

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛИЧМАН ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК: 616.716-002.3:618.36-085

**ЗАСТОСУВАННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ В
КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ФЛЕГМОН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ
ЛОКАЛІЗАЦІЇ**

22 – Охорона здоров'я

221 – Стоматологія

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ В. О. Личман
(Підпис)

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

Аветіков Давид Соломонович

Полтава – 2023

АНОТАЦІЯ

Личман В.О. Застосування кріоконсервованої плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лищевої локалізації. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я, за спеціальністю 221 – Стоматологія. Підготовка відбувалася в Полтавському державному медичному університеті МОЗ України, 2023 рік.

Захист відбудеться в разовій спеціалізованій вченій раді Полтавського державного медичного університету МОЗ України, Полтава, 2023 рік.

Обґрунтування вибору теми дослідження. Одонтогенні флегмони щелепно-лищевої локалізації, незважаючи на бурхливий розвиток стоматологічної науки, залишаються поширеною патологією, а їхня частка складає від 40% до 60% загальної кількості пацієнтів щелепно-лищевих стаціонарів. Високий ризик розвитку ускладнень гнійно-запальних процесів і час, необхідний для лікування й реабілітації таких пацієнтів, зумовлюють необхідність оптимізації хірургічної та медикаментозної терапії пацієнтів цієї групи. На перебіг репаративних процесів організму посилено впливають циркадні ритми, індивідуальні для кожного пацієнта. Недостатньо вивчено і вплив часу проведення оперативного втручання відповідно до хронотипу пацієнта.

У процесі комплексного лікування багато науковців і клініцистів вважають за потрібне використовувати препарати антиоксидантної та антигіпоксантаної дії, які оптимізують процеси репарації ран. Тому, на нашу думку, застосування препарату кріоекстракту плаценти може сприятливо впливати на оптимізацію перебігу гнійно-запального процесу, прискорювати процеси очищення гнійної рани та її епітелізації.

Наукова новизна роботи полягає в поповненні наукових даних щодо експресії мРНК серед генів позитивної та негативної ланок регуляції периферичного молекулярного годинника в пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами. Установлено, що показники експресії мРНК гена *Clock* уранці та

ввечері достовірно не відрізняються ($p=0,12084$), а експресія мРНК гена *Bmal1* має достовірну різницю від ранкової. Експресія мРНК генів негативної ланки регуляції зранку достовірно підвищується в гена *Bmal1* ($p=0,0063$), а в гена *Clock* достовірних змін експресії мРНК не зафіксовано. Установлено, що в пацієнтів із ранковим хронотипом спостерігається статистично значуще підвищення рівнів ранкової експресії мРНК генів *Perl* і *Cry1* та достовірне підвищення вечірньої експресії гена *Bmal1*.

Уперше вивчено динаміку якісних змін показників клітинного складу ранового вмісту гнійної рани в пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами. Установлено, що час проведення оперативного втручання залежно від циркадних ритмів пацієнта впливає на перебіг післяопераційного періоду, особливо на процеси епітелізації ран. Доведено, що в пацієнтів, прооперованих із урахуванням їхнього хронотипу й рівня експресії мРНК, кількість незмінених і змінених еритроцитів у середньому на 16-18% вірогідно менша в поверхневих біоптатах ран. Вивчено динаміку кількості нейтрофільних гранулоцитів, яка свідчить про ранні строки переходу стадії ранового процесу із запальної в регенераторну в середньому на 1,5 доби.

Отримано нові наукові дані щодо динаміки біохімічних показників крові при застосуванні стандартного протоколу і протоколу з доповненням у лікуванні пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації з ранковим і вечірнім хронотипами. Установлено, що найсуттєвіших змін маркери перекисного окислення ліпідів зазнавали в обох клінічних групах у порівнянні з контрольною з найбільшими змінами в 2-й клінічній групі, в якій стандартне лікування доповнювалося внутрішньовенним уведенням кріоекстракту плаценти. Установлено, що активність СОД достовірно підвищується на 15,7% у пацієнтів із ранковим хронотипом і на 14,9% – із вечірнім з одночасним достовірним зниженням активності каталази еритроцитів на 51,5% і 56,1% у пацієнтів із вечірнім і ранковим хронотипами відповідно. Найбільш виразно спостерігається залежність маркерів ПОЛ від відповідності часу оперативного втручання циркадному ритму пацієнтів у 2-й клінічній групі з фіксуванням найбільших

значень щодо активності СОД і каталази. Найвиразніші зміни в зниженні рівня С-реактивного білка спостерігаються у 2-й клінічній групі, а залежність цього показника від відповідності часу втручання і хронотипу встановлено на 5-й і 7-й день післяопераційного періоду і в клінічних, і в контрольній групі.

Вивчено динаміку клінічних показників перебігу регенеративних процесів у гнійних ранах пацієнтів із флегмонами ЩЛЛ при застосуванні стандартного протоколу і протоколу з доповненням залежно від хронотипу. Установлено, що серед показників загального стану пацієнтів найбільші зміни відбуваються в 2-й клінічній групі, особливо в показника П-1.3 на 5-ту добу лікування. Залежність цього показника від хронотипу не встановлено. Доведено, що серед усіх досліджуваних клінічні показники в гнійній рані у 2-й клінічній групі достовірно знижуються, особливо на 7-му добу спостережень: на 1,15%, 1,08% і 1,18% відносно першої доби після оперативного втручання відповідно. Дана динаміка мала місце у 87,2% випадків у пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих зранку, і в 74,7% пацієнтів із вечірнім хронотипом, прооперованих у вечірній час.

Практичне значення. Упровадження модифікованої стандартизованої таблиці оцінки загальних змін, локальних змін і клінічних змін у гнійній рані у хворих із флегмонами щелепно-лицевої локалізації в клінічну практику дозволяє швидко і точно оцінити ефект від застосування протоколу надання медичної допомоги з доповненням (Реєстраційна картка технології № 0621U000085. Технологія клінічної оцінки репаративного процесу в гнійній рані / заяв. Д.С. Аветіков, К.П. Локес, В.О. Личман, В.В. Микитенко; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР : 0119U102862. – Дата реєстрації : 11-10-2021).

Застосування молекулярно-біологічних досліджень щодо визначення рівня експресії матричної РНК генів периферичних молекулярних годинників у пацієнтів із флегмонами ЩЛЛ залежно від хронотипу дозволяє за можливості обрати оптимальний час для оперативного втручання й оптимізувати консервативне лікування в післяопераційний період, що достовірно прискорює репаративні процеси.

Аналіз цитограм у різні терміни післяопераційного періоду дозволяє оцінити ефект запропонованого консервативного лікування і за необхідності провести його корекцію. Найбільш вагомими змінами, за нашими даними, відбуваються на третю добу спостереження. Нами підтверджено дані літератури щодо наявності в цитограмах пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих у першу половину доби, значної кількості поліморфноядерних лейкоцитів. У пацієнтів із вечірнім хронотипом цитограма характеризується своєю однорідністю відносно попередньої групи з відсутністю нейтрофільних гранулоцитів, але наявністю оксифільно забарвлених пучків фібрину, що мають волокнисту структуру. Аналіз цитограм пацієнтів із різними хронотипами та прооперованих і відповідно, і невідповідно до циркадного ритму, свідчить про різні ступені диференціації клітин, їхній різний кількісний і якісний склад та є безумовною доказовою базою доцільності не тільки врахування хронотипу пацієнта, а й вибору часу оперативного втручання залежно від циркадного ритму для уникнення десинхронозів.

Нами було вивчено такі маркери ПОЛ: уміст малонового діальдегіду, активність ферментів супероксиддисмутази і каталази. Як елемент доказової бази ефективності застосування авторської методики слід зазначити, що на 7-му добу післяопераційного періоду активність каталази спостерігається нижчою від її початкового рівня в середньому на 8,5%, 9,0%, 8,9%, 7,5% відповідно до всіх 4-х підгруп 1-ї та 2-ї клінічних груп. Залежність зниження показника С-реактивного білка від хронотипу виявлено в пацієнтів 1-ї та 2-ї клінічних груп із єдиною різницею: достовірне зниження вмісту цього показника відносно аналогічних підгруп та інших груп у середньому на 21,3% зафіксовано в пацієнтів 2-ї групи, особливо в осіб із ранковим хронотипом, прооперованих у першій половині доби. Розробка й упровадження авторського методу комплексного лікування пацієнтів із флегмонами ЩЛЛ дозволяє покращити функціональний і косметичний ефекти після оперативного втручання зі зменшенням кількості ліжко-днів у середньому на 1,47 доби і скоротити час непрацездатності таких пацієнтів.

Ключові слова: флегмона, аденофлегмона, хронотип, щелепно-лицева ділянка, запальні процеси, одонтогенні захворювання, Per1, Cry1, кріоконсервована плацента.

ANNOTATION

Lychman V. O. Use of cryopreserved placenta in complex treatment of phlegmons of maxillofacial localization. Qualification scientific paper on the basis of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 - Comprehensive education, specialty 221 - Dentistry. The training was carried out at the Poltava State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2023.

The defense will take place in the one-time specialized scientific campus of the Poltava State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2023 p.

Consideration of the choice of the research topic. Odontogenic phlegmons of the maxillofacial localization, despite the rapid development of dental science, are a widespread pathology, and their share is from 40% to 60% of the total number of maxillofacial inpatients. The high risk of developing complications of purulent-inflammatory processes and the time required for the treatment and rehabilitation of such patients necessitates the optimization of surgical and drug therapy for this group of patients. Circadian rhythms, which are individual for each patient, have a significant impact on the course of the body's reparative processes. The influence of the time of surgical intervention according to the patient's chronotype is insufficiently studied.

In the process of complex treatment, many scientists and clinicians consider it necessary to use drugs with antioxidant and anti-hypoxanthine effects, which optimize wound repair processes. Therefore, in our opinion, the use of the placenta croextact drug can have a positive effect on optimizing the course of the purulent-inflammatory

process, speeding up the processes of cleansing the purulent wound and its epithelization.

The scientific novelty of the work consists in supplementing scientific data on mRNA expression among the genes of the positive and negative regulation link of the peripheral molecular clock in patients with morning and evening chronotypes. It was established that the indicators of mRNA expression of the clock gene in the morning and the night before are not significantly different ($p=0.12084$), and the expression of mRNA of the *bmal1* gene has a significant difference from the morning. The mRNA expression of genes of the negative link of morning regulation significantly increases in the *bmal1* gene ($p=0.0063$), while no significant changes in mRNA expression were recorded in the clock gene. It was established that in patients with a morning chronotype, there is a significant increase in the morning expression levels of *perl* and *cry1* gene mRNA, and a significant increase in the evening expression of the *bmal1* gene. For the first time, the dynamics of qualitative changes in indicators of the cellular composition of the wound content of a purulent wound in patients with morning and evening chronotypes were studied. It was established that the time of surgical intervention, depending on the circadian rhythms of the patient, affects the course of the postoperative period, especially the processes of epithelization of wounds.

It has been proven that in operated patients, taking into account their chronotype and the level of mRNA expression, the number of unchanged and changed erythrocytes is on average 16-18% lower in superficial wound biopsies. The dynamics of changes in the number of neutrophil granulocytes were studied, which indicates the early stages of the transition of the stage of the wound process from the inflammatory to the regenerative one by an average of 1.53 days.

New scientific data were obtained on the dynamics of changes in biochemical blood parameters when using the standard protocol and the protocol with an addition in the treatment of patients with maxillofacial phlegmons with a morning and evening chronotype. It was found that the lipid peroxidation markers underwent the most significant changes in both clinical groups in comparison with the control group with

the greatest changes in the 2nd clinical group, in which standard treatment was supplemented with intravenous administration of placenta cryoextract.

It was established that the activity of SOD increases reliably by 15.7% in patients with the morning chronotype and by 14.9% with the evening chronotype, with a simultaneous reliable decrease in the activity of erythrocyte catalase by 51.5% and 56.1% in patients with the evening and morning chronotype, respectively. The most clearly observed dependence of LPO markers on the compliance of the time of surgical intervention with the circadian rhythm of patients in the 2nd clinical group with the highest values for the activity of SOD and catalase.

The most pronounced changes in the decrease in the level of C-reactive protein are observed in the 2nd clinical group, and the dependence of this indicator on the appropriateness of the intervention time and chronotype was established on the 5th and 7th day of the postoperative period, both in the clinical and in the control group.

The dynamics of clinical indicators of the course of regenerative processes in purulent wounds of patients with SCL phlegmons were studied when using the standard protocol and the protocol with supplementation depending on the chronotype.

It was established that among the indicators of the general condition of patients, the greatest changes occur in the 2nd clinical group, especially in the P-1.3 indicator on the 5th day of treatment. The dependence of this indicator on the chronotype has not been established. Among the clinical indicators of local changes in the wound, it was recorded that in the 2nd clinical group, the P-2.2 indicator was on the 5th day of the postoperative period in 83% of cases with the morning chronotype operated on in the morning.

It has been proven that among all studied clinical indicators in the purulent wound in the 2nd clinical group significantly decreases, especially on the 7th day of observation, by 1.15%, 1.08% and 1.18% relative to the first day after surgery, respectively. This dynamic occurred in 87.2% of cases in patients with a morning chronotype operated on in the morning and in 74.7% of cases in patients with an evening chronotype operated on in the evening.

Practical meaning. The introduction of a modified standardized assessment table of general changes, local changes and clinical changes in a purulent wound in patients with maxillo-facial phlegmons into clinical practice allows for a quick and accurate assessment of the effect of the application of the medical aid protocol with supplementation. (Technology registration card No. 0621U000085. Technology of clinical evaluation of the reparative process in a purulent wound / application. D.S. Avetikov, K.P. Lokes, V.O. Lychman, V.V. Mykytenko; owner Poltava State Medical University. - no. State registration of research and development: 0119U102862. – Date of registration: 11-10-2021.)

The use of molecular biological studies to determine the expression level of matrix mRNA of peripheral molecular clock genes in patients with SCL phlegmons, depending on the chronotype, makes it possible to choose the optimal time for surgical intervention and to optimize conservative treatment in the postoperative period, which reliably accelerates reparative processes.

Analysis of cytograms at different times of the postoperative period allows to evaluate the effect of the proposed conservative treatment and, if necessary, its correction. According to our data, the most significant changes should be noted on the third day of observation. We confirmed the literature data regarding the presence of a significant number of polymorphonuclear leukocytes in the cytograms of patients with a morning chronotype operated on in the first half of the day.

In patients with an evening chronotype, the cytogram is characterized by its homogeneity in relation to the previous group, with the absence of neutrophilic granulocytes, but the presence of oxyphil-stained fibrin bundles with a fibrous structure. The analysis of cytograms of patients with different chronotypes and those operated both in accordance and not in accordance with the circadian rhythm indicates a different degree of cell differentiation, their different quantitative and qualitative composition and is an unconditional evidence base for the feasibility of taking into account not only the patient's chronotype, but also the choice of the time of surgical intervention depending on his circadian rhythm to avoid desynchronization.

