний варіаційний ряд: ЯКТУ НАН + протокольна терапія (II-га підгрупа) > ЯКТУ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування (III-тя підгрупа) > ЯКТУ НАН + протокольна терапія + амантадин гідрохлорид (IV-та підгрупа) > ЯКТУ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування + амантадин гідрохлорид (V-та підгрупа).

На основі отриманих даних можна окреслити перспективи подальших розробок. Так, порівнюючи нейромаркерну динаміку у підгрупах без нейропротекторної підтримки (II-га та III-тя) та в умовах призначення амантадину гідрохлорид, можна зробити висновок, що саме останній препарат спричиняє максимально потужну деескалацію, і активності NSE, і титрів білка S100. Отже, амантадин гідрохлорид проявляє нейропротекторну дію на систему нижній альвеолярний нерв/нейрони трійчастого вузла і його призначення хворим із ЯКТУ НАН сприяє збереженню морфо-функціональної цілісності в цій системі, що особливо проявилось на 30 добу терапії. Також, використані нами в дослідженні нейромаркери (нейрон-специфічна енолаза та білок S100), доречно запропонувати для клінічного використання, наприклад, як додатковий до рентгенологічного обстеження критерій не тільки наявного ЯКТУ НАН, а як маркер, що дає змогу кількісно і якісно виявити ступінь та глибину деструктивно-дегенеративного ураження в системі нижній альвеолярний нерв/нейрони трійчастого вузла. По-друге, маючи показники нейромаркерної активності в динаміці, є змога оцінити ефективність терапії ЯКТУ НАН. Виявлення критичного періоду максимальних-деструктивних змін на 14 добу ЯКТУ НАН, дає змогу змодельовати той чи інший вид терапії, відповідно до клінічних умов, а нейромаркери NSE і білок S100 можуть використовуватися для ранньої діагностики ятрогенного компресійно - токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами, та критеріями оцінки ефективності лікування даної патології.

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 амантадином 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: церебралізу (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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеева Е. А. Частота встречаемости травматических невритов тройничного нерва в зависимости от этиологических факторов / Е. А. Авдеева, А. И. Печурский // Матер. III съезда челюстно-лицевых хирургов Республики Беларусь. Витебск ВГМУ, 2007. - С. 91 - 93.

2. Авдеева Е. А. Изменение клинических и функциональных показателей у экспериментальных животных при травматическом неврите нижнеальвеолярного нерва / Е. А. Авдеева, И. О. Походенько-Чудакова // Проблемы здоровья и экологии, 2009. - С. 122 - 126.

3. Аветіков Д. С., Яценко І. В., Ставицький С. О. Сучасна карпульна анестезія в стоматології // Навчальний посібник для студентів стоматологічних факультетів вищих медичних закладів освіти IV рівнів акредитації та лікарів інтернів – стоматологів.- Полтава, 2013.- С. 59 – 68.

4. Актуальні питання поліклінічної неврології: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (18 травня – 19 травня 2011 р.) / За ред. О. М. Орди, Д. Д. Дячука, М. Ю. Коломойця, О. Є. Коваленко – К., 2011. - 164 с.

5. Арутюнов А. В., Єлізаров А. В., Копилова І. А., Аванесян Р. А. Аналіз факторів, що шкідливу дію на нижній альвеолярний нерв при амбулаторному стоматологічних втручаннях // Сучасні проблеми науки та освіти. - 2013. - № 6 <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11099> (дата звернення: 19.06.2018).

6. Афанасьева Ю. И., Юриной Н. А. Гистология, эмбриология, цитология // 6-е издание, учебник – Москва (издательство Гэотар-Медиа) - 2016 – С. 258-279.

7. Барило О. С., Фурман Р. Л. Аналіз клінічного використання препарату Нуклео Ц.М.Ф. форте при переломах нижньої щелепи, що супроводжується пошкодженням нижнеальвеолярного нерва // Современная стоматология (5) 2013. – С. 73 - 77.

8. Баринов А. Н. Роль окислительного стресса в заболеваниях нервной системы- пути коррекции / А. Н. Баринов // Трудный пациент.- 2012.-Т. 10, №1.- С. 10-13.

9. Белова Л. А. Влияние вазонита на структурно-функциональное состояние мембраны эритроцита у пациентов с ишемическим инсультом / Л. А. Белова, В. В. Сашин, А. Н. Прошин, В. В. Костичко // Журн. Неврол и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2015 - № 115 (3), вып. 2. – С. 83 - 85.

10. Бернштейн, Б. И. Анатомия нижнего луночкового нерва у человека и нижнечелюстного альвеолярного нерва у некоторых животных: автореферат дис. канд. мед. наук: 14.00.21 / Б. И. Бернштейн; МЗ КССР Киргизский ГМИ. - Фрунзе, 1966. - 31 с.

11. Бірюкова М. М., Соколова І. І., Худякова М. Б. Дезінфекція кореневих каналів зубів: методи та засоби // Навчально-методичний посібник – Харків-2016 - С. 3-8.

12. Біла Н. Ф. Визначення факторів ризику виникнення гаймориту при ендодонтичному лікуванні зубів // Дисертація дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. – Одеса – 2015 - 139с.

13. Борисенко О. Н., Минина А. Ю., Скорохода А. О. Применение стереотаксического облучения для лечения больных с акустической невриномой / Журнал вушних, носових і горлових хвороб, - №4, 2013 - С. 52 -55.

14. Борисенко А. В. Карієс. Пульпіт. Періодонтит. Сепсис ротової порожнини.- Одеса - 2015- С. 104 - 131, 185.

15. Бромберг Э. Д. Нервно-дистрофические процессы при повреждении ветвей тройничного нерва / Э. Д. Бромберг // Труды 2-й Украинской конференции по анатомии, гистологии, эмбриологии и топографической анатомии. - Харьков, 1958. - С. 73 - 83.

16. Варес Я. Е. Прогноз ускладень як основний етап планування атипичного видалення нижніх третіх молярів / Варес Я. Е., Кияк С. В. // Стоматологічні новини. Вип. 14: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми стоматології» присвяченої 90-річчю з дня народження

доктора медичних наук, професора Евальда Яновича Вареса. – Львів, 2015. – С. 13 – 14.

17. Вахненко О. М. Медико-соціальне обґрунтування концепції оптимізації стоматологічної допомоги населенню України. – Автореферат дис. канд. мед. наук. – Київ, 2012. – 19 с.

18. Вахненко О.М. Аналіз стану нормативної бази, що регулює надання стоматологічної допомоги населенню України // Современная стоматология. 2009. – № 4. – С. 145-147.

19. Весова Е. П. Диагностика и лечение больных с неврологическими осложнениями после эндодонтического лечения // Журнал вушних, носових і горлових хвороб, №2, 2014 – С. 73 - 78.