We studied the following POL markers: malondialdehyde content, activity of enzymes, superoxide dismutase and catalase. As an element of the evidence base for the effectiveness of the application of the author's method, it should be noted that on the 7th day of the postoperative period, catalase activity is observed to be lower than its initial level by an average of 8.5%, 9.0%, 8.9%, and 7.5%, respectively to all 4 subgroups of the 1st and 2nd clinical groups. The dependence of the decrease in the C-reactive protein index on the chronotype was noted in patients of the 1st and 2nd clinical groups with the only difference that a significant decrease in the content of this indicator relative to similar subgroups and other groups, on average by 21.3%, was recorded in the patients of the 2nd group, especially in persons with morning sickness chronotype operated in the first half of the day.

The development and implementation of the author's method of complex treatment of patients with SCL phlegmons allows to improve the functional and cosmetic effect after surgery with a decrease in the number of bed days by an average of 1.47 days and to reduce the time of incapacity for work of these patients

Key words: phlegmon, adenophlegmon, chronotype, maxillofacial area, inflammatory processes, odontogenic diseases, Per1, Cry1, cryopreserved placenta.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Личман ВО, Аветіков ДС, Локес КП, Скікевич МГ, Бондаренко ВВ, Прихідько РА. Застосування кріоекстракту плаценти в комплексному лікуванні пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації. Український стоматологічний альманах. 2020;2:58-61.

<https://dental-almanac.org/index.php/journal/article/view/423>

(Здобувач провів дослідження і статистичну обробку, аналізував одержані дані, написав статтю; співавтори надавали консультативну допомогу).

2. Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, Steblovsky DV, Bondarenko VV, Shlykova OA, Kaidashev IP. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. Wiadomości Lekarskie. 2021.Vol. LXXIV1346–1348. <https://doi.org/10.36740/WLek202106111>

<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202106111.pdf>

(Здобувач провів дослідження і статистичну обробку, аналізував одержані дані, написав статтю; співавтори надавали консультативну допомогу).

3. Lokes KP, Lychman VO, Steblovsky DV, Bondarenko VV, Avetikov DS. Dynamics of changes of C-reactive protein in the serum content in patients with phlegmons of the jaws and facial localization at different terms of the drug. Світ медицини та біології. 2021;3 (77):97-101. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2021-3-77-97-101>

<https://womab.com.ua/ua/smb-2021-03/9066>

(Здобувач провів дослідження і статистичну обробку, аналізував одержані дані, написав статтю; співавтори надавали консультативну допомогу).

4. Личман ВО, Локес КП, Аветіков ДС, Горлач НВ, Гончаренко ОО, Шарай ЮР. Вплив кріоконсервованої плаценти на динаміку клінічних

показників при лікуванні пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації з урахуванням циркадного ритму. Український стоматологічний альманах.2021;4:11-14. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.4.2021.02>

<https://dental-almanac.org/index.php/journal/article/view/514/>

(Здобувач провів дослідження і статистичну обробку, аналізував одержані дані, написав статтю; співавтори надавали консультативну допомогу).

5. Личман ВО, Скікевич МГ, Волошина ЛІ, Гаврильєв ВМ, Аветіков ДС. Цитологічна характеристика регенеративних процесів у гнійній рані залежно від часу оперативного втручання (ранок – вечір) і хронотипу пацієнтів (ранковий і вечірній хронотипи). Український стоматологічний альманах.2022;1:29-31. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.1.2022.05>

<https://dental-almanac.org/index.php/journal/article/view/530/>

(Здобувач провів дослідження і статистичну обробку, аналізував одержані дані, написав статтю; співавтори надавали консультативну допомогу).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Аветіков ДС, Скікевич МГ, Личман ВО. Використання препарату «Кріоцел» в комплексному лікуванні гострої одонтогенної інфекції. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї», присвяченої 155-річчю з дня народження першого завідувача кафедри хірургічної стоматології, професора М.Б. Фабриканта і 50-річчю полтавського періоду кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї Української медичної стоматологічної академії.Полтава,14-15 листопада 2019 р., с. 17-18.

(Здобувачем проведено аналіз і оформлення тез до друку).

2. Lichman VO. Application of cryoconserved placenta in complex treatment of phlegmon of jaw-facial localization. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку стоматології та щелепно-лицевої хірургії», присвяченої 100-річчю з дня заснування Української медичної стоматологічної академії та 80-й річниці з дня народження одного з фундаторів хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії України професора Рибалова Олега Васильовича. Полтава, 7 травня 2021 р., с. 165-166.

3. Lychman VO, Avetikov DS, Lokes KP, Steblovsky DV. The use of placental cryoextract to prevent the formation of pathological scars in patients with different types of chronotype. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екстрена та невідкладна допомога в Україні: організаційні, правові, клінічні аспекти». Полтава, 26 лютого 2021 р., с. 110.

(Здобувачем проведено аналіз і оформлення тез до друку).

4. Личман ВО, Аветіков ДС, Стебловський ДВ. Застосування кріоекстракту плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації «Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології». Чернівці, 4-5 травня 2020 р., с. 24-25.

(Здобувачем проведено аналіз і оформлення тез до друку).

5. Аветіков ДС, Личман ВО, Кравченко СБ. Перспектива застосування кріоконсервованої плаценти в комплексному лікуванні одонтогенних флегмон щелепно-лицевої ділянки. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю з нагоди 100-річчя стоматологічного факультету НМУ «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія». Київ, 15 травня 2020 р., с.72-74.

(Здобувачем проведено аналіз і оформлення тез до друку).

6. Личман ВО, Аветіков ДС. Біохімічні обґрунтування застосування кріоекстракту плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації. Матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції

«Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути». Київ, 3 червня 2020 р., с. 124-125.

(Здобувачем проведено аналіз і оформлення тез до друку).

7. Личман ВО. Застосування кріоконсервованої плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної стоматології», присвяченої 100-річчю стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Київ, 18-19 березня 2021р., с. 294-295.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Пат. 130501 UA, МПК (2018.01) А 61В 17/00 А61К 31/00 А 61Р 31/00. Спосіб місцевого лікування гнійних ран у пацієнтів з одонтогенними абсцесами та флегмонами щелепно-лицевої локалізації / Д. С. Аветіков, В. В. Бондаренко, Р. В. Бондаренко, В. О. Личман, І. В. Яценко ; заявник ВДНЗУ УМСА. – № u 2018 06568 ; заявл. 11.06.2018 ; опубл. 10.12.2018, Бюл. № 23.

(Здобувачем і професором Аветіковим Д.С. запропоновано ідею патенту та оформлено до публікації).

2. Реєстраційна картка технології № 0621U000085. Технологія клінічної оцінки репаративного процесу в гнійній рані / заяв. Д.С. Аветіков, К.П. Локес, В.О. Личман, В.В. Микитенко; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР : 0119U102862. – Дата реєстрації : 11-10-2021.

(Здобувачем запропоновано ідею та оформлено технологію до публікації. Професор Аветіков Д.С. і решта співавторів надавали консультативну допомогу).

ЗМІСТ

| | |
|---|-----------|
| АНОТАЦІЯ | 2 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ | 18 |
| ВСТУП | 19 |
| РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ, ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..... | 29 |
| 1.1. Етіологія, патогенез і особливості клінічного перебігу гнійно-запальних процесів щелепно-лицевої локалізації | 29 |
| 1.2. Сучасні аспекти комплексного лікування пацієнтів із одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації..... | 34 |
| 1.3. Вплив циркадних ритмів на біологічні процеси в організмі..... | 39 |
| 1.4. Вплив кріоекстракту плаценти на перебіг патологічних процесів у організмі..... | 46 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 49 |
| 2.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів | 49 |
| 2.2. Характеристика екстракту кріоконсервованої плаценти | 53 |
| 2.3. Методи цитологічних і цитометричних досліджень | 54 |
| 2.4. Методи молекулярно-біологічних досліджень | 55 |
| 2.5. Методи біохімічних досліджень | 55 |
| 2.6. Методи статистичної обробки даних | 56 |
| РОЗДІЛ 3. РІВЕНЬ ЕКСПРЕСІЇ МАТРИЧНОЇ РНК ГЕНІВ ПЕРИФЕРИЧНИХ МОЛЕКУЛЯРНИХ ГОДИННИКІВ <i>Clock,</i> <i>Bmal1, Per1, Cry1</i>..... | 58 |
| 3.1. Рівень експресії мРНК генів периферичних циркадних годинників <i>Clock, Bmal1, Per1, Cry1</i> у клітинах букального епітелію в пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої ділянки вранці та ввечері | 58 |

| | |
|---|------------|
| 3.2. Дослідження рівня експресії мРНК генів <i>Clock</i> , <i>Bmal1</i> , <i>Per1</i> , <i>Ccny1</i> у пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої ділянки з різними хронотипами..... | 60 |
| РОЗДІЛ 4. ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД МЕТОДІВ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ ІЗ ФЛЕГМОНАМИ | |
| ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ | |
| ЛОКАЛІЗАЦІЇ..... | 65 |
| 4.1. Порівняльна характеристика змін клінічних показників консервативного лікування хворих 1-ї клінічної групи..... | 65 |
| 4.2. Порівняльна характеристика змін клінічних показників консервативного лікування хворих 2-ї клінічної групи | 71 |
| 4.3. Порівняльна характеристика змін клінічних показників консервативного лікування хворих 3-ї клінічної групи | 76 |
| РОЗДІЛ 5. ЦИТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГЕНЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У РАНІ ЗАЛЕЖНО ВІД ЧАСУ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ (РАНОК – ВЕЧІР) І ХРОНОТИПУ ПАЦІЄНТІВ (РАНКОВИЙ І ВЕЧІРНІЙ ХРОНОТИПИ)..... | 83 |
| РОЗДІЛ 6. ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КЛАСИЧНОЇ ТА АВТОРСЬКОЇ МЕТОДИК ЛІКУВАННЯ ФЛЕГМОН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ... | 96 |
| 6.1. Динаміка маркерів перекисного окислення ліпідів у різні терміни лікування пацієнтів із поверхневими одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації | 96 |
| 6.2. Динаміка вмісту С-реактивного білка в сироватці крові пацієнтів із поверхневими флегмонами щелепно-лицевої локалізації в різні терміни лікування | 108 |
| АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ..... | 114 |
| ВИСНОВКИ..... | 132 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 135 |

| | |
|---|------------|
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 136 |
| ДОДАТКИ | 158 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ЕККП – екстракт кріоконсервованої плаценти

МДА – малоновий діальдегід

мРНК – матрична рибонуклеїнова кислота

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

СОД – супероксиддисмутаза

ЩЛД – щелепно-лицева ділянка

ЩЛЛ – щелепно-лицева локалізація

ANOVA – Analysis of variance (дисперсійний аналіз)

Bmal – Brain Muscle Arnt-Like Protein

Clock – Circle Output Kaput

Cry – Cryptochrome

FGF – фактори росту фібробластів

Perl – Period circadian clock

SCN – suprachiasmatic nucleus (супрахіазматичне ядро)

TGF – трансформуючий фактор росту

VEGF– ендотеліальний фактор росту судин

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Натепер проблема етіології та патогенезу, діагностики, лікування пацієнтів із запальними захворюваннями ЩЛЛ залишається в колі не тільки медичних, а й медико-соціальних проблем, ураховуючи щорічне збільшення кількості таких осіб у середньому на 8-11%, тяжкість перебігу запальних захворювань, особливо одонтогенних флегмон. У більшості літературних джерел простежується тенденція до зростання частоти виникнення одонтогенних флегмон, які супроводжуються не лише косметичними, а і важкими функціональними порушеннями [1].

У розвитку й перебігу флегмон голови і шиї істотну роль відіграють концентрація причинної мікрофлори, загальні й місцеві неспецифічні та специфічні захисні фактори організму, а також наявність загальносоматичної патології. Одонтогенна інфекція – це продукт взаємозалежного й синергічного метаболізму різноманітних патогенних мікроорганізмів, що її викликають. Вони виробляють метаболіти, необхідні для відповідного середовища росту інших мікроорганізмів у групі, включаючи сприятливий рН і доступні поживні речовини й рівень кисню. Зокрема слід зазначити, що на перебіг цих захворювань значний вплив мають анатомо-топографічні особливості тканин ЩЛД [2; 3].

Терміни очищення і процесів епітелізації гнійних ран зазнають різноманітних методів комплексного лікування; на покращення цих процесів указує низка науковців. Більшість із них зазначають про необхідність застосування препаратів шляхом перорального і внутрішньовенного введення [4], а деякі є прихильниками механізмів місцевої дії речовин, які безпосередньо вводяться в гнійну рану [5].

Відомі численні праці щодо вивчення впливу антибіотиків на перебіг одонтогенних флегмон щелепно-лицевої локалізації, швидкість і якість очищення гнійної рани. Певну кількість наукових праць присвячено позитивним результатам комплексного лікування цієї патології включенням до

складу лікування препаратів із дезінтоксикаційною, гіпосенсибілізуючою, протизапальною, антиоксидантною й антигіпоксантиною дією [6].

Аналіз літературних джерел показує, що натеper оптимального розтину й ретельного дрeнування гнійної рани не вистачає навіть на тлі адекватного консервативного лікування, це зокрема пов'язано з посиленням шкідливої дії факторів зовнішнього середовища, психоемоційних чинників, зниженням імунорезистентності людини і збільшенням кількості хронічних захворювань, на тлі яких виникає одонтогенний запальний процес [7].

Останніми роками увагу дослідників привертають сучасні біотехнології, зокрема вплив екстракту кріоконсервованої плаценти (ЕККП) на перебіг запальних процесів у тканинах і органах організму людини [8]. Кріоекстракт плаценти має виражені антиоксидантні властивості та протизапальну дію, що, згідно з літературними джерелами, сприяє усуненню протизапальної модуляції реакцій системи крові активними формами кисню і продуктів перекисного окислення ліпідів унаслідок стимуляції фізіологічної антиоксидантної системи. Привертає увагу системний характер дій препаратів, їхня низька імуногенність і фармакологічне навантаження з мінімумом протипоказань до застосування. Натепер відомі дані щодо позитивного результату застосування ЕККП при синдромі хронічної втоми, у геріатричній практиці, в акушерстві та гінекології, у лікуванні ендометріозу, інших хронічних запальних процесів і в період запалення, і в реабілітаційний період тощо [9]. Трапляються дані застосування цього препарату в терапії, ревматології, ендокринології, неврології, офтальмології, хірургії, а також у лікуванні інфекційних хвороб. Також доведено їхню сумісність при застосуванні променевої та хіміотерапії [10-12].

Останнім часом пильну увагу науковців привертає хронобіологія, зокрема циркадні ритми пацієнтів, які помітно впливають на перебіг переважної більшості фізіологічних і репаративних процесів у організмі. Натепер відомі центральні й периферичні осцилятори, які відіграють роль у певних частинах циркадної системи. Багатьма дослідженнями доведено, що організм людини складає в собі кілька рівнів біологічних годинників, але певні органи мають свої

локальні годинники, у тому числі й шкіра [13]. Система молекулярних годинників на клітинному рівні представлена системою генів, які взаємодіють один з одним і регулюють внутрішньоклітинні процеси. На молекулярному рівні циркадні ритми кодуються петлею авторегуляції, що складається з набору активаторів транскрипції (*Clock:Npas2/Bmal1*), які індують експресію репресорів (*Per1-3/Cry1-2*), які за допомогою зворотного зв'язку гальмують пряму транскрипцію генів. Натепер одними з генів, які вивчаються системно щодо досліджень хронотипу людини й варіантів десинхронозу, є гени *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Cry1*. Доведено, що вологість шкіри, її тургор змінюються протягом доби, і створено певні часові проміжки різниць цих параметрів у морфофункціональній характеристиці шкіри. Ці фактори надзвичайно важливі в механізмах регенерації й епітелізації будь-яких ран шкіри, особливо гнійних, що безпосередньо залежить від ранкового чи вечірнього хронотипу людини і часу надання їй ургентної хірургічної допомоги, що натепер вивчено недостатньою [14].

Вищенаведені дані створюють передумови для подальшого дослідження властивостей ЕККП та її дії на механізми загоєння гнійної рани й оптимізації клінічного перебігу одонтогенних флегмон щелепно-лицевої локалізації. Дані щодо використання цього препарату в лікуванні пацієнтів із запальними захворюваннями ЩЛЛ натепер неповні й суперечливі; також недостатньо вивчено вплив експресії матричної РНК молекулярного годинника, ранкових і вечірніх генів на механізми очищення й епітелізації гнійної рани. Це й обумовило актуальність обраного нами напряму досліджень щодо застосування ЕККП як доповнення до стандартного протоколу лікування пацієнтів з одонтогенними флегмонами залежно від їхнього циркадного ритму.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР № 0120U101151 «Внесок компонентів молекулярного годинника в ураження тканин пародонту при його запальних захворюваннях для розробки методів профілактики та лікування», що фінансується МОЗ України, і комплексної ініціативної теми «Діагностика, хірургічне та медикаментозне

лікування пацієнтів з травмами, дефектами та деформаціями тканин, запальними процесами щелепно-лицевої локалізації», 2019-2023 рр. (№ державної реєстрації 0119U102862), яка виконується на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї. Автор є співвиконавцем цих тем.

Мета роботи: підвищення ефективності комплексного лікування пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації шляхом застосування екстракту кріоконсервованих клітин плаценти.

Завдання дослідження:

1. Визначити рівень експресії матричної РНК генів периферичних молекулярних годинників у пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації залежно від хронотипу.
2. Вивчити динаміку клінічних показників щодо перебігу процесів репарації в пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації при застосуванні в складі комплексної терапії кріоконсервованих клітин плаценти в порівнянні зі стандартним протоколом надання медичної допомоги.
3. Дослідити динаміку якісних змін показників клітинного складу ранового вмісту в осіб із різними хронотипами і циркадними ритмами.
4. Вивчити динаміку біохімічних показників крові при застосуванні стандартного протоколу надання медичної допомоги і протоколу з доповненням у пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації.

Об'єкт дослідження – пацієнти з флегмонами щелепно-лицевої локалізації.

Предмет дослідження – динаміка молекулярно-біологічних, клінічних, цитологічних, біохімічних показників на основі застосування запропонованого методу консервативного лікування флегмон щелепно-лицевої локалізації.

Методи дослідження:

- молекулярно-біологічні – для вивчення експресії генів периферичного циркадного годинника;

- клінічні – стандартизована таблиця оцінювання змін загального стану, локальних змін і змін у гнійній рані в балах;
- планіметричні дослідження;
- цитологічні дослідження – для вивчення особливостей перебігу регенеративних процесів у рані;
- цитометричні дослідження – для вивчення динаміки кількісних змін клітинного складу ранового вмісту;
- біохімічні – для визначення динаміки рівня ендогенної інтоксикації;
- методи варіаційної статистики – для встановлення об'єктивності одержаних результатів і визначення змін кількісних параметрів із використанням комп'ютерних програм “Microsoft Excel-2015”, «Statistica 8,0», ANOVA з поправкою Бонфероні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вивчено динаміку клінічних показників перебігу регенеративних процесів у гнійних ранах пацієнтів із флегмонами ЩЛЛ при застосуванні стандартного протоколу і протоколу з доповненням залежно від хронотипу. Доведено, що серед показників загального стану пацієнтів найбільші зміни відбуваються в 2-й клінічній групі, особливо в показника П-1.3 на 5-ту добу лікування. Серед клінічних показників локальних змін у рані зафіксовано, що в 2-й клінічній групі в показника П-2.2 на 5-ту добу післяопераційного періоду у середньому на $1,16 \pm 0,27$ відносно 1-ї та $1,52 \pm 0,17$ відносно 3-ї доби післяопераційного періоду у 83,0% випадків із ранковим хронотипом, прооперованих зранку. Доведено, що всі досліджувані клінічні показники в гнійній рані у 2-й клінічній групі достовірно знижуються, особливо на 7-му добу спостережень, на 1,15%, 1,08% і 1,18% відносно першої доби після оперативного втручання відповідно. Дана динаміка мала місце у 87,2% випадків у пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих зранку, і в 74,7% пацієнтів із вечірнім хронотипом, прооперованих у вечірній час.

Поповнено наукові дані щодо експресії мРНК серед генів позитивної та негативної ланок регуляції периферичного молекулярного годинника в пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами. Установлено, що показники експресії мРНК

гена *Clock* уранці й увечері достовірно не відрізняються ($p=0,12084$), а експресія мРНК гена *Bmal1* має достовірну різницю від ранкової. Експресія мРНК генів негативної ланки регуляції зранку достовірно підвищується в гена *Cry1* ($p=0,0063$), а в гена *Per1* достовірних змін експресії мРНК не зафіксовано. Установлено, що в пацієнтів із ранковим хронотипом спостерігається достовірне підвищення рівнів ранкової експресії мРНК генів *Per1* і *Cry1* і достовірне підвищення вечірньої експресії гена *Bmal1*.

Уперше вивчено динаміку якісних змін показників клітинного складу ранового вмісту гнійної рани в пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами. Доведено, що час проведення оперативного втручання залежно від циркадних ритмів пацієнта впливає на перебіг післяопераційного періоду, особливо на процеси епітелізації ран. Установлено, що в пацієнтів, прооперованих із урахуванням їхнього хронотипу й рівня експресії мРНК, кількість незмінених і змінених еритроцитів у середньому на 16-18% вірогідно менша в поверхневих біоптатах ран. Вивчено динаміку змін кількості нейтрофільних гранулоцитів, яка свідчить про ранні строки переходу стадії ранового процесу із запальної в регенераторну в середньому на 1,5 доби.

Отримано нові наукові дані щодо динаміки біохімічних показників крові при застосуванні стандартного протоколу і протоколу з доповненням при лікуванні пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації з ранковим і вечірнім хронотипами. Установлено, що найбільш суттєвих змін маркери перекисного окислення ліпідів зазнавали в обох клінічних групах у порівнянні з контрольною з найбільшими змінами в 2-й клінічній групі, в якій стандартне лікування доповнювали внутрішньовенним уведенням кріоекстракту плаценти. Установлено, що активність СОД достовірно підвищується на 15,7% у пацієнтів із ранковим хронотипом і на 14,9% – із вечірнім з одночасним достовірним зниженням активності каталази еритроцитів на 51,5% і 56,1% у пацієнтів із вечірнім і ранковим хронотипами відповідно. Найбільш виразно спостерігається залежність маркерів ПОЛ від відповідності часу оперативного втручання циркадному ритму пацієнтів у 2-й клінічній групі з фіксуванням найбільших

значень щодо активності СОД і каталази. Найвиразніші зміни в зниженні рівня С-реактивного білка спостерігали у 2-й клінічній групі, а залежність цього показника від відповідності часу втручання і хронотипу встановлено на 5-й і 7-й день післяопераційного періоду і в клінічних, і в контрольній групі.

Практичне значення отриманих результатів. Упровадження модифікованої стандартизованої таблиці оцінки загальних змін, локальних змін і клінічних змін у гнійній рані у хворих із флегмонами щелепно-лищевої локалізації в клінічну практику дозволяє швидко й точно оцінити ефект від застосування протоколу надання медичної допомоги з доповненням. Пат. 130501 UA, МПК (2018.01) А 61В 17/00 А61К 31/00 А 61Р 31/00. Спосіб місцевого лікування гнійних ран у пацієнтів з одонтогенними абсцесами та флегмонами щелепно-лищевої локалізації / Д.С. Аветіков, В. В. Бондаренко, Р. В. Бондаренко, В. О. Личман, І. В. Яценко ; заявник ВДНЗУ УМСА. – № u 2018 06568 ; заявл. 11.06.2018 ; опубл. 10.12.2018, Бюл. № 23.

Застосування молекулярно-біологічних досліджень щодо визначення рівня експресії матричної РНК генів периферичних молекулярних годинників у пацієнтів із флегмонами ЩЛЛ залежно від хронотипу дозволяє за можливості обрати час для оперативного втручання й оптимізувати консервативне лікування в післяопераційний період, що достовірно прискорює репаративні процеси.

Аналіз цитограм у різні терміни післяопераційного періоду дозволяє оцінити ефект запропонованого консервативного лікування і за необхідності виконати його корекцію.

Розробка й упровадження авторського методу комплексного лікування пацієнтів із флегмонами ЩЛЛ дозволяє покращити функціональний і косметичний ефекти після оперативного втручання зі зменшенням кількості ліжко-днів у середньому на 1,47 доби і скоротити час непрацездатності таких пацієнтів.

Упровадження результатів дослідження. Результати роботи впроваджено в лікувальну практику у відділенні щелепно-лищевої хірургії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської

обласної ради» (затв. 12.12.2022 р.), у відділенні хірургічної стоматології «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (затв. 14.03.2023 р.), у Товаристві з обмеженою відповідальністю «Університетська клініка», м. Ужгород (затв. 13.03.2023 р.), у відділенні щелепно-лицевої хірургії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» (затв. 14.03.2023 р.), у стоматологічному відділенні медичного центру «Дніпровський державний медичний університет» (затв. 12.12.2022 р.), у центрі стоматологічної імплантації «Клініка Чертова», м. Запоріжжя (затв. 13.03.2023 р.), у відділенні щелепно-лицевої хірургії та отоларингології КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги Запорізької міської ради» (затв. 13.03.2023 р.), у підрозділі хірургічної стоматології ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня №1» (затв. 13.03.2023 р.).

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету (затв. 09.03.2023 р.), кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету (затв. 14.03.2023 р.), кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології Дніпровського державного медичного університету (затв. 26.10.2022 р.), кафедри хірургічної та пропедевтичної стоматології Запорізького державного медичного університету (затв. 20.02.2023 р.), кафедри стоматології післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету (затв. 03.01.2023 р.), кафедри хірургічної стоматології Івано-Франківського національного медичного університету (затв. 09.02.2023 р.), кафедри хірургічної стоматології та клінічних дисциплін Ужгородського національного університету (затв. 10.03.2023 р.), кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету (затв. 10.03.2023 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Автором зібрано фактичний матеріал, проведено його систематизацію, клінічні дослідження, аналіз отриманих результатів, статистичну обробку. Дисертантом підготовлено й отримано наукові результати

до публікацій, виступів на конференціях, написано всі розділи, сформульовано наукову новизну і практичне значення роботи. Спільно з науковим керівником визначено основні положення дисертації, мету і завдання дослідження, висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів дослідження. Результати наукової роботи представлено на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї» (14-15 листопада 2019 р., Полтава); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід в профілактиці, діагностиці і лікуванні онкологічних захворювань голови та шиї». Полтава, 29 вересня 2021 р.; Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики, лікування та профілактики в онкостоматології». Полтава, 17 лютого 2022 р.; Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку стоматології та щелепно-лицевої хірургії», присвяченій 100-річчю з дня заснування Української медичної стоматологічної академії та 80-й річниці з дня народження одного з фундаторів хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії України професора Рибалова Олега Васильовича. Полтава, 7 травня 2021 р.; Застосування кріоекстракту плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації – «Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології». Чернівці, 4-5 травня 2020 р.; науково-практичній конференції за міжнародної участі з нагоди 100-річчя стоматологічного факультету НМУ «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія». Київ; 15 травня 2020 р.; V Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути». Київ, 3 червня 2020 р.; науково-практичній конференції за міжнародної участі «Актуальні питання сучасної стоматології», присвяченої 100-річчю стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Київ, 18-19 березня 2021 р.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, з яких 5 статей у фахових наукових виданнях України і 1 стаття в журналі наукометричної бази Web of Science, 1 стаття – у базі Scopus, 7 – у матеріалах науково-практичних конференцій і 1 патент України на корисну модель та 1 технологія.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 183 сторінках машинописного тексту і на 132 сторінках основного тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, 4 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатків, списку використаних джерел, який містить 212 джерел, із них кирилицею – 40, латиницею – 172 джерела. Дисертацію ілюстровано 20 таблицями і 33 рисунками.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ, ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Етіологія, патогенез і особливості клінічного перебігу гнійно-запальних процесів щелепно-лицевої локалізації

Одонтогенні флегмони щелепно-лицевої локалізації – це поширена патологія, адже їхня частка складає від 40% до 60% загальної кількості пацієнтів, шпиталізованих до щелепно-лицевих стаціонарів. Питання оптимізації хірургічної та медикаментозної терапії цієї патології залишається гострою медико-соціальною проблемою, що зумовлено високим ризиком розвитку подальших ускладнень і тривалим часом, необхідним для лікування й реабілітації таких пацієнтів [1; 15].

У розвитку й перебігу гнійно-запальних процесів голови і шиї істотну роль відіграють концентрація причинної мікрофлори, загальні й місцеві неспецифічні та специфічні захисні фактори організму, стан різних органів і систем організму, а також анатомо-топографічні особливості тканин щелепно-лицевої ділянки. Усе вищезазначене визначає характер запальної реакції: нормергічний, гіперергічний, гіпоергічний, анергічний [16-18].

За бурхливого розвитку запального процесу з поширенням на навколишні тканини й судинний басейн з утворенням тромбозів, розлитих набряків, із залученням у процес лімфатичних судин, вузлів і розвитком не лише сильної місцевої, а й тяжкої загальної реакції організму йдеться про гіперергічну

реакцію, коли попри своєчасність і раціональність лікування, що проводиться, може настати летальний результат [19].