20. Введенский Н. Е. Избранные сочинения по физиологии .часть 1// Москва, Юрайт - 2017

21. Владимиров Ю. В. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. В. Владимиров, А. И. Арчаков //.– М.: Наука, 1972. – 252 с.

22. Власова С. Н., Шабунина Е. И., Перселегина И. А. Активностьглутатион-зависимыхферментовэритроцитов при хроническихзаболеванияхпечени у детей// Лаб. дело. - 1990. - № 8. - С. 19–22.

23. Войткова В. В. Изучение апоптоза методом проточной цитофлоуметрии: (обзор лит.) / В. В. Войткова // Бюл. ВСНЦСО РАМН.- 2010.- №6(76),ч.1.- С. 220 - 225.

24. Гмиро В. Е. Поиск избирательных блокаторов NMDA и AMPA/каинатных рецепторов в ряду бис-аммониевых соединений с адамантильными радикалами / В. Е. Гмиро, С.Е. Сердюк // Эксперим. и клини. фармакология.- 2000.- Т. 61, №1.- С. 7 - 13.

25. Гоголь А. М., Панькевич А. І., Колісник І. А. Вибір методу атипного видалення третіх нижніх молярів у залежності від їх положення в аспекті профілактики післяопераційних сенсорних порушень / Вісник проблем біології і медицини – 2016 – Вип. 2, Том 1 (128).- С. 179 – 183.

26. Голубчиков М. В., Павленко О. В. Стоматологічна допомога в Україні /

Відповідальні укладачі М.В. Голубчиков, О.В. Павленко. – Київ, 2012. – 88 с

27. Григорьянц Л. А., Бадалян В. А. Удаление инородных тел из нижнечелюстного канала / Новая медицинская технология, М. – 2008. – 10 с.

28. Григорьянц Л. А. Способ оперативного доступа к нижнечелюстному каналу / Л. А. Григорьянц, С. В. Сирак, А. В. Федурченко [и др.] // патент на изобретение RUS 2326619 от 09.01.2007.

29. Григорьянц Л. А. Клиника, диагностика и лечение больных с выведенным пломбировочным материалом за пределы корня зуба / Л. А. Григорьянц, В. А. Бадалян, М. В. Тамазов // Клиническая стоматология. – 2001 - №1. - С. 38 - 41.

30. Григорьянц Л. А. Хирургическое лечение одонтогенных компрессионных травм нижнего альвеолярного нерва после эндодонтических вмешательств / Григорьянц Л. А., Сирак С. В., Копылова И. А. Елизаров А. В. // Эндодонтия today. - 2013. - №4. - С. 53 - 58.

31. Гришанова Т. Г., Будаев А. В., Григорьев Е. В., Вавин Г. В. Патогенез, маркеры повреждения головного мозга и интегральные оценки состояния больных при тяжелых сочетанных травмах. Медицина в Кузбассе 2010 (3). С.3-8.

32. Гришанова Т. Г. Повреждение головного мозга при тяжелой травме: значимость клинических шкал и нейрональных маркеров / Т. Г. Гришанова, А. В. Будаев, Е. В. Григорьев [и др.] // Медицина неотлож. состояний. – 2011. - №1/2 (32/33). –С. 86 - 90.

33. Гречко В. Е. Одонтогенные поражения системы тройничного нерва / В. Е. Гречко, М. Н. Пузин, А. В. Степанченко // Учебное пособие. - М., 2002. - 100 с.

34. Григорьянц Л. А. Некоторые особенности топографии нижнечелюстного канала / Л. А. Григорьянц, С. В. Сирак, Н. Э. Будзинский // Клиническая стоматология. - 2006. - № 1. - С. 46 - 51.

35. Григорьянц Л.А. Способ оперативного доступа к нижнечелюстному каналу / Л.А. Григорьянц, С.В. Сирак, А.В. Федурченко [и др.] : патент на изобретение RUS 2326619 от 09.01.2007.

36. Григорьянц Л. А. Лечение травм нижнеальвеолярного нерва,

вызванных выведением пломбировочного материала в нижнечелюстной канал / Григорьянц Л. А., Сирак С. В. // Клиническая стоматология. - 2006. - № 1. - С. 52 - 57.

37. Григорьянц Л. А. Показания и эффективность использования различных хирургических вмешательств при лечении больных с одонтогенным гайморитом, вызванным выведением пломбировочного материала в верхнечелюстной синус / Григорьянц Л. А., Сирак С. В., Зекерьяев Р. С. [и др.] // Стоматология. - 2007. - № 3. - С. 42-46.

38. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов: метод. Рекомендации / [И. С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев и др.]. – Киев, 2010. – 81 с.

39. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ: Авіцена, 2001. – 528 с.

40. Дудник А. П. Хирургическое лечение заболеваний и поражений периферической системы тройничного нерва с использованием микрохирургической техники / А. П. Дудник // Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Москва, 2004. – 25 с.

41. Евтушенко И. С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии // Международный неврологический журнал 3 (57) 2013. –С. 45 – 67.

42. Елизаров А. В., Сирак С. В., Копылова И. А., Копылов А. В. Механизм повреждения нижнего альвеолярного нерва при попадании пломбировочного материала внутрь нижнечелюстного канала // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9 - 3. – С. 519 – 522.

<http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?Id=32385>

43. Евтушенко И. С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии / И. С. Евтушенко // Міжнародний неврологічний журнал. – 2013. - №3. – С. 20 – 27.

44. Елизаров А. В. Одонтогенные травмы нижнего альвеолярного нерва при эндодонтических вмешательствах: диагностика. лечение, профилактика:

диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.14 / Елизаров Андрей Викторович – Краснодар, 2014. – 157 с.

45. Жохова Н. С. Ошибки и осложнения эндодонтического лечения / Н. С. Жохова, И. М. Макеева. - М.: «Медицина для всех». - 2007. - С.144

44. Жохова Н. С. Ошибки и осложнения эндодонтического лечения / Н. С. Жохова, Е. В. Боровский // Новости Dentsply. - 2005. - №8. - С. 8.

46. Журавлев В. П. Этиология, патогенез, диагностика и лечение истинной невралгии тройничного нерва / В. П. Журавлев // Стоматология на пороге 3-го тысячелетия: сб. науч. трудов. - Москва, 2004 – С. 612.

47. Заїчко Н. В. Окислювальна модифікація білків сироватки крові як маркер активності ревматоїдного артрити та її зміни під впливом фармакотерапії амізонам, індометацином, німесулідом / Н. В. Заїчко // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. – №7 (2/2). – С.664 – 666.