У пацієнтів іншої групи процес розвивається повільніше. При цьому запальний інфільтрат залучає менший об'єм тканин. Загальна реакція організму проявляється в незначному підвищенні температури, а зміни складу периферичної крові мають адекватний характер. Така нормергічна реакція на гнійну одонтогенну інфекцію й місцевий гнійний процес легше припиняється своєчасно розпочатим і адекватно проведеним лікуванням.

У деяких пацієнтів місцеве гнійне захворювання має перебіг при слабо виражених місцевих і загальних реакціях. Запальні процеси в таких хворих обмежуються лише локалізованим абсцесом із незначним набряком прилеглих тканин, лімфангоїтом, лімфаденітом, трохи підвищеною температурою й характеризується відсутністю тромбозу. Такі процеси зі слабкими місцевою й загальною реакціями відбуваються за гіпоергічним типом [20].

Гнійний процес може розташовуватись поверхнево (абсцес) або залучати в загнивання глибокі клітковинні простори на великій протяжності. Це призводить до утворення поширеної міжм'язової флегмони або викликає розливу епіфасціальну флегмону з відшаруванням і деструкцією широких ділянок шкірних покривів [21].

Наслідком місцевої реакції макроорганізму на мікроорганізми, які проникли в нього, стає розвиток захисних бар'єрів. Спочатку формується лейкоцитарний вал, що відмежовує вогнище інфекції від навколишніх тканин організму; такими ж бар'єрами є і лімфатичні судини та лімфатичні вузли [22]. У процесі розвитку тканинної реакції навколо гнійного вогнища і розмноження клітин сполучної тканини утворюється грануляційний вал, який надійно відмежовує гнійне вогнище від прилеглих тканин. За тривалої наявності обмеженого гнійного процесу з навколишнього грануляційного валу утворюється щільна сполучнотканинна піогенна оболонка, яка є надійним бар'єром, що обмежує подальше розповсюдження інфекції [23; 24].

За наявності високовірулентної інфекції та слабкої реакції макроорганізму захисні бар'єри вступають у реакцію повільно, що нерідко призводить до розповсюдження інфекції лімфатичними шляхами в кровоносне русло й розвитку генералізації інфекції [25].

Інфекційні процеси щелепно-лицевої локалізації можуть мати одонтогенне або неодонтогенне походження. Одонтогенна інфекція виникає в зубах чи тканинах пародонту, уражаючи періапикальну кістку, звідки поширюється на сусідні структури (безперервне поширення) або на структури, розташовані на відстані (віддалене поширення) [7; 26]. Неодонтогенні інфекції, своєю чергою, пов'язані з ушкодженнями м'яких тканин, переломами кісток лицевого скелета, інфекціями слинних залоз, пухлинними або кістозними ураженнями й інфекціями глотки чи мигдалика тощо [27-29].

Слід зазначити, що переважними векторами розповсюдження флегмонозного процесу контактним шляхом на початковій стадії формування одонтогенної флегмони є вертикальний нижній (у піднижньощелепний клітковинний простір) із послідовним горизонтальним переднім (у підпідборідний клітковинний простір). За умов подальшого одностороннього поширення початкового флегмонозного процесу переважним вектором стає горизонтальний задньо-внутрішній (у крилоподібно-нижньощелепний простір) [30-32].

Одонтогенна інфекція – це продукт взаємозалежного й синергічного метаболізму різноманітних патогенних мікроорганізмів, що її викликають. Вони виробляють метаболіти, необхідні для відповідного середовища росту інших мікроорганізмів у групі, включаючи сприятливий рН і доступні поживні речовини й рівень кисню [33].

За літературними джерелами, деякі автори повідомляють про полімікробну флору, що складається з анаеробної та факультативної анаеробної бактеріальної флори; натомість інші дослідники стверджують, що їхні зразки склалися майже виключно з грампозитивних факультативно анаеробних мікроорганізмів, головним чином стрептококів, аерококів і стафілококів, і включали лише кілька

анаеробних видів, що може пояснити продуктивну антимікробну активність моксифлоксацину і цефтріаксону в лікуванні таких пацієнтів [34-36]. Дослідники зазначають, що стафілококи часто асоціюються з утворенням одонтогенних абсцесів і зазвичай виробляють фермент коагулазу, який викликає відкладення фібрину в цитратній або оксалатній крові; з іншого боку, стрептококи також виробляють такі ферменти як стрептокіназа (фібринолізин), гілоуронідаза і стрептодорназа, розщеплюючи фібрин, сполучнотканинну основну речовину й лізуючи клітинні залишки. Усі ці факти сприяють стрімкому поширенню інфекційних мікробів у глибші клітковинні простори [37-39].

Установлено, що найбільш агресивні, блискавичні форми перебігу гнійно-запальних процесів, для яких характерні тяжкі некротичні ураження, із високою ймовірністю наявності газу в тканинах, зумовлюються наявністю анаеробних видів мікроорганізмів у гнійних осередках. Але натеper доведено, що асоціації мікроорганізмів проявляють потужніші патогенні властивості, ніж монокультури. Зазвичай бактеріальні асоціації складаються з 1-7 видів анаеробів і 1-2 видів аеробів [40].

Уражені анатомічні ділянки голови і шиї необхідно ідентифікувати і класифікувати відповідно до їхнього потенційного впливу на дихальні шляхи і/або життєво важливі структури, такі як середостіння, серце або черепний уміст. Флінн та ін. розробили шкалу тяжкості гнійно-запальних процесів, у якій числова оцінка від 1 до 4 призначається відповідно для легкого, середнього, тяжкого і вкрай тяжкого ураження анатомічних просторів. Ця числова оцінка тісно пов'язує анатомічне ураження простору з ризиком впливу на дихальні шляхи й життєво важливі структури. Відповідно до згаданої класифікації, якщо в пацієнта є більше одного скомпрометованого простору, складається сума всіх значень [41-43].

Варто зазначити, що іноді ступінь інфекції може бути неправильно оцінений, коли флуктуації гнійного осередку маскуються або навіть відсутні, особливо після введення нестероїдних протизапальних препаратів чи емпіричної

антибіотикотерапії без супутнього стоматологічного втручання чи в пацієнтів з ожирінням [44; 45].

Флінн показав, що гарячка, набряк, дисфагія і тризм були симптомами, які найчастіше спостерігалися в пацієнтів, госпіталізованих із приводу одонтогенної інфекції [46; 47]. Було також продемонстровано, що лейкоцитоз і підвищення вмісту С-реактивного білка в плазмі крові є ключовими аспектами в прийнятті рішення щодо госпіталізації пацієнтів з одонтогенною інфекцією. Комбіновану наявність цих симптомів і маркерів запалення визнано класичним критерієм, що вказує на необхідність госпіталізації задля забезпечення клінічного спостереження й лікування [48; 49].

У кількох дослідженнях первинну кількість лейкоцитів указано як важливий прогностичний показник під час госпіталізації. Лейкоцитоз понад 12000 клітин/мм³ генерує синдром системної запальної відповіді, який є важливим фактором у визначенні необхідності стаціонарного лікування [50].

Факторами, що сприяють поширенню гнійної інфекції, є системні зміни, які виникають за умов ВІЛ/СНІД, декомпенсованого цукрового діабету, імунної депресії, алкоголізму тощо [51-53]. Слід зазначити, що певні захворювання можуть перешкоджати функціям імунної системи, необхідним для захисту організму від одонтогенної інфекції. Цукровий діабет – найпоширеніша хронічна хвороба, що уражає імунну систему. Його основним етіологічним фактором є гіперглікемія, яка призводить до дисфункції імунної системи. Уражаються всі основні типи імунних клітин. Унаслідок цього змінюються адгезія нейтрофілів, хемотаксис і фагоцитоз, що призводить до менш ефективного захисту від мікробної атаки [53; 54].

Згідно з літературними даними пацієнти з флегмонами щелепно-лицевої локалізації часто мають надмірну масу тіла або ожиріння, причому майже в третини пацієнтів виявляють метаболічний синдром. При цьому спостерігається поліморбідність переважно низького (56,6%) і середнього (41,8%) ступенів. Визначається помітний зворотний зв'язок між кількістю фонових захворювань і часткою пацієнтів економічно активного віку, а також тісний зв'язок між

середнім віком пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації й кількістю супутніх хвороб [55].

Без адекватного лікування інфекція може поширюватися фасціальними площинами каудально до основи черепа і в ростральному напрямку до середостіння [56]. Тяжкі ускладнення флегмон щелепно-лицевої локалізації охоплюють обструкцію дихальних шляхів, сепсис, некроз тканин, ендокардит, медіастиніт і глибокі інфекції шиї. Інші ускладнення абсцесу – це тромбоз яремної вени, сонної артерії, медіастиніт, перикардит, епідуральний абсцес і сепсис [57]. Також слід виділити гострий респіраторний дистрес-синдром, тромбоз кавернозного синуса, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, синдроми поліорганної дисфункції, псевдоаневризму сонної артерії та перикардіальний випіт, які трапляються рідше. Одним із описаних ускладнень одонтогенних флегмон визнано гострий дакріоцистит, який може поширюватися і на орбітальний простір, що призводить до розвитку флегмони орбіти [58].

Ризик розвитку ускладнень одонтогенних гнійно-запальних процесів вищий у людей із цукровим діабетом, ожирінням, алкоголізмом, зловживанням нікотинном, ревматизмом і незадовільною гігієною порожнини рота [59].

За оцінками деяких дослідників, стаціонарна смертність пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації становить від 0,01% до 0,2%, пов'язана з похилим віком пацієнта, наявністю супутніх факторів, таких як цукровий діабет та інша загальносоматична патологія, і несвоєчасним хірургічним лікуванням [60-63]. Тому критично важливим кроком у лікуванні цих потенційно смертельних інфекцій є розпізнавання джерела інфекції, різних клінічних її проявів, а також точність, з якою визначається кількість уражених клітковинних просторів [64]. Було показано, що раннє видалення ураженого зуба і дренивання під час гострої фази гнійно-запальних процесів знижують потребу в більш інвазивних хірургічних процедурах і можливій госпіталізації, що є основними факторами витрат на охорону здоров'я [65; 66].

Отже, можна стверджувати, що проблема необхідності вивчення особливостей клінічного перебігу одонтогенних флегмон щелепно-лицевої

локалізації не втрачає своєї актуальності, ураховуючи різноманіття факторів, які впливають на перебіг цих процесів, і можливість виникнення ускладнень. Тісний зв'язок цих захворювань із загальносоматичною патологією стимулює постійний і невпинний науковий та клінічний інтерес, спонукаючи до досліджень і впровадження нових методик лікування.

1.2. Сучасні аспекти комплексного лікування пацієнтів із одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації

У лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації чільне місце займає хірургічний метод. Незалежно від тяжкості перебігу патологічного процесу хірургічне лікування ґрунтується на двох основних принципах: усунення причинного осередку інфекції та хірургічне спорожнення уражених анатомічних просторів разом із адекватним дрениванням [67; 68]. Хірургічне лікування уражених анатомічних просторів необхідно проводити агресивно і швидко. Цей підхід базується на концепції, згідно з якою швидке спорожнення й хірургічне дренивання зводять нанівець поширення інфекції в глибші простори [69; 70]. На цьому етапі можна отримати зразки для мікробіологічного посіву й антибіотикограми [71; 72].

Різні автори погоджуються в тому, що розріз має відповідати розмірам гнійного осередку і не звужуватися в напрямку до дна рани, що запобігає недостатній евакуації гнійного ексудату вузьким рановим каналом і прогресуванню гнійно-запального процесу з його поширенням клітковинними просторами [73].

Більшість авторів дотримуються думки про те, що «причинний» зуб підлягає терміновому видаленню [74]. Вирішення цього питання залежить від індивідуальних особливостей пацієнта і в деяких випадках може бути відкладено до обмеження запального процесу [75; 76].

Важливим компонентом лікування гнійно-запальних процесів, особливо за умов наявності ознак системного ураження, визнано антибіотикотерапію. Вибір

протимікробних препаратів для лікування одонтогенних інфекцій є переважно емпіричним і базується на їхній клінічній ефективності, мінімальних побічних ефектах, низькій вартості, переносимості пацієнтами й доступності [77; 78]. Пеніцилін, амоксицилін/клавуланова кислота і кліндаміцин стали одними з найбільш широко використовуваних препаратів, незважаючи на повідомлення про алергічні реакції, підвищення резистентності мікроорганізмів, виділених з одонтогенних гнійних осередків, та інші різноманітні системні побічні реакції [79]. Крім того, еритроміцин, тетрациклін і левофлоксацин не виявляються дуже ефективними. Тому необхідний пошук альтернативних антимікробних засобів для лікування орофациальних одонтогенних інфекцій. Потенційними зручними й раціональними альтернативами традиційним антибіотикам для лікування тяжких одонтогенних інфекцій у поєднанні з хірургічним позаротовим розрізом, санацією і дренажем вважають моксифлоксацин і цефтріаксон [80-82].

Рішення щодо застосування певного антибіотика в лікуванні тяжкої одонтогенної інфекції має ґрунтуватися на кількох факторах. Безсумнівно, точний клінічний діагноз і етіологія – найважливіші з цих факторів. Крім того, клініцист має зібрати інформацію про тяжкість і поширення інфекції та ймовірні патогени. Дані про мікробну чутливість також мають вирішальне значення, але для їх отримання може знадобитися кілька днів [83].

Однак протягом останніх 10-15 років знову виникли труднощі в лікуванні тяжких гнійно-запальних інфекцій, імовірно, як наслідок резистентності до антибіотиків, спричиненої невибірковим використанням і прогресуючим старінням населення, пов'язаним із нетрансмісивними хронічними захворюваннями, розладами, такими як цукровий діабет [84].

Отже, прагматичний, раціональний підхід до емпіричного вибору антибіотиків натеper прийнятний за умови, що вибір антибіотика базується на наукових даних і сучасному досвіді лікування орофациальних інфекцій [85].

Останніми роками набула поширення концепція ступінчастої антибактеріальної терапії, яка становить собою цілеспрямовану заміну одного препарату на інший. У середньому курс антибіотикотерапії за умови гострих

гнійних запальних процесів ЩЛД становить від 7-8 до 12-16 діб [86]. У випадку тривалого проведення антибіотикотерапії виникає необхідність заміни препарату кожні 10 днів [87]. На ефективність антибіотикотерапії значним чином впливає шлях уведення препарату, що зумовлює використання внутрішньовенних, внутрішньоартеріальних, ендолімфатичних і різних варіантів місцевих методів уведення антибактеріальних засобів.

Тривалі терміни антибіотикотерапії за умов традиційних способів уведення препаратів (ентеральні, внутрішньом'язові) пояснюються низькою тропністю кісткової тканини щелеп і прилеглих м'яких тканин до використовуваних препаратів і ускладненням проникнення в осередок запалення (через порушення мікроциркуляції) бактерицидних доз цих лікарських засобів [88].

Важливим аспектом лікування пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої ділянки, особливо за умов ураження більше двох клітковинних просторів, є дезінтоксикаційна терапія, яка дає можливість знизити концентрацію токсинів у крові, сприяючи їх адсорбції й виведенню з організму. Її завдання – оптимізація мікроциркуляції, усунення гіповолемії, корекція кислотно-лужної рівноваги, відновлення балансу електролітів. На призначення дезінтоксикаційної терапії впливає низка різноманітних факторів, а саме: тяжкість і поширеність гнійно-запального процесу, тип реактивності організму, загальний стан пацієнта [89].

Оскільки елімінація будь-якого інфекційного збудника стає наслідком синергічної взаємодії між захисними силами макроорганізму й мікробними агентами, за умов застосування одних лише антибактеріальних препаратів хірургічна санація вогнища запалення буде малоефективною в осіб зі зниженою функціональною активністю імунної системи. Тому при млявих гнійно-запальних захворюваннях, які погано піддаються традиційній терапії, необхідна пряма або непряма активація роботи імунної системи шляхом включення в комплексну терапію імуномодуляторів [90].

Нормалізація імунологічної реактивності при гіперергічному варіанті реакції організму на інфекційно-запальний осередок досягається проведенням

гіпосенсибілізуючої терапії. Із цією метою призначають анальгетики-антипіретики (антипірин, амідопірин, анальгін, фенацетин, парацетамол), саліцилати (ацетилсаліцилова кислота), похідні фенілпропіонової, фенілоцтової кислот (ібупрофен, індометацин), антигістади, антигістетини, антигістотензивні препарати [91].

При гіперергічному варіанті реакції організму на інфекційно-запальний процес, що виникає при імунодефіцитному стані, проводять імуностимулюючу терапію; призначають засоби, які стимулюють центральну нервову систему (кофеїн, фенамін і готові лікарські форми, що містять ці засоби: аскофен, асфен, новомігрофен, пірамеїн, піркофен, цитрамон), імуностимулятори (продигіозан, пірогенал, левомізол, натрію нуклеїнат), вітаміни (аскорбінова кислота, рибофлавін, токоферолу ацетат) і фізіотерапевтичне лікування у вигляді місцевого впливу електромагнітним полем УВЧ, НВЧ, випромінюванням низькоенергетичного гелій-неонового лазера, загального ультрафіолетового опромінення [92-95].

Інший підхід до нормалізації імунологічної реактивності організму пацієнта полягає у використанні препаратів так званої групи адаптогенів, які мають імуномодулюючу (нормалізуючу) дію незалежно від типу реагування організму на інфекційний процес. При гіперергічному варіанті реакції вони знижують активність реагування в бік нормергічної реакції, а при гіпергічному посилюють. До засобів, які створюють такий ефект, належать препарати женьшеню, елеутерококу, китайського лимонника, а також дибазол дозою 0,005 г [96-98].

Підвищений рівень вільнорадикального окислення за умов гнійно-запальних процесів обґрунтовує доцільність застосування з метою корекції метаболічних порушень і посилення антиоксидантного захисту організму антиоксидантів, таких як аскорбінова кислота, уротропін, токоферол, аскорбат, флакулін, тіоловий антиоксидант, унітіол, даларгін тощо [6; 99; 100].

Доведений двобічний зв'язок між розвитком інфекційних захворювань і наявністю гіпоксії зумовлює можливість застосування антигіпоксантів у

комплексному лікуванні флегмон ЩЛД. Проте антигіпоксантична терапія в лікуванні хворих із флегмонами ЩЛД, за літературними джерелами, застосовується вкрай рідко. У комплексному лікуванні хворих із флегмонами щелепно-лищевої ділянки застосовують такі антиоксиданти: «Евіт», «Аевіт», «А-токоферол», «Біотрин», «Три-ві-плюс», «Унітіол» у поєднанні з натрієвою сіллю аскорбінової кислоти у вигляді кристалів льоду за місцевого лікування гнійних ран у стадії гідратації та 5% лінімент дибунолу з феротерапією в стадії дегідратації, а також препарати, які мають непряму антиоксидантну дію: уротропін; ферментні комплекси – «Флогензим» і «Вобензим» або дезоксирибонуклеазу. Застосування цих препаратів сприяє зниженню інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів і сприятливо впливає на місцевий перебіг запального процесу [101-104].

Отже, можна стверджувати, що методи лікування гнійно-запальних процесів щелепно-лищевої локалізації безперервно й динамічно розвиваються, що зумовлено і змінами в можливостях лікування та створенням нових концепцій патогенетичної терапії на сучасному етапі розвитку медицини, і змінами клінічного перебігу запальних процесів, які виявляються з часом.

1.3. Вплив циркадних ритмів на біологічні процеси в організмі

Циркадні ритми – це циклічні коливання інтенсивності різноманітних біологічних процесів, пов'язаних зі зміною дня і ночі, найбільш відомим із яких є ритм «сон-неспанья» [105; 106].

Ураховуючи вищенаведене, можна стверджувати, що на циркадні ритми значною мірою впливає і природне, і штучне світло, залучаючи «ендогенні осцилятори», які складаються з нейронних, гормональних і генетичних елементів [107; 108]. Натепер відомі центральні та периферичні осцилятори, які відіграють роль у певних частинах циркадної системи. Головним центральним осцилятором є супрахіазматичне ядро (SCN) – парне ядро в гіпоталамусі людини й інших ссавців, що отримує вхідні дані від специфічних нейронів сітківки очей

[109]. Кожне з парних супрахіазматичних ядер складається з гетерогенної групи з $\approx 10\,000$ взаємопов'язаних малих нейронів, які виражають циркадні ритми і в експресії генів, і у швидкості активації потенціалу дії. Ритмом супрахіазматичного ядра керуються периферичні осцилятори [110]. Гени *Clock* кодують фактори транскрипції, рівні яких підвищуються і знижуються в регулярній циклічній або коливальній моделі [111; 112].

У хребетних циркадні системи організовані ієрархічно з нейронами головного водія ритму всередині гіпоталамічної SCN, яка керує розподіленою мережею екстра-SCN і периферичних годинників [113-115]. З'єднання нейронного ланцюга, що генерує циркадні ритми, передбачає проєкції SCN на широкий спектр клітинних тіл у межах гіпоталамуса (включаючи дугоподібне ядро, паравентрикулярне ядро, латеральну гіпоталамічну ділянку і дорсомедіальний гіпоталамус) [116-119] і стовбур мозку (включаючи вентральну тегментальну ділянку і дорсомедіальне ядро блукаючого нерва через реле в медіальній преоптичній зоні й паравентрикулярному ядрі відповідно) [120-123].

Регуляторна функція виконується за допомогою трьох основних вихідних шляхів із SCN: 1) рострального шляху в медіальну преоптичну ділянку, яка продовжується в паравентрикулярне ядро таламуса (передаючи сигнали SCN до медіальної префронтальної кори) [124]; 2) шлях, що проходить каудально вздовж основи мозку до ретрохіазматичної ділянки і в капсулу вентромедіального ядра; і 3) найдовший із цих шляхів, який проходить дугою дорсально і каудально, віддаючи кінцеві точки вздовж шляху, що іннервують безпосередньо дорсальну SCN ділянку, вентральну субпаравентрикулярну зону і ділянку вентральну від паравентрикулярного гіпоталамічного ядра, дорсальну субпаравентрикулярну зону [125]. Деякі з цих волокон продовжуються каудально до дорсомедіального ядра гіпоталамуса, яке, своєю чергою, бере участь у регуляції системи гіпокретин/орексин [126], допомагаючи консолідувати фазу неспання. Проєкції SCN у паравентрикулярну частину гіпоталамічного ядра передають циркадні сигнали до низхідних ланцюгів, що синапсують у прегангліонарних симпатичних нейронах спинного мозку, які регулюють багато вегетативних

функцій, включаючи ритмічну секрецію мелатоніну в епіфізі. Клітини паравентрикулярного ядра сприяють циркадному ритму секреції кортикостерону і вентролатерального преоптичного ядра, яке сприяє сну [127; 128].

Отже, супрахіазматичне ядро стимулює шишкоподібну залозу, яка є ефектором цих фізіологічних процесів, нервовими шляхами передає сигнал до медіального пучка переднього мозку через низхідні гіпоталамічні виступи. Потім сигнал передається до спинного мозку, який, своєю чергою, стимулює роботу верхніх шийних гангліїв, що забезпечують симпатичну іннервацію епіфіза, унаслідок чого контролюється метаболізм мелатоніну, який, своєю чергою, бере участь у регуляції циркадних ритмів [107; 129-131].

На молекулярному рівні циркадні ритми кодуються петлею авторегуляції, що складається з набору активаторів транскрипції (*Clock:Npas2/Bmal1*), що індукують експресію репресорів (*Per1-3/Cry1-2*), які за допомогою зворотного зв'язку гальмують пряму транскрипцію генів. Відкриття цього механізму стало результатом навмисних експериментів мутагенезу на мухах [132], а передові генетичні дослідження на мишах зрештою привели до відкриття першого гена *Clock* у ссавців [133; 134]. Подальша робота показала, що молекулярний годинник ссавців експресується не тільки в нейронах водія ритму головного супрахіазматичного ядра (SCN), а й майже в усіх клітинах [135].

На додаток до цієї основної петлі, *Clock/Bmal1* також індукує експресію рецепторів орфанних ядерних гормонів ROR α і REV-ERB α , які активують і пригнічують транскрипцію *Bmal1* відповідно. Посттрансляційна регуляція факторів транскрипції годинника казеїнкіназою I ϵ та I δ , β -TrCP, FBXL3 і ARF-VP1/PAM(8) додатково модулює циркадні коливання [136; 137].

Згідно з літературними джерелами можна стверджувати, що гетеродимери *Bmal1:Clock* і *Bmal1:Npas2* зв'язуються з цис-діючими послідовностями E-box, наявними в промоторних ділянках *Per1/2/3* і *Cry1/2*, і посилюють їхню експресію, утворюючи позитивну петлю прямого живлення. На відміну від *Clock* і *Bmal1*, білки *Per1-3* і *Cry1-2* можуть димеризуватися і переміщатися в ядро, а потім димеризувати комплекс *Per1-3:Cry1-2*, пригнічуючи активність

Clock:Bmal1 або *Npas2-Bmal1*. У центрі гіпоталамуса гени циркадного годинника локалізовані в SCN і експресують нейрони і гормони [138; 139].

Для активації *Clock:Bmal1* або *Npas2:Bmal1* є 450 унікальних модифікацій білка [13]. Гени *Clock* також потребують багатьох посттрансляційних модифікацій, включаючи фосфорилування, убіквітування й ацетилювання для регулювання різних фізіологічних функцій [140; 141]. Ця посттрансляційна модифікація *Bmal1* регулюється убіквітин-специфічною протеазою-2, необхідною для деубіквітування *Per1*, *Cry1* і *Cry2* in vivo. Цей механізм був продемонстрований відсутністю деубіквітованих *Per1*, *Bmal1*, *Cry1* і *Cry2* у мишей із дефіцитом убіквітин-специфічною протеазою-2 [142].

Експериментально встановлено, що нічне світло спричиняє десинхронізацію кортизолу, температури тіла і ритмів мелатоніну [143-145], а також знижує вироблення мелатоніну 20 у осіб, які працюють у нічну зміну. Натепер є суперечливі докази того, чи може фаза генів циркадного годинника затримуватися позмінною роботою. Дослідниками було встановлено, що певні фази гена циркадного годинника можуть бути відкладені, тоді як інші фази гена *Clock* не змінюються через змінну роботу [146]. Проте інші вчені не виявили значної затримки у фазі цього гена, пов'язаної зі змінною роботою [147; 148]. Розбіжності можуть бути спричинені низкою критеріїв, включаючи, але не обмежуючись, різницю в тривалості дослідження, тривалістю роботи в нічну зміну й розбіжностями в методах вимірювання. При продовженні досліджень нічного освітлення багато дослідників дійшли висновку, що такий тип освітлення бере участь у пригніченні вироблення мелатоніну епіфізом [108; 149].

Інтеграція циркадних систем зі світло-темним середовищем передбачає широко розповсюджену мережу локальних тканинних годинників і в мозку, і на периферії [150]. Цікаво, що низка факторів, зокрема наявність їжі, рівень глюкокортикоїдів і температура, так звані «zeitgebers» («датчики часу»), здатні порушити фазність периферичних годинників. Навпаки, SCN захоплюється лише світлом, таким чином зрушення в часі живлення відокремлюють фазу годинника периферичних тканин від фази SCN [151; 152].

Дослідниками встановлено, що гени людського годинника *Hclock*, *Htim*, *Hper1*, *Hcry1* і *Hbmal1* експресуються в слизовій оболонці порожнини рота і шкірі з циркадним профілем, що відповідає тому, який виявляється в супрахіазматичних ядрах і периферичних тканинах гризунів; їхнє функціональне значення важливе для людини. *Per1*, *Cry1* і *Bmal1* є ритмічними, досягаючи піку рано-вранці, пізно вдень і вночі відповідно, тоді як *Clock* і *Tim* неритмічні [142].

Циркадна система не залежить лише від активності цих годинників. Ефективна робота системи передбачає синхронізацію внутрішніх годинників зі стимулами в навколишньому середовищі [153]. Порушення координації цих внутрішніх і зовнішніх процесів сприяє порушенню циркадного ритму, що, своєю чергою, може призвести до порушення вмісту глюкози, регуляції ліпідів, рівня холестерину, а отже, – до різноманітних захворювань, у тому числі атеросклерозу [154], а також до біполярного захворювання [155].

Пацієнти, в яких виявляли порушення циркадних ритмів, мали підвищення в крові вмісту С-реактивного білка, а також інтерлейкіну-6, резистину і TNF α . [156].

Деякі дослідження показали, що відновлені форми окисно-відновного кофактора NADH підвищують активність гетеродимерів *Clock/Bmal1* і *Npas2/Bmal1*, тоді як окислені форми (NAD \pm) пригнічують їхню активність [157]. NAD \pm -залежна деацетилаза сиртуїн 1, яка індукується гострою відмовою від поживних речовин [158] або обмеженням калорій [159], також безпосередньо зв'язується з комплексом *Clock/Bmal1* для регулювання експресії генів годинника [160; 161]. AMP-кіназа служить ще одним висококонсервативним клітинним датчиком поживних речовин, який, активований фізичними вправами, голодуванням або гіпоксією [162], призводить до фосфорилування і деградації *Cry1* [163], а також до активації NAMPT, що обмежує швидкість ферменту в біосинтезі відновлення NAD \pm [164].

Запальні реакції аномально активуються після дисрегуляції імунної системи, спричиненої порушенням циклів сон-неспанья, що характеризується активацією запальної сигналізації NF- κ B, модульованої розчинною

міжклітинною адгезивною молекулою (sICAM), і подальшою індукцією запальних маркерів TNF- γ , IL-6 і С-реактивного білка. Крім того, депривація сну змінює транс-сигнальну передачу, опосередковану IL-6, змінюючи рівні рецептора розчинного IL-6 (sIL-6) у різних типах клітин мозку й сусідніх органів [165].