48. Засимович В. Н., Иоскевич Н. Н. Реперфузионно-реоксигенационный синдром как проблема реконструктивной хирургии артерий при хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза // Новости хирургии Том 25, № 6 – 2017 - С. 632 – 642.

49. Здыбский В. И. Рефлексотерапия при некоторых заболеваниях периферической нервной системы / Международный неврологический журнал. - №4(50)- 2012. – С. 144 – 155.

50. Значкова О. А., Лушнікова І. В., Скібо Г. Г., Антоненко М. Ю., Войтенко Н. В. Системна токсична дія ендогерметиків на нервову тканину за умов їх прямого впливу in vitro // Фізіол. журн., 2017, Т. 63, № 6 – С. 47- 52.

51. Иванченко О. Н. Мониторинг данных оказания стоматологической помощи в ведомственных поликлиниках / О. Н. Иванченко [и др.] // Рос. стом. журн. – 2012. – №5. – С.43–45.

52. Игонькина С. И. Патогенетические механизмы и коррекция центральной невропатической боли (экспериментальное исследование) Автореф. дисс. док.биолог, наук. – М., 2009. – 48 с.

53. Иванов С. Ю., Гончаров И. Ю., Ким Л. Е. Лазерная стереолитография

при планировании дентальной имплантации // Современные проблемы имплантологии: Сборник научных трудов по материалам 7-й Международной конференции, 25–27 мая 2004г. – М., 2004. – С. 81 – 82.

54. Иорданишвили, А. К. Хирургическое лечение зубов с хроническими периапикальными очагами одонтогенной инфекции / А. К. Иорданишвили // Учебное пособие. - СПб., 2013. - 19 с. 27.

55. Исаков С. В. Анализ эффективности лечения хронических периодонтитов современными эндодонтическими пломбировочными материалами / С.В. Исаков, Исакова Т. И. // Збірник статей, 2013. - Т №2. С. 272 - 275.

56. Исхаков М. М., Тагирова Д. Р., Газизов Н. В., Нугайбекова Л. А., Сайфутдинов Р. Г. Феномен «no-reflow»: клинические аспекты неудачи реперфузии // Казанский медицинский журнал, 2015 г., том 96, №3- С. 391 -396.

57. Казеко Л. А., Лобко С. С. Ирригационные растворы, хелатные агенты и дезинфектанты в эндодонтии –Минск- 2013 - 48с.

58. Камилов Х. М., Касимова М. С., Хамраева Г. Х. Специфический маркер нейродегенерации при диагностике оптических невритов. Офтальмология. 2015;12(2):25-30. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2015-2-25-30>

59. Климентьев В. Г. Оптимізація хірургічного етапу дентальної імплантації при формуванні ложа у пацієнтів зі складними анатомо - топографічними умовами // дис.. Київ- 2015

<https://www.nmapo.edu.ua/zagruzka/DrAr/DrKlymentiev.pdf>

60. Климова И. С., Смирницкая М. В., Кузнецов И. А. Апикальная и периапикальная хирургия. - Актуальные вопросы стоматологии // Чиаю - 2018. - С. 50 - 53.

61. Коваль О. В., Деньга О. В. Клінічна ефективність різних методів дезінфекції кореневих каналів в ендодонтичній практиці // “Вісник стоматології” – (№4) – 2010 - С. 33 - 37.

62. Кононова О. В. Сучасний стан лікування карієсу та його ускладнень у населення України. - Гігієна населених місць. №64. 2014- С. 336 - 342.

63. Коренман И. М. Методы определения органических соединений. - М.: Химия, 1975. - 360с

64. Коробкеев А. А. Изучение особенностей анатомо-топографического строения нижней челюсти для планирования эндодонтического и имплантологического лечения/ А. А. Коробкеев, С. В. Сирак., И. А. Копылова // Медицинский вестник Северного Кавказа. -2010. - №1. - С. 7 - 22.

65. Корж Г. М. Постэкстракционная невропатия нижнего альвеолярного нерва. Минск. - 1995 г. 6с.

66. Корж Г. М. Диагностика и лечение повреждения нижнего альвеолярного нерва при переломах нижней челюсти и стоматологических манипуляциях: Дисс. канд. мед. наук. -Минск, 1989.

67. Кочетов Г. А. Практическое руководство по энзимологии / Г. А. Кочетов - М.: Высшая школа, 1980. – 272 с.

68. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы: руководство / Г. Н. Крыжановский. М.: Медицина, 1997. - 352 с. Научная библиотека диссертаций и авторефератов disser Cat <http://www.dissercat.com/content/nevralgiya-troinichnogo-nerva-klinika-patogenez-diagnostika-i-lechenie#ixzz57uFP1ia0>

69. Крупич М. О., Хеннаві Д. Ф., Скібіцька О. О., Борисенко А. В. Аналіз ефективності ендодонтичного лікування за даними рентгенологічного дослідження / М. О. Крупич, Д. Ф. Хеннаві, О. О. Скібіцька, А. В. Борисенко.; VI міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» - Київ, 25-27 квітня 2017.- С. 174.

70. Кукушкин М. Л. Феномен хронической боли: особенности патогенеза. // Материалы XV Российской научно-практической конференции с международным участием «Боль. Медицинские и социальные аспекты». – Боль. – №3 (24). – 2009. – С.35–36.

71. Лазерная терапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах / Клинические рекомендации. - Москва, 2015 – С. 29 – 37.

72. Латышева С. В., Абаимова О. И., Будевская Т. В. Ошибки, осложнения

в эндодонтии и методы их профилактики // Учебно-методическое пособие - Минск – 2012 - 42с.

73. Лайпанова Ф. М. Ошибки и осложнения эндодонтического лечения зубов по данным анкетирования стоматологов // Научный альманах. – 2016, N 5-3(19) – С. 280 - 285.

74. Любченко О. В. Кореневі герметики. Проблема вибору. Огляд літератури. / О. В. Любченко // Новини стоматології. - 2011. - №3 (68). - С. 6 - 11.

75. Максимова М. Ю., Синева Н. А., Водопьянов Н. П. Невралгия (невропатия), обусловленная опоясывающим герпесом // Терапевтический архив 11, 2014 - С. 93 - 99.

76. Маланчук В. А., Павловский Л. Л. Электронеурография в ранней диагностике острого одонтогенного остеомиелита нижней челюсти // электронный ресурс www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe? 2014 –С. 38-45

77. Мамедова Л. А. Ошибки и осложнения в эндодонтии / Л. А. Мамедова, М. Н. Подойникова. - М.: «Медицинская книга». -2006 - С. 3.

78. Матвієнко Ю. О. Невралгія трійчастого нерва (Огляд проблеми) // <http://msvitu.com/archive/2008/may/article-1.php89>

79. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., и доп. – Москва: Новая Волна, 2012. – 1216 с.