Під час нормальних циклів сон-неспанья імунна система демонструє двофазний зсув, пов'язаний із підтримкою балансу клітинних цитокінів Т-хелперів1 (Th1) і Т-хелперів2 (Th2) (цитокіни Th1: IL-2, IFN γ та IL-12; цитокіни Th2: IL-4 та IL-10) [166]. Механічно активність Th1 у перші години нічного сну посилюється й супроводжується помірним стимулюванням Th-клітин, що продукують інтерферон (IFN)- γ /IL-4, тоді як активність Th2 домінує в пізні години сну або перед пробудженням [167]. Як тільки ця схема порушується, цитокіни виробляються надмірно і безпосередньо викликають імунні порушення, які згодом призводять до хронічних запальних процесів і ушкодження тканин. Повідомлялося про перехід у бік активності Th2 у осіб із недосипанням, у тому числі в стресових станах, людей із безсонням і пацієнтів похилого віку [168]. Спричинене депривацією сну утворення гормону росту і пролактину перетворює баланс цитокінів на домінування типу 1, а також кортизолу й норадреналіну, що призводить до домінування типу 2 – усі вони беруть участь у зміні імунної відповіді [169; 170]. Ці результати свідчать про те, що навіть незначне порушення циклів сон-неспанья внаслідок роботи в нічну зміну може спричинити глибокі порушення регуляції природних імунних реакцій, вироблення цитокінів Т-клітинами тощо [171].

Зростаюча кількість доказів і епідеміологічних досліджень, і доклінічних даних на тваринних моделях підтверджує зв'язок між хронічним порушенням циркадного годинника і виникненням раку [172-175]. У 2007 році Міжнародне агентство з дослідження раку, що входить до складу ВООЗ, зарахувало порушення циркадного календаря до ймовірних канцерогенів для людини [176]. Експериментально встановлено, що порушення гена *Per2* основного годинника

ще більше посилює проліферацію ракових клітин у генетичних мишей ArcMin/ \pm [177] і прискорює прогресування раку легенів [178].

У клінічній практиці для оптимізації впливу циркадних ритмів на біологічні процеси слід проводити оцінку циркадних ритмів пацієнтів, що може виконувати кілька функцій, найважливішою з яких є можливість визначити ступінь порушення циркадних ритмів або неузгодженість циркадних ритмів із зовнішнім середовищем. Ще одна практична причина полягає в тому, щоб точно визначити час лікування, заснованого на циркадному періоді, наприклад, яскравого світла й уведення екзогенного мелатоніну [168; 179; 180].

Циркадні ритми можна спостерігати майже в усіх фізіологічних функціях, але натепер для оцінки циркадних ритмів у людей використовують три основні результати: рівень мелатоніну, основну температуру тіла і цикли відпочинку-активності. Через обмежену доступність деяких із цих об'єктивних показників у клінічних умовах переважно застосовують щоденники сну й опитувальники хронотипу. Ці опитувальники не вимірюють циркадні ритми самі по собі, але все одно можуть бути корисними інструментами для виявлення екстремальних ранніх чи пізніх типів і для характеристики таких понять як «соціальний джетлаг» [169; 181].

Отже, слід підкреслити значущий вплив циркадних ритмів на фізіологічні механізми різноманітних процесів у організмі, що зумовлює необхідність їх урахування в плануванні та проведенні лікування різних патологічних процесів.

Незважаючи на широкий спектр досліджень, вплив циркадних ритмів на процеси репаративної регенерації в пацієнтів із одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації досі цілковито не з'ясований і потребує подальшого вивчення. Оскільки одонтогенні флегмони є ургентною патологією, час хірургічного втручання буде відповідати часу госпіталізації пацієнта. Отже, може бути наявною невідповідність хронотипу пацієнта часу хірургічного втручання, що й обґрунтовує необхідність проведення нашого дослідження.

1.4. Вплив кріоекстракту плаценти на перебіг патологічних процесів у організмі

Останнім часом у зв'язку з розвитком нових напрямів у кріобіології розширилися можливості клініцистів щодо використання препаратів, виготовлених із плаценти. Ці препарати навіть за тривалого зберігання зберігають свої біологічні ефекти [182]. Уперше кріоконсервовані препарати плацентарної тканини людини було отримано вченими Інституту проблем кріобіології та кріомедицини Національної академії наук України (ІПКіК НАН України), які розробили й упровадили в практику унікальну методику їх тривалого зберігання в низькотемпературному середовищі [183].

Кріоекстракт плаценти визнано одним із найпростіших у зберіганні та використанні, він має виражені імунокоригуючі й регенеративні властивості, вигідно відрізняючись від препаратів, які піддаються термічній обробці [184-186].

Як відомо, плацента секретує практично всі гормони організму людини, понад 40 імуномодуляторів, є природним депо вітамінів, ферментів, гемопоетинів та інших біологічно активних сполук, у тому числі тих, що підвищують стійкість тканини до гіпоксії та стимулюють процеси репаративної регенерації [8].

Кріоекстракт плаценти має виражені антиоксидантні властивості та протизапальну дію, що, згідно з літературними джерелами, сприяє усуненню протизапальної модуляції реакцій системи крові активними формами кисню і продуктів перекисного окислення ліпідів унаслідок стимуляції фізіологічної антиоксидантної системи. Виявлено протизапальні властивості цього препарату, механізм яких вочевидь пов'язаний із дією наявних у ньому гормонів (прогестерон, естрадіол, пролактин, гонадотропін тощо) [185; 187; 188].

Відомі біологічні ефекти плаценти людини охоплюють модуляцію імунної відповіді, захист і регенерацію гепатоцитів, регуляцію гормонального балансу, вплив на активність моноаміноксидази мозку, антикоагуляцію, полегшення

загоєння ран і пігментацію. Дослідження на тваринних моделях показали, що екстракт плаценти покращує функцію печінки і загоєє рани [9; 189]. У клінічних ситуаціях кріоекстракт плаценти може призначатися для лікування хронічних гепатитів, цирозу печінки, вірусних гепатитів та інших захворювань печінки, а також для лікування симптомів менопаузи [190-192].

За літературними джерелами встановлено, що і кріоекстракт плаценти, і фармакологічний препарат екстракту плаценти мають коригувальну дію на показники імунного гомеостазу в пацієнтів із трубно-перитонеальним безпліддям. Терапія цими препаратами перед екстракорпоральним заплідненням діє в напрямі ліквідації наслідків запального процесу і сприяє тим самим нормалізації показників і системного, і місцевого клітинного імунітету хворих цієї категорії [193].

Кріоекстракт плаценти створює потужніший нормалізуючий ефект на показники клітинної ланки імунітету і в периферичній крові, і в окремих тканинах та органах. Цей препарат має потенціюючий вплив на процеси імунного захисту, у той же час за умов надмірної активації імунної системи (при алергічних і аутоімунних захворюваннях) екстракт плаценти здатний знижувати надмірне утворення антитіл [194].

Застосування тканини плаценти ефективно в лікуванні цукрового діабету 1-го і 2-го типів і дозволяє досягти довгострокової компенсації рівня глікемії, нормалізації ліпідного обміну, а також знизити потребу в інсуліні й цукрознижувальних препаратах. Це сприяє стабілізації захворювання, дозволяє досягти довгострокової профілактики ускладнень цукрового діабету. Застосування екстракту плаценти на тлі основної терапії забезпечує суттєве підвищення якості життя таких пацієнтів [195].

Установлено, що комбіноване застосування кріоекстракту плаценти із нестероїдними протизапальними препаратами потенціює їхній терапевтичний ефект, що підтверджується вмістом С-реактивного білка в плазмі крові пацієнтів [196]. Також слід зазначити, що даний протокол лікування супроводжувався нормалізацією рівня загальних ліпідів і фосфоліпідів у сироватці крові щурів на

тлі експериментального ревматоїдного артриту [197; 198]. Також встановлено позитивні зміни у вмісті фосфоліпідів [199]. Відомо, що експериментально було доведено протективний коригувальний вплив кріоекстракту плаценти на ульцерогенну дію нестероїдних протизапальних препаратів [200-202].

Дія кріоекстракту плаценти опосередковується змінами концентрацій внутрішньоклітинних циклічних нуклеотидів, ферментних систем, іонів, функціонування іонних транспортних систем тощо. Виражений антиоксидантний ефект цього препарату і його протизапальна дія можуть бути пов'язані з усуненням протизапальної модуляції реакцій системи крові активними формами кисню і продуктами перекисного окислення ліпідів унаслідок стимуляції фізіологічної антиоксидантної системи [10; 11; 203].

Експериментальним шляхом встановлено, що використання екстракту плаценти корисне для зниження синтезу меланіну в шкірі людини, у тому числі й у меланомі [204; 205]. Підкреслимо позитивний вплив даного препарату на механізми репаративної регенерації при ушкодженнях шкіри і в лікуванні алопеції [206; 207].

Отже, можна стверджувати, що кріоекстракт плаценти має широкі позитивні й різноспрямовані впливи на фізіологічні та репаративні процеси організму, що створює передумови для подальшого дослідження впливу властивостей цього препарату на механізми загоснення гнійної рани й оптимізацію клінічного перебігу одонтогенних флегмон щелепно-лицевої локалізації.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дизайн дослідження складався з проведення клінічних, цитологічних, цитометричних, біохімічних, молекулярно-біологічних досліджень із використанням методів варіаційної статистики.

Дослідження виконували на базі КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського» Полтавської обласної ради у відділенні щелепно-лицевої хірургії, на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, на кафедрі медичної біології та генетики Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету.

Дослідження виконано з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи "Про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (біомедицини)" (від 4.04.1997 р.), Гельсінської декларації, Всесвітньої медичної декларації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини.

Комісія з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету не виявила порушень морально-правових норм при виконанні дисертаційної роботи (протокол № 292 від 30.09.2022 р.)

2.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів

У дослідженнях брали участь 90 пацієнтів з одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації.

Вік пацієнтів коливався в межах від 18 до 68 років. Кількість чоловіків і жінок відрізнялась: у дослідженні брали участь 50 чоловіків і 40 жінок. Розподіл пацієнтів за віком і статтю наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів за віком і статтю

| 18-30 років | | 31-50 років | | 50-68 років | | Усього |
|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|--------|
| Чоловіки | Жінки | Чоловіки | Жінки | Чоловіки | Жінки | |
| 19 | 12 | 23 | 18 | 8 | 10 | 90 |

Усіх пацієнтів було розподілено на 3 клінічні групи по 30 осіб у кожній, які розподілялися на 2 підгрупи, кожна згідно з їхніми циркадними ритмами:

1 група – пацієнти, яким, крім стандартної терапії, було призначено внутрішньовенні ін'єкції препарату кріоконсервованої плаценти;

2 група – пацієнти, яким, крім стандартної терапії, було призначено внутрішньовенне введення екстракту кріоконсервованої плаценти в поєднанні з місцевим уведенням кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь»;

3 (контрольна) група – пацієнти, яким надавали медичну допомогу за стандартним протоколом.

Пацієнтів із визначеним ранковим і певним вечірнім хронотипами було визначено за опитувальником Хорна-Остберга й відібрано в підгрупи: із ранковим хронотипом – у 1 підгрупу, із вечірнім хронотипом – у 2 підгрупу (по 15 осіб у кожній підгрупі). Особам кожної підгрупи проводили оперативне лікування залежно від часу госпіталізації (ранок – по 8 осіб у кожній підгрупі або вечір – по 7 осіб у кожній підгрупі).

До групи було відібрано пацієнтів із певним ранковим і вечірнім хронотипами, визначених за опитувальником Хорна-Остберга в модифікації Степанової [208;209].

Нами створено стандартизаційні таблиці для вивчення динаміки клінічних показників загального й місцевого статусу (Реєстраційна картка технології № 0621U000085. Технологія клінічної оцінки репаративного процесу в гнійній рані / заяв. Д.С. Аветіков, К.П. Локес, В.О. Личман, В.В. Микитенко; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР : 0119U102862. – Дата реєстрації : 11-10-2021).

Систему балів оцінки загального стану пацієнтів із флегмонами ЩЛЛ наведено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

**Оцінка динаміки загального стану хворих із флегмонами щелепно–
лицевої локалізації**

| № з/п | Показник | Кількість балів |
|-------|---|------------------|
| 1 | 2 | 3 |
| 1 | Показник П-1.1 – температура: -до 37,0 ⁰ С; -37,1–38,0 ⁰ С; -38,1–39,0 ⁰ С; -вище 39,0 ⁰ С | 0 1 2 3 |
| 2 | Показник П-1.2 – пульс: -до 80 ударів за хвилину; -до 81-90 ударів за хвилину; -до 90-100 ударів за хвилину; -понад 100 ударів за хвилину | 0 1 2 3 |
| 3 | Показник П-1.3 – біль: -немає; -локалізований; -розповсюджений; -розповсюджений з іррадіацією | 0 1 2 3 |
| 4 | Показник П-1.4 – порушення функції жування: -не спостерігається; -спостерігається | 0 1 |
| 5 | Показник П-1.5 – порушення функції ковтання: -не спостерігається; -спостерігається | 0 1 |
| 7 | Показник П-1.6 – порушення функції мовлення: -не спостерігається; -спостерігається | 0 1 |

Систему балів оцінки показників, що характеризують динаміку локальних змін у рані, наведено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Оцінка динаміки локальних змін у хворих із флегмонами щелепно-лицевої локалізації

| № з/п | Показник | Кількість балів |
|-------|---|-----------------|
| 1 | Показник П-2.1 – колатеральний набряк: | |
| | - не спостерігається; | 0 |
| | - спостерігається | 1 |
| 2 | Показник П-2.2 – відкривання рота: | |
| | - нормальне; | 0 |
| | - до 3 см; | 1 |
| | - до 2 см; | 2 |
| | - до 1 см | 3 |
| 3 | Показник П-2.3 – обмеження рухів язика: | |
| | - не спостерігається; | 0 |
| | - спостерігається | 1 |
| 4 | Показник П-2.4 – клітковинні простори, залучені в гнійно-запальний процес, та їхня кількість: | |
| | -до 2-х просторів; | 1 |
| | -до 3-х просторів; | 2 |
| | -більше 3-х просторів | 3 |
| 5 | Параметр 2.5 – особливості стану тканин рани: | |
| | -кровоточать, червоного кольору; | 1 |
| | -рана, що очищається від некротичних мас; | 2 |
| | -мають вигляд вареного м'яса; | 3 |
| | -сірого кольору, з некрозом | 4 |

Систему балів, що характеризують динаміку клінічних змін у рані, наведено в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

**Оцінка динаміки клінічних змін у гнійній рані у хворих із
флегмонами щелепно-лицевої локалізації**

| № з/п | Показник | Кількість балів |
|-------|---|-----------------|
| 1 | Показник П-3.1 – наявність гнійного ексудату: - не спостерігається; - невеликий; - рясний | 0 1 2 |
| 2 | Показник П-3.2 – наявність грануляційної тканини: - рана, що рясно гранулює; - незначна кількість грануляційної тканини (перші ознаки); - тканина, що гранулює, відсутня | 0 1 2 |
| 3 | Показник П-3.3 – епітелізація рани: - повна епітелізація; - перші ознаки; - відсутня | 0 1 2 |

2.2. Характеристика екстракту кріоконсервованої плаценти

Препарат КЕП “Кріоцелл-кріоекстракт плаценти” (Державне підприємство “Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини” Національної академії наук, Національної академії медичних наук і Міністерства охорони здоров’я (далі – МОЗ) України, Україна) згідно з інструкцією застосовується в пацієнтів парентерально разовою дозою 1,8 мл [212].