80. Миронова А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А. Н. Миронова. – Москва: ФГБУ «НЦЭСМП», 2012. – 944 с.

81. Михайленко А. А. Клинико-экспериментальное обоснование лечения и реабилитации пациентов с невритом, вызванным выведением пломбировочного материала в нижнечелюстной канал: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21 / А. А. Михайленко; ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития». – Ставрополь, 2009. – 23 с.

82. Дж. Монтеро, А. Б. Данилов. Роль нуклеотидов в лечении

периферических нейропатий: обзор // Manage pain (октябрь) № 4, 2015. – С. 33-38.

83. Морозова М. Н., Калиберденко В. Б., Шаблій Д. Н. Морфологическая оценка эффективности лечения травматического неврита нижнеальвеолярного нерва комбинированными нейротропными препаратами. -Таврический медико-биологический вестник-2013, Т.16,№1,ч.2(61). - С. 129 - 131.

84. Морозова М. Н., Шаблій Д. Н., Калиберденко В. Б. Ультраструктурные изменения в нервном волокне, изученные на экспериментальной модели острой травмы нижнего альвеолярного нерва // Таврический медико-биологический вестник- 2013, том 16, №3, ч.3 (63)- С. 87-91.

85. Мосейко О. О. Остеоінтеграційні процеси в періімплантатній зоні в залежності від конструкції імплантатів / О. О. Мосейко, В. І. Куцевляк, В. О. Туманський // Матеріали Другого Українського міжнародного конгресу «Стоматологічна імплантологія. Остеоінтеграція». – Київ, 2006. - С. 92 – 95.

86. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / ред. Н. А. Ляпунов и др. – К. : МОРИОН, 1999. – С. 508–545.

87. Нейропротекция и нейропластичность / И. Ф. Беленичев, В. И. Черний, Е. А. Нагорная [и др.]. – Киев: Логос, 2015. – 510с.

88. Набиев Ф. Х. Особенности чувствительных нарушений нижнеальвеолярного нерва после сагиттальной плоскостной остеотомии нижней челюсти / Ф. Х. Набиев, И. В. Погабало, Я. А. Заякин // Стоматология (2),2014.- С.19-22.

89. Новиков А. В., Солоха О. А. Нейропатическая боль: Обзорение по материалам журнала «The Lancet». // Неврологический журнал. – 2000. – Том 5. № 1. – С. 56 – 61.

90. Недзьведь М. К., Походенько-Чудакова И. О., Вилькицкая К. В. Динамика патоморфологических изменений при токсическом поражении нижнего альвеолярного нерва в условиях эксперимента.-Журнал « Стоматолог» Минск.-2012, №1(4). - С. 25 - 28.

91. Ніколішин А. К., Бублій Т. Д. Індивідуальний підбір матеріалів для

обтурації кореневих каналів у хворих на хронічний верхівковий періодонтит за методом Р.Фолля // Галицький лікарський вісник, 2003. Т 10, № 1- С. 123 - 126.

92. Огоновський Р. З. Лікування запальних ускладнень після операції атипного видалення третіх нижніх молярів: огляд літератури (частина 1) / Р. З. Огоновський, Н. М. Хомич, Н. Б. Кузняк // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 1. – С. 17 - 22.

93. Павлов С. В., Козловська Т. І., Василенко В. Б. Оптико-електронні засоби діагностування патологій людини, пов'язаних із периферичним кровообігом: монографія. Вінниця: ВНТУ, 2014. 20 с.

94. Пискунов А. К. Биомаркеры нейровоспаления / А. К. Пискунов // Нейрохимия. – 2010. – Т. 27, №1. – С. 63-73.

95. Пнюхтина М. С., Хван Д. А., Филина Н. В. Нейропротекторное лечение глаукомы / ТМЖ, 2018, № 2 . – С. 5-8 . <http://tmj-vgmu.ru/files/72/7201.pdf>

96. Поліщук С. М., Шувалов С.М., Кобяков О. В. Спосіб вивчення проекції нижнього альвеолярного нерва на зовнішній поверхні нижньої щелепи. Патент України на корисну модель № 100853 бюлетень №15 від 10.08.2015

97. Погоріла А. В. Спосіб експериментального вивчення дії пломбувальних матеріалів на тканини організму / А. В. Погоріла, С. М. Шувалов // патент на корисну модель UA30029U від 11.02.2008.

98. Погоріла А. В. Вплив амантадину гідрохлориду на активність невродиструктивних процесів у нижньому альвеолярному нерві при його експериментальному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні на тлі алаксанового цукрового діабету/ А. В. Погоріла // Вісник морфології.- 2016.-№2, Т. 22.- С. 264-268.

99. Погоріла А. В. Вплив амантадину гідрохлорид на активність апоптотичних та проліферативних процесів у нижньому альвеолярному нерві кролів із цього 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.

100. Погоріла А. В. Вплив амантадину гіпохлориду на інтенсифікацію проліферативних процесів у нижньому альвеолярному нерві при його експериментальному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні за зміною титрівнейромаркера білка S100. / А. В.Погоріла, М. М. Шінкарук-Диковицька , О. А. Ходаківський // Вісник Вінницького національного медичного університету. -2016. - №2, Т.20 -С.363 - 366.

101. 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.

102. Політун А. М. Функціональний метод дослідження стану нижнього альвеолярного нерва при ускладненнях ендодонтичного пломбування / А. М. Політун, О. А. Значкова // Современная стоматология. – 2013. – № 3. – С. 15-18.

103. Попович І. Ю., Гасюк Н. В., Єрошенко Г. А. Порівняльна характеристика силерів для постійної obturaції кореневих каналів // Світ медицини та біології, (1) 2011 – С. 81 – 84.

104. Походенько-Чудакова, И. О. Профилактика осложненных травматических невритов лицевого нерва при помощи акупунктуры / И. О. Походенько-Чудакова // Тр. молодых ученых: Сб. науч. раб: м-лы респ. конф. «Медицинская наука молодых ученых». – Минск, 2005. – Т.1. – С.131–132.

105. Походенько-Чудакова И. О. Классификация заболеваний системы тройничного нерва / И. О. Походенько-Чудакова, О. П. Чудаков // Проблемы здоровья и экологии. – 2006. – № 3. – с. 85–90.

106. Походенько-Чудакова И. О., Вилькицкая К. В. Современные подходы к лечению токсического повреждения нижнего альвеолярного нерва // Современная стоматология - №2 , 2013.- С. 21 – 23.

107. Петров И. Ю., Петров А. И., Ипполитов Ю. А., Бут Л. В. - Использование компьютерных технологий для анализа ошибок и осложнений дентальной имплантации. - Вестник новых медицинских технологий – 2014 - №1

- Электронный журнал.

108. Плужников М. С., Янов Ю. К., Дударев А. Л., Зубарева А. А. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с компьютерной обработкой изображения в дифференциальной диагностике заболеваний околоносовых пазух // Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2002. - 19 с.

109. Прохорова М. И. Современные методы биохимических исследований / М. И. Прохорова. Л.: Из-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.

110. Пузин М. Н. Одонтогенная невропатия тройничного нерва. // Журн. терапевтич. архив. – 1989. – № 11. – С. 130–133.

111. Пузин М. Н. Комплексная терапия одонтогенного неврита луночковых нервов / М. Н. Пузин [и др.] // Комплексная терапия одонтогенного неврита луночковых нервов// Клин. неврология. – 2010. – №1. – С.14–17.

112. Рабухина Н. А., Аржанцев А. Л. Рентгенодиагностика в стоматологии. М.: "Медицинское информационное агентство". – 1999. – 452 с.

113. Реабилитация пациентов после микрохирургической декомпрессии нижнечелюстного нерва при помощи рефлексотерапии / И. О. Походенько-Чудакова [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: м-лы 60-й науч. сессии сотрудников университета. – Витебск: ВГМУ, 2005. – С.34–37.

114. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторным ишемическими атаками (2008) / Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO); Авторский комитет ESO // Практична ангиологія. – 2008. – № 4. – С. 9–23.

115. Решетняк В. К. Механизмы регуляции боли. //Материалы XV Российской научно-практической конференции с международным участием «Боль. Медицинские и социальные аспекты». Боль. №3 (24), – 2009. – С. 38 – 40.

116. Рикуччи Д. Эндодонтология / Д. Рикуччи, Ж. Сикейра – М.: Азбука, 2015. – 415 с.

117. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А. Н. Миронова. – Москва: ФГБУ

«НЦЭСМП», 2012. – 944 с.

118. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / подобщ. ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832

119. Скоробогатов Ю. В., Астахов Ю. С., Соколов В. О., Морозова Н. В. Оценка нейропротекторного эффекта препаратов растительного происхождения у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой ранних (I–II) стадий со стабилизированным внутриглазным давлением на примере препарата «Танакан» // Офтальмологические ведомости Том VII №3 2014. – С. 35-44.

120. Салій М. І. Лакунарний інсульт : актуальність, проблематика та деякі клінічні особливості / М. І. Салій // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2014. - №1. – С. 104-108.

121. Сирак С. В. Лечение и профилактика травм нижнего альвеолярного нерва, вызванных выведением пломбировочного материала в нижнечелюстной канал. Монография. – Ставрополь, – 2006. – 174 с

122. Сирак С. В. Клинико-анатомическое обоснование лечения и профилактики травм нижнеальвеолярного нерва, вызванных выведением пломбировочного материала в нижнечелюстной канал: Дис.. .док.мед.наук. – М., – 2006. – С.287

123. Сирак С. В. Диагностика, лечение и профилактика верхнечелюстного синусита, возникающего после эндодонтических вмешательств / С. В. Сирак, А. А. Слетов, М. В. Локтионова // Пародонтология. - 2008. - № 3. - С. 14-18.

124. Сирак С. В. Осложнения, возникающие на этапе пломбирования корневых каналов зубов, их прогнозирование и профилактика / С. В. Сирак, И. А. Шаповалова, И. А. Копылова // Эндодонтия today. - 2009. - № 1. - С. 23-25.

125. Сирак С. В. Клинико-анатомическое обоснование лечения и профилактики травм нижнеальвеолярного нерва, вызванных выведением пломбировочного материала в нижнечелюстной канал: дис. док. мед. н.: 14.00.21 / ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии». - М., 2006.

126. Сирак С. В. Способ определения степени повреждения нижнего альвеолярного нерва при дентальной имплантации / С. В. Сирак, Н. К. Нечаева: патент на изобретение RUS 2407453 от 06.08.2009.

127. Сирак С. В. Способ лечения травмы нижнего альвеолярного нерва при дентальной имплантации / С. В. Сирак, Н. К. Нечаева: патент на изобретение RUS 2452429 от 14.01.2011.

128. Сирак С. В. Изучение особенностей анатомо-топографического строения нижней челюсти для планирования эндодонтического и имплантологического лечения / С. В. Сирак, А. А. Долгалев, А. А. Слетов, А. А. Михайленко // Институт стоматологии. - 2008. - Т. 2. - № 39. - С. 84-87.

129. Сирак С. В. Оценка риска осложнений эндодонтических манипуляций на основе показателей анатомо-топографического строения нижней челюсти / С. В. Сирак, А. А. Коробкеев, А. А. Михайленко // Эндодонтия today. - 2008. - № 2. - С. 55 - 60.

130. Сирак С. В. Изучение морфологических изменений, возникающих в сосудисто-нервном пучке нижней челюсти кролика под действием различных пломбировочных материалов в эксперименте/ С. В. Сирак и др.//Эндодонтия today. - 2009. - №3. - С. 29 - 35.

131. Сирак С. В. Использование результатов анкетирования врачей-стоматологов для профилактики осложнений, возникающих на этапах эндодонтического лечения зубов / С. В. Сирак, И. А. Копылова // Эндодонтия today. - 2010. - № 1. - С. 47-51.

132. Сирак С. В. Особенности анатомо-топографического строения нижней челюсти как одного из факторов риска выведения пломбировочного материала в нижнечелюстной канал / С. В. Сирак, А. А. Михайленко // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2008. - Т. 9. - № 1. - С. 45-49.

133. Сирак С. В. Диагностика, лечение и профилактика верхнечелюстного синусита, возникающего после эндодонтических вмешательств / Сирак С. В., Слетов А. А., Локтионова М. В. [и др.] // Пародонтология. - 2008. - № 3. - С. 14-18.

134. Сирак С. В. Вопросы повышения качества эндодонтических вмешательств по данным анкетирования врачей-стоматологов / Сирак С. В., Копылова И. А. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2010. - № 2. - С. 127-129.

135. Сирак С. В. Клинико-экспериментальное обоснование применения препарата коллост и биорезорбируемых мембран Диплен-Гам и Пародонкол при удалении ретенированных и дистопированных нижних третьих моляров / Сирак С. В., Слетов А. А., Алимов А. Ш. [и др.] // Стоматология. - 2008. - Т. 87. - № 2. - С. 10-14.

136. Сирак С. В. Непосредственная дентальная имплантация у пациентов с включенными дефектами зубных рядов / Сирак С. В., Слетов А. А., Дагуева М. В. [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2011. - Т. 21. - № 1. - С. 51-54.

137. Сирак С. В. Определение сроков остеоинтеграции винтовых дентальных имплантатов с биоактивным бонитовым покрытием *in vivo* / С. В. Сирак, М. Г. Перикова, Б. А. Кодзоков [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2013. - № 6 (141). - С. 169-172.