Кріоекстракт плаценти містить фактори росту (VEGF, FGF, TGF тощо) та інші біологічно активні речовини, що вивільняються в стадії раннього онтогенезу. Клітини містять маркери CD-34 і CD-35, мають здатність виробляти в організмі людини біологічні речовини протягом тривалого часу.

Слід зазначити, що, крім сироватки плаценти крові, до складу входять фактори росту, інтерлейкін, гормональні компоненти й імунокомпетентні клітини. Характерно те, що імунокомпетентні клітини містяться в плазмі крові у вигляді суспензії.

Серед додаткових речовин препарат містить альфа-фетопротеїн і альфа-макроглобулін. Натепер відома позитивна дія при синдромі хронічної втоменості в геріатричній практиці, як геропротектори при низці захворювань, особливо при запальних процесах у періоди реабілітації. Також є дані щодо використання цього препарату в кардіологічних, кардіоревматологічних, офтальмологічних, хірургічних і неврологічних практиках.

2.3. Методи цитологічних і цитометричних досліджень

Цитологічне дослідження проводили за допомогою методу "поверхневої біопсії" рани [210].

Матеріал для дослідження брали за допомогою легкого зіскрібка поверхневого шару рани шпателем на 1-шу, 3-тю, 5-ту і 7-му добу післяопераційного періоду. Отриманий матеріал переносили на предметне скло, рівномірно розподіляли тонким шаром, фіксували і забарвлювали за Романовським-Гімзою [211].

Отримані препарати вивчали за допомогою мікроскопа «Bioxex-3 BM-500T» із цифровою мікрофотонасадкою «DCM 900» із адаптованими для даних досліджень програмами. Цитометричне дослідження проводили методом стандартних площин при збільшенні $\times 1000$, визначали середню кількість еритроцитів, незмінених нейтрофільних гранулоцитів, голядерних нейтрофільних гранулоцитів, макрофагів, лімфоцитів, фібробластів, фібринових ниток і колагенових волокон у 10 полях зору.

Мікрофотографування вибраних для ілюстрацій ділянок виконували за допомогою мікроскопа «Bioxex-3 BM-500T» із цифровою мікрофотонасадкою «DCM 900».

2.4. Методи молекулярно-біологічних досліджень

Дослідження експресії генів циркадного годинника виконували в цитологічних зразках букального епітелію. Проби букального епітелію відбирали за допомогою цитологічної щітки «Interdental bristles» («Dontodent», Germany) зі звуженою пластиковою щетиною і тупим кінцем. Для контакту щетинок зі слизовою оболонкою щоки пластиковий тримач цитологічної щітки злегка згинали для забезпечення достатнього бічного тиску на слизову оболонку. Далі виконували обертальні рухи щітки в місці взяття біологічного матеріалу протягом 10 с у одному напрямку за одночасного тиску на слизову оболонку щоки. При цьому уникали значних подразнень і кровотеч. Після взяття матеріалу щітку негайно занурювали в РНК стабілізуючий розчин («ThermoFisher», USA) кімнатної температури. Взяті й стабілізовані зразки зберігали при -20°C для подальшого проведення досліджень.

Рівень експресії мРНК генів *Bmal1*, *Clock*, *Per1* і *Cry1* у зразках букального епітелію визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі “реального часу” (Real-time PCR).

Загальну РНК виділяли з біологічного зразка за допомогою набору реагентів для виділення й очищення РНК («QIAGEN», Німеччина). Для отримання кДНК використовували набір реагентів для проведення реакції зворотної транскрипції («QIAGEN», Німеччина). ПЛР у реальному часі проводили на «CFX96™ Real-Time PCR Detection System» («BioRad», США) за використання «SYBR Green I. QuantiTec®SYBR-Green I PCR Kit» («QIAGEN», Німеччина).

2.5. Методи біохімічних досліджень

Для біохімічних досліджень використовували сироватку крові, взяту в пацієнтів зранку натщесерце на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му добу після госпіталізації до щелепно-лицевого стаціонару.

Досліджували маркери перекисного окислення ліпідів: активність ферментів супероксиддисмутази і каталази еритроцитів, які характеризують рівень антиоксидантного захисту, уміст малонового діальдегіду в сироватці крові (кінцевого продукту ПОЛ) і показник гострої фази запалення – С-реактивний білок.

Визначення активності ферменту супероксиддисмутази. Активність СОД визначали стандартним методом, принцип якого ґрунтується на здатності СОД конкурувати з нітросинім тетразолієм за супероксидні аніони, які утворюються внаслідок аеробної взаємодії відновленої форми нікотинамідаденіннуклеотиду з феназинметасульфатом.

Активність ферменту антиоксидантного захисту каталази визначали методом, який базується на здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс, інтенсивність якого обернено пропорційна активності каталази в досліджуваному субстраті.

Концентрацію МДА в сироватці крові визначали за допомогою тесту з тіобарбітуровою кислотою, який ґрунтується на тому, що за високої температури в кислому середовищі малоновий діальдегід реагує з тіобарбітуровою кислотою, утворюючи триметиновий комплекс.

Рівень С-реактивного білка визначали імунотурбідиметричним способом, суть якого полягає в оцінці його реакції зі специфічними антитілами. Темпи утворення імунних комплексів і його преципітації залежить від складу реакційної суміші.

2.6. Методи статистичної обробки даних

Для статистичної обробки отриманих даних результатів власних досліджень використовували непараметричні та параметричні методи.

Розбіжності в рівнях експресії генів у часі та групах хронотипів, а також у часі залежно від взаємодії хронотипів було протестовано з використанням повторних вимірювань ANOVA з поправкою Бонфероні.

За допомогою критерію χ^2 перевіряли розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга. Для всіх видів аналізу статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати досліджень оброблено методом варіаційної статистики на персональному комп'ютері з визначенням достовірності розбіжностей між значеннями показників, що вивчаються, а також методом кореляції за допомогою пакету програм «Statistica» і електронних таблиць «Excel 2010».

Усі дані розділяли за типом: числові, порядкові (бали, ступінь тяжкості тощо), номінальні (діагноз і т.д.). Розрахунки виконували для різних типів даних різними методами й оцінювали за різними критеріями.

Розбіжності в рівнях експресії генів у групах часу і хронотипу, а також у часі за взаємодією хронотипу обчислювали за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу і тесту пост-гок Бонфероні та двостороннього дисперсійного аналізу і пост-факторного тесту Бонфероні відповідно з використанням «GraphPad Prism 5.0» (GraphPad Програмне забезпечення, Сан-Дієго, США).

РОЗДІЛ 3

РІВЕНЬ ЕКСПРЕСІЇ МАТРИЧНОЇ РНК ГЕНІВ ПЕРИФЕРИЧНИХ МОЛЕКУЛЯРНИХ ГОДИННИКІВ *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Cry1*

3.1. Рівень експресії мРНК генів периферичних циркадних годинників *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Cry1* у клітинах букального епітелію у пацієнтів із флегмонами щелепно-лищевої ділянки вранці та ввечері

Аналіз рівня експресії мРНК гена *Clock* уранці та ввечері особисто для кожного пацієнта з флегмонами щелепно-лищевої ділянки показав, що в трьох (18,75 %) осіб рівень експресії мРНК гена *Clock* уранці спостерігався вищим за вечірні показники. У двох осіб, що склало 12,5 % усіх обстежених, ранкова і вечірня експресія цього гена не змінювалась.

Привертає увагу схожа тенденція щодо переважання ранкової експресії мРНК гена *Bmal1* над вечірньою, яка спостерігалась у трьох (18,75 %) осіб із флегмонами щелепно-лищевої ділянки. Також тільки у двох (12,5 %) осіб експресія мРНК гена *Bmal1* не відрізнялась між собою.

Рівень експресії мРНК гена *Per1* теж було визначено окремо для кожного пацієнта з флегмонами щелепно-лищевої ділянки вранці та ввечері. Було отримано такі результати: у шести пацієнтів (37,5 % усіх досліджуваних осіб) увечері експресія мРНК гена *Per1* переважала над ранковою, а в однієї особи вона майже не змінювалась (6,25 %).

При дослідженні ранкової та вечірньої експресії мРНК гена *Cry1* для кожної окремої особи з флегмонами щелепно-лищевої ділянки частота переважання вечірньої експресії зафіксована на рівні 6,25%, що спостерігалась у однієї особи. Рівень експресії мРНК гена *Cry1*, який не відрізнявся вранці та ввечері, мали три особи, що складало 18,75 % загальної кількості пацієнтів із флегмонами щелепно-лищевої ділянки.

При порівнянні рівнів експресії мРНК генів периферичних молекулярних годинників у осіб із флегмонами щелепно-лищевої ділянки вранці та ввечері встановлено, що рівень експресії мРНК гена *Clock* уранці в 2,94 раза був нижчим, показник медіани становив $0,00054 \cdot 2^{-\Delta Ct}$ у порівнянні з його вечірньою експресією, показник медіани якої складав $0,00159 \cdot 2^{-\Delta Ct}$. При цьому рівень експресії мРНК гена *Clock* уранці мав значні коливання серед пацієнтів із флегмонами щелепно-лищевої ділянки: нижній кuartиль складав $0,00042 \cdot 2^{-\Delta Ct}$, а верхній – $0,00134 \cdot 2^{-\Delta Ct}$. Вечірня експресія мРНК цього гена мала менші коливання: $0,00102 \cdot 2^{-\Delta Ct}$ і $0,00195 \cdot 2^{-\Delta Ct}$, нижній і верхній кuartилі відповідно (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Порівняння рівнів експресії мРНК генів *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Cry1* у пацієнтів із флегмонами щелепно-лищевої ділянки вранці та ввечері

| Ген | Рівень експресії, $2^{-\Delta Ct}$ | | | | | | p |
|--------------|------------------------------------|-----------------|------------------|---------|-----------------|------------------|---------|
| | ранок | | | вечір | | | |
| | медіана | нижній кuartиль | верхній кuartиль | медіана | нижній кuartиль | верхній кuartиль | |
| <i>Clock</i> | 0,00054 | 0,00042 | 0,00134 | 0,00159 | 0,00102 | 0,00195 | 0,12084 |
| <i>Bmal1</i> | 0,00069 | 0,00037 | 0,00108 | 0,00165 | 0,00074 | 0,00469 | 0,01129 |
| <i>Per1</i> | 1,15000 | 0,84125 | 1,51570 | 0,93300 | 0,75780 | 1,32000 | 0,27753 |
| <i>Cry1</i> | 1,12625 | 0,55510 | 2,07000 | 0,45190 | 0,32030 | 0,63760 | 0,00663 |

Примітка: p – показник достовірності, розрахований за критерієм Вілкоксона (медіана рівень експресії ранок - рівень експресії вечір).

Значні коливання рівнів експресії мРНК виявлено для гена *Bmal1* і вранці, і ввечері: нижній кuartиль ранкової експресії мРНК становив $0,00037 \cdot 2^{-\Delta Ct}$, верхній – $0,00108 \cdot 2^{-\Delta Ct}$. Для вечірньої експресії мРНК гена *Bmal1* встановлено значення нижнього кuartиля на рівні $0,00074 \cdot 2^{-\Delta Ct}$, а верхнього – $0,00469 \cdot 2^{-\Delta Ct}$.

Рівень експресії мРНК гена *Bmal1* увечері зафіксований у 2,94 раза вищим у порівнянні з його ранковою експресією.

Отже, рівень ранкової експресії мРНК гена *Clock* достовірно не відрізнявся від вечірньої експресії, а різниця експресії мРНК ранком і ввечері другого гена позитивної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника *Bmal1* мала достовірну різницю: вечірня експресія встановлена вищою за ранкову ($p = 0,01129$).

При аналізі результатів дослідження експресії мРНК генів негативної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника *Per1* і *Cry1* у пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої ділянки виявлено підвищення рівня експресії мРНК гена *Cry1* у 2,49 раза вранці в порівнянні з його вечірніми показниками експресії мРНК, які становили $1,12625 \cdot 2^{-\Delta Ct}$ і $0,45190 \cdot 2^{-\Delta Ct}$ відповідно. Коливання ранкової експресії мРНК гена *Cry1* зафіксовано в таких межах: нижній кuartиль – $0,55510 \cdot 2^{-\Delta Ct}$, верхній – $2,07000 \cdot 2^{-\Delta Ct}$. Не встановлено значного коливання експресії мРНК гена *Per1* уранці й увечері. Ранкові показники становили: нижній кuartиль – $0,84125 \cdot 2^{-\Delta Ct}$, верхній – $1,51570 \cdot 2^{-\Delta Ct}$; вечірні: нижній кuartиль – $0,75780 \cdot 2^{-\Delta Ct}$, верхній – $1,32000 \cdot 2^{-\Delta Ct}$. Ранкова експресія відрізнялася від вечірньої в 1,23 раза.

Отже, при зіставленні ранкової та вечірньої експресії мРНК серед генів негативної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника виявлено достовірне підвищення рівня експресії мРНК гена *Cry1* зранку ($p = 0,00663$), а експресія мРНК гена *Per1* зранку й увечері не мала статистично значущих змін.

3.2. Дослідження рівня експресії мРНК генів *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Cry1* у пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої ділянки з різними хронотипами

Периферичний молекулярний годинник перебуває в тісному взаємозв'язку з центральним пейсмейкером, основним активатором якого є світло, що формує хронотипічні переваги людини, тому було досліджено рівень експресії мРНК

генів *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Cry1* у пацієнтів із флегмонами щелепно-лищевої ділянки з різними хронотипами.

Визначено рівень експресії мРНК генів *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Cry1* уранці й увечері особисто для кожного пацієнта з флегмонами щелепно-лищевої ділянки з ранковим хронотипом. Показано, що переважання ранкової експресії мРНК гена *Clock* над вечірніми показниками спостерігалось у двох осіб, що склало 20,0 % обстежених пацієнтів із флегмонами щелепно-лищевої ділянки зі встановленим ранковим хронотипом. В інших 80,0 % обстежених пацієнтів (8 осіб) експресія мРНК гена *Clock* увечері була вищою, ніж ранкова експресія цього гена.