138. Сирак С. В. Стоматологическая заболеваемость взрослого населения основных климатогеографических зон Ставропольского края: дис. канд. мед. н. / Ставропольская государственная медицинская академия. - Ставрополь, 2003.

139. Сирак С. В. Клинико-анатомическое обоснование лечения и профилактики травм нижнеальвеолярного нерва, вызванных выведением пломбировочного материала в нижнечелюстной канал: дис. док. мед. н.: 14.00.21 / ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии». - М., 2006.

140. Сирак С. В. Особенности анатомо-топографического строения нижней челюсти как одного из факторов риска выведения пломбировочного материала в нижнечелюстной канал / С. В. Сирак, А. А. Михайленко // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2008. - Т. 9. - № 1. - С. 45-49.

141. Сирак С. В. Использование пористого титана для субантральной

аугментации кости при дентальной имплантации (экспериментальное исследование) / С. В. Сирак, А. А. Слетов, А. К. Мартиросян [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2013. - Т. 8, № 3. - С. 42-44.

142. Скрипников П. М., Шинкевич В. І., Шешукова О. В., Труфанова В. П., Кайдашев І. П. Діагностика гіперчутливості в стоматології // Навчальний посібник. – Полтава, 2010.- С. 46 - 62

143. Саяпина Л. М., Сироишко М. В., Решетник Л. Л. Тактика врача-стоматолога при осложнении эндодонтического лечения – перфорации зуба // Український журнал медицини, біології та спорту – №2 (2) - 2015-С. 180-183.

144. Сирак С. В. Профилактика осложнений, возникающих во время и после эндодонтического лечения зубов (по результатам анкетирования врачей стоматологов) / С. В. Сирак, и. А. Копылова / /Международный журнал экспериментального образования. - 2013. - № 8. - С. 104-107.

145. Суслина З. А., Максимова М. Ю. Неврологические проявления опоясывающего герпеса. Пособие для врачей. М: Практика.-2014; 72.

146. Сторожук П. Г. Ротовая полость и её секреты как система антибактериальной и антирадикальной защиты организма / Быков И. М., Еричев В. В., Сторожук И. А., Быкова Н. И. // Аллергология и иммунология. - 2009. - Т. 10. - №3. - С. 350-357.

147. Татарханов Н. В. Электростимуляция по системе мигательного рефлекса в комплексном лечении больных с травматической нейропатией нижнечелюстного нерва после дентальной имплантации / дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук – Москва 2015

148. Таптунова Г. Г., Рабинович С. А., Сухова Т. В. и др. Применение методов рефлексотерапии для реабилитации пациентов с болевыми синдромами в стоматологии//Российский журнал боли. – 2011. – №2 (31). – С. 40.

149. Тимофеев А. А. Клинико-патофизиологические подходы к классификации поражений в системе тройничного нерва/А. А. Тимофеев, Е. П. Весова // Современная стоматология. - 2010. - №4. - С. 100 - 101.

150. Тихонова О. О., Тарасенко Я. А. - Периферична нервова система //

Навчально-методичний посібник для студентів медичних вузів III – IV рівнів акредитації – Полтава - 2012- С. 72, 80 -86.

151. Тимофеев О. О., Весоа О. П. Ураження трійчастого нерва при непухлинних захворюваннях щелепно-лищевої ділянки // Современная стоматология (4) 2014- С. 84- 91.

152. Тимофеев А. А. Челюстно-лицевая хирургия // А. А. Тимофеев – К.: «Медицина», 2015. – 800 с.

153. Эрлих А. Д. Изучение доказательной базы использования препаратов, содержащих этилметилгидроксипиридинасукцинат, у пациентов с инсультом и его последствиями / А. Д. Эрлих, Н. А. Грацианский // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 448–456.

154. Хабриева Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред.. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832

155. Ходаковский А. А. Особенности формирования постреперфузионного повреждения нейронов – характеристика модели «ишемия- реперфузия». Новые направления и перспективы развития современной цтерапии ишемического инсульта / А. А. Ходаковский , Л. И. Маринич, О. В. Багаури // Врач-аспирант. – 2013.- №3 (58).- С. 69-76.

156. Ходаківський О. А. Патогенетичне обґрунтування доцільності викори¬ стання нових похідних адамантану при експериментальній терапії гострої ішемії головного мозку та міокарда: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: 14.03.05 «фармакологія» / О. А. Ходаківський. – Одеса, 2014. – 32 с.

157. Шапаренко П. П.,Смольский Л. П. - Анатомія людини – 2003 - Т.2 - С. 105.

158. Шаблий Д. Н., Морозова М. Н., Калиберденко В. Б. Эксперементально-морфологическая оценка эффективности лечения травматического неврита нижнего альвеолярного нерва комбинированным

нейропротекторними препаратами в віддалені строки. - Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» - 2013.-Т. 13, випуск 4(44). - С. 196 - 199.

159. Шаргородский А. Г. Травмы мягких тканей и костей лица : рук. для врачей / под ред. а. Г. Шаргородского. – м.: Г Эотар - мед, 2004. – 383 с.

160. Шепітько В. І., Данилів О. Д. Гістоморфологічна характеристика трійчастого вузла в нормі у щурів.-Вісник проблем біології і медицини.2016.- Вип.2.,Т.2 (129). - С. 389 - 391.

161. Эрлих А. Д. Изучение доказательной базы использования препаратов, содержащих этилметилгидроксипиридина сукцинат, у пациентов с инсультом и его последствиями / А. Д. Эрлих, Н. А. Грацианский // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 448–456.

162. Яловий Л. М. Оптимізація ефективності та контролю обробки і пломбування кореневих каналів. – Автореферат дис. канд. мед. наук. – Київ, 2002. – 17 с

163. Alexandria Voigt., Suresh Sukumaran and Cuong Q Nguyen. Beyond the Glands: An in-Depth Perspective of Neurological Manifestations in Sjögren's Syndrome. // Biologics, Immunology & Treatment of Rheumatic Disorders.-2014.- №4.- P.2-5.

164. Andoh T, Shiraki K, Kurokawa M, Kuraishi Y. Paresthesia induced by cutaneous infection with herpes simplex virus in rats. *Neurosci Lett* 1995; 190:101

165. Athina Dalopoulou, Nikolaos Economides, Vasilis Evangelidis. Extrusion of Root Canal Sealer in Periapical Tissues - Report of Two Cases with Different Treatment Management and Literature Review // *Balk J Dent Med*, Vol 21, 2017 –P. 12-18.

166. Brian M. Gillen., Betbany A. Lousbine., David H. Pasbley. Impact of the Quality of Coronal Restoration versus the Quality of Root Canal Fillings on Success of Root Canal Treatment : A Systematic Review and Meta-analysis. // *JOE*.- 2011.- №37(7).-P.895-902.

167. Borysenko A. V. Dental caries. Pulpitis. Apical periodontitis. Oral sepsis.-

Textbook .- 2015. - C. 233.

168. Blanas, N. Injury to the inferior alveolar nerve due to thermoplastic guttapercha / N. Blanas, F. Kienle, G. K. Sandor // J Oral Maxillofac Surg. – 2012. - №60(5). – P. 574-576.

169. Donald F. Huelke and Walter a Casteli. - The Blood Supply of the Rat Mandible.-1970.- deepblue.lib.umich.edu .-P.335-342.

170. Cade T.A. Paresthesia of the inferior alveolar nerve following the extraction of the mandibular third molars: a literature review of its causes, treatment, and prognosis // Mil Med. - 2012. - № 157. - P. 389-392.

171. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) / A. Davalos, J. Alvarez-Sabin, J. Castillo [et al.] // Lancet. – 2012. - Vol. 380. -P. 349-357.

172. Chih-Jen Wu., Jui-Tai Chen., Ting-Lin Yen. Neuroprotection by the Traditional Chinese Medicine, Tao-Hong-Si-Wu-Tang, against Middle Cerebral Artery Occlusion-Induced Cerebral Ischemia in Rats. // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.-2011.-№9.- P.1-9.

173. Correlation of serum S-100 protein level with involvement of territory and size of lesion in acute ischemic stroke / Harish Kumar, Manoj Lakhotia, Hansraj Pahadiya [et al.] // International Journal of Advanced Medical and Health Research. – 2016. – Vol. 3. – P. 16-19.

174. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) / A. Davalos, J. Alvarez-Sabin, J. Castillo [et al.] // Lancet. – 2012. - Vol. 380. -P. 349-357.

175. Dworkin R. H., Johnson R. W. Recommendation for management of herpes zoster. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 1): 1 - 26.

176. Giuliani M. Inferior alveolar nerve paresthesia caused by endodontic pathosis: A case report of the literature / M. Giuliani, C. Lajolo, G. Deli // Oral Surg Pathol. - 2011. - № 92. - P. 670-674.

177. Gumru, O. Z. Surgical Treatment of Paresthesia Following Over-extension of Root Canal Filling Material: A Case Report / O. Z. Gumru, S. Yalcin // J Nihon

Univ Sch Dent. – 2011. - № 33. – P. 49-53.

178. Girod G. C, Neukam F. W, Girod B, Reumann K, Semrau H. The Fascicular Structure of the Lingual Nerve and Chorda Tympani: An Anatomic Study. J Oral Maxi Uofac Surg 1989;47: 607-9.

179. Giuliani, M. Inferior alveolar nerve paresthesia caused by endodontic pathosis: A case report of the literature / M. Giuliani, C. Lajolo, G. Deli // Oral Surg Pathol. – 2011. - № 92. – P. 670-674.

180. Goto S. Clinical and dental computed tomographic evaluation 1 year after coronectomy / S. Goto, K. Kurita, Y. Kuroiwa [et al.] // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2012. – № 70 (5). – P. 1023-1029.

181. Frances Harcourt-Brown.-Metabolic bone disease as a possible cause of dental disease in pet rabbits. - 2006. - P. 7-11.

182. Feller K. U. Irritation endes Nervus alveolaris inferior nachzahnarztlicher Behandlung / K. U. Feller, S. Gabler, U. Echelt // Quintessenz. – 2009. - № 50. – P. 237-243.

183. Irrigation in endodontics / M. Hapasalo, Y. Shen, Z. Wang, Y. Gao // Br. Dent. J. – Vol. 1014. –2016. – P. 299–303.

184. J. Lo'pez - Lo'pez, A.Estrugo - Devesa, E.Jane -Salas & J. J. Segura – Egea. Inferior alveolar nerve injury resulting from overextension of an endodontic sealer: non-surgical management using the GABA analogue pregabalin / International Endodontic Journal (45) 2012.- P. 98–104

185. Jorje Vera Rojas Спасение безнадежных зубов / Jorje Vera Rojas// Клиническая стоматология. - 2010. - №1/3. - С. 24 -27.

186. Jonathan H. Smith and F. Michael Cutrer. Numbness matters: A clinical review of trigeminal neuropathy.// Cephalalgia .-2011.-№31(10) .-P.1131–1144.

187. John R. Zuniga, Tara F. Renton. Managing post-traumatic trigeminal neuropathic pain: is surgery enough? // J Neurol Neuromed (2016) 1(7): 10-14

<http://www.jneurology.com/articles/pmanaging-posttraumatic-trigeminal-neuropathic-pain-is-surgery-enoughp.pdf>

188. Kornmann F. Предупреждение повреждений нижней челюсти в

результате заполнения корневого канала пломбировочным материалом / F. Kornmann, D. Haessler // Квинтессенция. - 2002. - №56.- P.41-44.

189. Kubihus R. Apatinio alveolimo nervo neuropatija apatinio andikaulio luzimij atvejais. Neuropathia of the lower alveolar nerve in cases of mandible fractures // Stomatologia. - 2001. - № 3 (1). - P. 9-11.

190. Kim J. W. Which risk factors are associated with neurosensory deficits of inferior alveolar nerve after mandibular third molar extraction / J. W. Kim, I. H. Cha, S. J. Kim, M. R. Kim // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2012. – № 70 (11). – P. 2508-2514.

191. O. V. Klitynska, P. O. Maystruk, N. V. Hasiuk, Y. A. Mochalov. Evaluation of Frontal Teeth Stabilization after Root Apex Resection among the Ukrainian Young People // Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clinica Integrada 2018, 18(1): e4181.

192. Leung Y. Y. Coronectomy of the lower third molar is safe within the first 3 years / Y. Y. Leung, L. K. Cheung // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2012. – № 70 (7). – P. 1515-1522.

193. Lenarda R. D, Cadenaro M, Stacchi C: Paresthesia of the mental nerve induced by periapical infection. // Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.2000.–90.–P. 746–749.

194. Morse D. R. Endodontic-related inferior alveolar nerve and mental foramen paresthesia // Compend Educ Dent. - 2007. - № 18. - P. 963-968.

195. Manish K Singh. Trigeminal Neuralgia Treatment and Management- Medscape-Nov 29. 2016.

196. Meredith A. Rabbit dentistry.-Exotics and children's pets (commissioned paper) EJCAP - Vol. 17 - Issue 1 April 2007.-P.55-62.

197. Murinson B. B., Mezei L, Senders Z. J and Ordman J. Acupuncture Needle-Assisted Nerve Fenestration: Reducing Iatrogenic Neuropathic Outcomes // Journal of Pain & Relief. - 2014. - P. 1-5 <https://www.omicsonline.org/open-access/acupuncture-needleassisted-nerve-fenestration-reducing-iatrogenic-neuropathic-outcomes-2167-0846.1000S3-005.pdf112>

198. Nisha Garg , Amit Garg , R.S.Kang, J. S. Mann, Saru Kumar Manchanda ,

Bhoomika Ahuja. A Comparison of Apical Seal Produced By Zinc Oxide Eugenol, Metapex, Ketac Endo and AH Plus Root Canal Sealers // ENDODONTOLOGY Volume: 26 Issue 2 December 2017-P.252-258

199. Oscar Alonso-Ezpeleta, Pablo J. Martín, José López-López, Lizett Castellanos-Cosano, Jenifer Martín-González, and Juan J. Segura-Egea : Pregabalin in the treatment of inferior alveolar nerve paraesthesia following overfilling of endodontic sealer // J Clin Exp Dent. 2014 Apr; 6(2): e197–e202.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4002354/>

200. Olborska Anna, Osica Piotr, Janas Naze Anna. Long-term pain caused by obturation material pushed beyond the apex – a case report. Journal of Education, Health and Sport. 2018;8(9):1530-1540 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1436392>

<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/6079>

201. Ponce D., Zamoner W., Balbi A.L .and Resende L.A. Abnormalities in Trigeminal Nerve Conduction May be Predictor of Death in Chronic Hemodialysis Patients. // Gen Med .- 2015.- №3(5).- P. 1-4.

202. Prognostic value of somatosensory evoked potentials, neuronspecific enolase, and S100 for short-term outcome in ischemic stroke / Walter F. Haupt, Ghesal Chopan, Jan Sobesky [et al.] // Journal of Neurophysiology. – 2016. – Vol. 115, No. 3. – P. 1273–1278.

203. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies / G. Gronseth, G. Cruccu, J. Alksne et al.]. // Neurology. – 2008. – N 71. – P. 1183–90.

204. Role of synaptic and nonsynaptic glutamate receptors in ischemia induced neurotoxicity / A. Brassai, R. G. Suvanjeviev, E. G. Ban, M. Lakatos // Brain Res. Bull. – 2015. – Vol. 112. – P. 1-6.

205. Ring, A. L.: Röntgenologisch-anatomische Studien am Canalis mandibularis und dessen Abzweigungen unter Berücksichtigung differentialdiagnostischer Besonderheiten. Dtsch. Zahnärztebl. 22, 331-338 (1968)

206. Suomalainen A. Availability of CBCT and iatrogenic alveolar nerve injuries / A. Suomalainen, S. Apajalahti, T. Vehmas, I. Ventä // *Acta Odontol. Scand.* – 2013. № 71 (1). – P. 151-156

207. Stankus S., Dlugopolski M., Packer D. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician* 2000; 61: 2437—2444.

208. Simone F. Biotechnology, animal health and animal welf are within the framework of European Union legislation / F. Simone; J. Serratosa // *Rev. Sci. Tech. Oie.* – 2005. – Vol. 24, №.1 – P. 89–99.

209. Tuzum M. Paresthesia of the inferior alveolar nerve caused by periapical pathology: case report // *Quintessence Int.* - 2012. - № 20. - P. 153-154.

210. Valmaseda-Castellon E. Inferior alveolar nerve damage after lower third molar surgical extraction: a prospective study of 1117 surgical extractions / E. Valmaseda-Castellon, L. Berini-Aytes, C. Gay-Escoda // *O. Sur. Endod.* - 2011. - № 92. - P. 377-383.

211. Vittorio Capello. Surgical Treatment of Periapical Mandibular Abscess in Rabbits.-NAVC clinician's brief.-september 2006.-P.13-16.

212. Waqas Yousuf., Moiz Khan., Abubakar Sheikh .Success rate of overfilled root canal treatment. // *J Ayub Med Coll Abbottabad.* - 2015.- №27(4).- P.780-83.

213. Westermarck A. Inferior alveolar nerve function after mandibular osteotomies / A. Westermarck, H. Bystedt, L. von Konow // *Br J Oral Maxillofac Surg.* - 2008. - № 36. - P. 425-428.

214. Yaron Haviv., Yehuda Zadik., Yair Sharav and others . Painful Traumatic Trigeminal Neuropathy : An Open Study on the Pharmacotherapeutic Response to Stepped Treatment. // *Journal of Oral and Facial Pain and Headache.*- 2014.- №1(28).- P.52-60.

215. Y. Klazen, F. Van der Cruyssen, M. Vranckx, M. Van Vlierberghe, C. Politis, T. Renton, R. Jacobs: Iatrogenic trigeminal post-traumatic neuropathy: a retrospective two-year cohort study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018; 47: 789–793

216. Zeliha Yılmaz, Emel Uzunoğlu, Özge Erdoğan. Inferior alveolar nerve damage after extrusion of an endodontic sealer into the mandibular canal: a case report

// Turk Endod J -2016;1(2):91–95

217. Yaremenko L. M., Shepelev S. E., Bidna L. P., Grabovoi A. N. Expression of tau-protein in the sensorimotor cortex of the cerebral hemispheres in the modeling of transient ischemia against the background of previous sensitization by the brain antigen and immunocorrection of the changes. Журнал клінічних та експериментальних досліджень JC & EMR. 2018; 6(1): 31 - 37.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій 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 алаксанового цукрового діабету/ А. В. Погоріла // Вісник морфології. - 2016. - №2 (Т. 22). - С. 264-268.

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.

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.

4. Погоріла А. В. Ізоферментне визначення активності нейрон-спецефічної 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.

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. 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.

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.

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.

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

10. Погоріла А. В. Скринінг наявності та оцінка величини нейропротекторної активності Церебrolізину, 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, 2016 р.), Харків, 2016 р. С. 93-94.

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. 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

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.

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

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

p.). С. 269- 273.

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.

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.

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.

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).

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.

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.).

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.

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.

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.

Додаток Б**Апробація результатів дисертації:**

- VIII Національний з'їзд фармацевтів України, науково - практична конференція з міжнародною участю «Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи», Харків, 2016 року;
- 4-й Національний український стоматологічний конгрес, Київ, 2017 року;
- XV Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2018», Вінниця, 2018 року;
- Доповідь на конференції головних лікарів стоматологічних поліклінік, зав. стоматологічних відділень, лікарів стоматологічного профілю, Вінниця, 2019 р.;
- Всеукраїнська науково-практична конференція присвячена пам'яті Л. М. Мунтяна, Вінниця, 2019 р.;
- Міжнародна науково-практична конференція (Люблін, Республіка Польща, 10–11 травня 2019 р.).