Рівень експресії мРНК гена *Bmal1* у пацієнтів із флегмонами щелепно-лищевої ділянки з ранковим хронотипом увечері був вищим за показники ранкової експресії в 60 % осіб, в інших чотирьох осіб (40 %) майже не відрізнявся між ранковими й вечірніми показниками.

Відсоток осіб із флегмонами щелепно-лищевої ділянки з ранковим хронотипом, в яких спостерігалась вища експресія мРНК гена *Per1* уранці, ніж увечері, складав 8 осіб (80,0 %). В однієї особи показники експресії цього гена не відрізнялися між собою (10,0%), а в однієї особи показники експресії мРНК гена *Per1* уранці були знижені в порівнянні з вечірніми показниками (10,0%).

При порівнянні експресії мРНК гена *Cry1* уранці й увечері окремо для кожного пацієнта з флегмонами щелепно-лищевої ділянки з ранковим хронотипом кількість осіб, що мали вищу експресію вранці, становила 7 (70,0 %). У 20,0 % обстежених не було виявлено різниці між показниками експресії цього гена вранці та ввечері. Один пацієнт цієї групи мав незначно нижчий показник ранкової експресії мРНК гена *Cry1*, ніж вечірній.

Різниця експресії генів позитивної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника *Clock* у осіб із флегмонами щелепно-лищевої ділянки з ранковим хронотипом уранці й увечері не мала вірогідних розбіжностей. Нами встановлено вірогідні розбіжності між експресією гена *Bmal1* уранці й увечері в осіб із ранковим хронотипом ($p=0,03665$) (табл.3.2).

При дослідженні різниці між ранковою й вечірньою експресіями генів негативної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника *Per1* і *Cry1* у осіб із флегмонами щелепно-лицьової ділянки з ранковим хронотипом показано достовірні підвищення рівнів їхніх ранкових показників ($p = 0,00934$ і $p = 0,01252$ відповідно).

Таблиця 3.2

Рівень експресії мРНК генів *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Cry1* у пацієнтів із флегмонами щелепно-лицьової ділянки з ранковим хронотипом уранці та ввечері (n=10)

| Ген | Рівень експресії, $2^{-\Delta Ct}$ | | | | | | p |
|--------------|------------------------------------|--------------------|---------------------|---------|--------------------|---------------------|---------|
| | ранок | | | вечір | | | |
| | медіана | нижній квартиль | верхній квартиль | медіана | нижній квартиль | верхній квартиль | |
| <i>Clock</i> | 0,00046 | 0,00042 | 0,00069 | 0,00164 | 0,00120 | 0,00195 | 0,16881 |
| <i>Bmal1</i> | 0,00069 | 0,00037 | 0,00105 | 0,00165 | 0,00074 | 0,00320 | 0,03665 |
| <i>Per1</i> | 1,27475 | 1,07000 | 1,52000 | 0,78505 | 0,75757 | 0,93300 | 0,00934 |
| <i>Cry1</i> | 1,41760 | 0,70710 | 2,00000 | 0,54135 | 0,28710 | 0,70710 | 0,01252 |

Примітка: p – показник достовірності, розрахований за критерієм Вілкоксона (рівень експресії ранок - рівень експресії вечір).

Також нами було проведено визначення і порівняння рівнів експресії мРНК генів *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Cry1* у пацієнтів із флегмонами щелепно-лицьової ділянки з вечірнім хронотипом уранці та ввечері.

Досліджено різницю рівня експресії мРНК генів *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Cry1* уранці та ввечері в пацієнтів із флегмонами щелепно-лицьової ділянки з вечірнім хронотипом окремо для кожного пацієнта. Установлено, що кількість осіб із вищим ранковим рівнем експресії мРНК гена *Clock* становила одну особу (16,7%), у двох осіб (33,3%) ранкова й вечірня експресії не відрізнялись, три (50,0%) особи мали нижчий ранковий рівень експресії цього гена.

У 50,0% хворих із флегмонами щелепно-лищевої ділянки, що мали вечірній хронотип, встановлено перевагу вечірньої експресії мРНК гена *Bmal1* над ранковою, в інших 50,0% випадків експресія цього гена ранком і ввечері не відрізнялася.

Ген *Per1* мав вищу вечірню експресію мРНК у п'яти осіб із флегмонами щелепно-лищевої ділянки з вечірнім хронотипом, що склало 83,3%. В одного пацієнта встановлено незначне перевищення ранкової експресії над вечірньою.

Серед пацієнтів із флегмонами щелепно-лищевої ділянки з вечірнім хронотипом було встановлено, що ранкова експресія мРНК гена *Cry1* вища за вечірню в трьох осіб (50,0%). У двох (33,3%) осіб експресія мРНК гена *Cry1* уранці та ввечері не мала різниці, а в однієї (16,7%) особи була незначно нижчою вранці, ніж увечері.

При порівнянні ранкової й вечірньої експресії мРНК генів *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Cry1* у пацієнтів із флегмонами щелепно-лищевої ділянки з вечірнім хронотипом уранці й увечері встановлено статистично значуще підвищення експресії мРНК гена *Per1* увечері в порівнянні з ранком (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Рівень експресії мРНК генів *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Cry1* у пацієнтів із флегмонами щелепно-лищевої ділянки з вечірнім хронотипом уранці та ввечері (n=6)

| Ген | Рівень експресії, $2^{-\Delta Ct}$ | | | | | | p |
|--------------|------------------------------------|-----------------|------------------|---------|-----------------|------------------|---------|
| | ранок | | | вечір | | | |
| | медіана | нижній кuartиль | верхній кuartиль | медіана | нижній кuartиль | верхній кuartиль | |
| <i>Clock</i> | 0,00077 | 0,00052 | 0,00170 | 0,00126 | 0,00037 | 0,00195 | 0,60018 |
| <i>Bmal1</i> | 0,00075 | 0,00037 | 0,00110 | 0,00252 | 0,00035 | 0,00635 | 0,34545 |
| <i>Per1</i> | 0,96975 | 0,7092 | 1,41000 | 1,42000 | 1,32000 | 1,52000 | 0,04640 |
| <i>Cry1</i> | 0,5949 | 0,3535 | 2,82840 | 0,42135 | 0,35350 | 0,53590 | 0,29451 |

Примітка: p – показник достовірності, розрахований за критерієм Вілкоксона (рівень експресії ранок - рівень експресії вечір).

Статистично значущої різниці в цій групі пацієнтів між ранковою і вечірньою експресіями мРНК інших генів периферичного молекулярного годинника, що досліджувались, нами не встановлено.

Отже, дослідження рівнів експресії мРНК генів позитивної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника *Clock* і *Bmal1* у пацієнтів із флегмонами щелепно-лицьової ділянки показало, що експресія мРНК гена *Clock* уранці та ввечері достовірно не відрізнялась ($p=0,12084$), а вечірня експресія мРНК гена *Bmal1* мала достовірні розбіжності з ранковою ($p=0,01129$). Серед генів негативної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника ранкова експресія мРНК гена *Cry1* достовірно підвищувалась ($p=0,00663$), експресія мРНК гена *Per1* статистично не змінювалась ($p=0,27753$).

У хворих із флегмонами щелепно-лицьової ділянки з ранковим хронотипом спостерігалось достовірне підвищення рівнів ранкової експресії мРНК генів негативної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника *Per1* і *Cry1* ($p=0,00934$ і $p=0,01252$, відповідно), а серед генів позитивної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника *Clock* і *Bmal1* – достовірне підвищення вечірньої експресії мРНК гена *Bmal1* ($p=0,03665$). У пацієнтів із вечірнім хронотипом достовірно підвищена експресія мРНК гена *Per1* увечері ($p=0,04640$), що може бути предиктором розвитку в пацієнтів із вечірнім хронотипом десинхронозу центральної та периферичної ланок молекулярного годинника.

Наукові праці, опубліковані за результатами розділу:

Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, Steblovsky DV, Bondarenko VV, Shlykova OA, Kaidashev IP. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. *Wiadomości Lekarskie*. 2021.Vol. LXXIV1346–1348.

РОЗДІЛ 4

ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД МЕТОДІВ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ ІЗ ФЛЕГМОНАМИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

Після цілеспрямованих генетичних досліджень щодо визначення поліморфізму генів, які впливають на циркадний ритм людини, і біохімічних досліджень для створення доказової бази ефективності проведеного лікування на наступному етапі дослідження нами вивчено динаміку клініко-цитологічних показників для характеристики репаративних процесів гнійної рани і підтвердження доцільності й ефективності застосування екстракту кріоконсервованої плаценти і його комбінації з місцевим уведенням із додаванням її в мазь «Левомеколь».

Для клінічної характеристики перебігу процесу загоєння гнійної рани нами використано запропоновані стандартизаційні таблиці кількісних значень показників, які визначають динаміку загального стану (показник П-1), динаміку локальних змін у пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації (показник П-2) і динаміку змін у гнійній рані (показник П-3).

4.1. Порівняльна характеристика змін клінічних показників консервативного лікування хворих 1-ї клінічної групи

Аналізуючи динаміку змін показника П-1.1, слід підкреслити, що цей показник набував максимальних значень на 1-шу добу після оперативного лікування, що вірогідно пов'язано з реакцією організму на ятрогенну травму на фоні запального процесу.

Аналізуючи зменшення цього показника протягом 3-ї та 5-ї діб, слід зазначити, що його суттєве значення спостерігається в проміжку між 3-ю і 5-ю добами, ближче до 5-ї, у середньому на $1,78 \pm 0,24$ (табл. 4.1). Привертає увагу той

факт, що більшу динаміку цього показника зафіксовано у хворих із вечірнім хронотипом, прооперованих зранку (74,2% випадків), а найкращу динаміку – у хворих із ранковим хронотипом, прооперованих у першій половині доби (82,3% випадків).

Аналіз динаміки показника П-1.2 дає підставу засвідчити його рівномірне зменшення протягом 1, 3 і 5-ї діб після операційного періоду з нормалізацією показника на 7-му добу.

Привертає увагу зміна в динаміці показника П-1.3 із суттєвим його зменшенням на 3-тю добу в 28,0% випадків і на 5-ту добу в 72,0% випадків із нормалізацією кількісних даних на 7-му добу.

При дослідженні порушення функції жування (показник П-4) слід зазначити про максимальне значення цього показника на 1-шу добу, що пов'язане з відомими ускладненнями на фоні гнійного запального процесу й наявністю додаткового запального процесу. Привертає увагу суттєве зменшення цього показника на $0,31 \pm 0,09$ бали на 5-ту добу в 62,0% випадків із частковою нормалізацією на 7-му добу в 62,3 % і повною нормалізацією в 37,7% випадків. Аналогічна картина спостерігалася при дослідженні динаміки показника П-1.5, але від попереднього показника він відрізнявся тим, що нормалізація на 7-му добу відбувалась у 82,9% випадків.

Дані щодо динаміки показників загального стану хворих представлено в таблиці 4.1.

При дослідженні показників, які демонструють динаміку локальних змін, особливої уваги заслуговує показник П-2.1, який на 1-шу добу післяопераційного періоду досягав максимальних значень із поступовим зниженням протягом усього післяопераційного періоду, але найбільшу різницю в його зниженні (у середньому на $0,23 \pm 0,09$ бала) зафіксовано на 5-ту добу в 56,9% випадків у пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих у першій половині доби.

Таблиця 4.1

Динаміка показників загального стану пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації при включенні до складу консервативного лікування внутрішньовенних ін'єкцій кріоконсервованої плаценти ($M \pm m$)

| Показник | Група 1 | | | | | | | |
|------------------------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|
| | Доба спостереження | | | | | | | |
| | 1 | | 3 | | 5 | | 7 | |
| | підгр. 1.1 | підгр. 1.2 | підгр. 1.1 | підгр. 1.2 | підгр. 1.1 | підгр. 1.2 | підгр. 1.1 | підгр. 1.2 |
| П-1.1 – температура | 2,01± 0,18 | 2,04± 0,21 | 1,24± 0,16 | 1,87± 0,08 | 0,20± 0,16 * | 0,22± 0,18 * | 0,17± 0,03 | 0,18± 0,05 |
| П-1.2 – пульс | 1,91± 0,17 | 2,07± 0,19 | 1,72± 0,13 | 1,74± 0,16 | 1,37± 0,13 | 1,38± 0,12 | 1,19± 0,11 | 1,21± 0,19 |
| П-1.3 – біль | 2,07± 0,46 | 2,13± 0,34 | 1,78± 0,32 | 1,79± 0,35 | 1,45± 0,22 | 1,46± 0,34 | 1,27± 0,23 | 1,30± 0,21 |
| П-1.4 – порушення функції жування | 0,69± 0,19 | 0,74± 0,21 | 0,52± 0,28 | 0,54± 0,29 | 0,38± 0,11 | 0,39± 0,16 | 0,27± 0,09 | 0,31± 0,11 |
| П-1.5 – порушення функції ковтання | 0,37± 0,14 | 0,41± 0,16 | 0,31± 0,14 | 0,32± 0,18 | 0,12± 0,08 | 0,14± 0,06 | 0,07± 0,02 | 0,07± 0,03 |
| Усього | 7,05± 1,14 | 7,39± 1,11 | 5,57± 1,03 | 6,26± 1,06 | 3,52± 0,69 | 3,59± 0,86 | 2,97± 0,48 | 3,07± 0,59 |

Примітка:

* - $p < 0,05$ відносно попереднього терміну дослідження.

На відміну від попереднього показника показник П-2.2 досягав найбільших меж зниження вже на 3-тю добу післяопераційного періоду в 42,6% випадків і досягав оптимальних значень у 72,8% випадків. Вірогідно це пов'язано з тим, що не всі пацієнти проводили механотерапію в повному обсязі, що була

рекомендована хворим. Динаміка показника П-2.3 була схожою з показником П-2.1 із єдиною розбіжністю – найбільшою різницею в його значенні в 67,8% випадків. За аналогією з показником П-2.2 показник П-2.4 мав поступове цифрове зменшення з повною його нормалізацією на 7-му добу у 88,2% випадків у пацієнтів із вечірнім хронотипом, прооперованих у другій половині доби, і 89,6% випадків у пацієнтів із ранковим хронотипом.

Дані щодо динаміки показників локальних змін у хворих представлено в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Динаміка показників локальних змін у хворих із флегмонами щелепно-лицевої локалізації при включенні до складу консервативного лікування внутрішньовенних ін'єкцій кріоконсервованої плаценти (M±m)

| Показник | Група 1 | | | | | | | |
|---|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Доба спостереження | | | | | | | |
| | 1 | | 3 | | 5 | | 7 | |
| | підгр. 1.1 | підгр. 1.2 | підгр. 1.1 | підгр. 1.2 | підгр. 1.1 | підгр. 1.2 | підгр. 1.1 | підгр. 1.2 |
| П-2.1 – колатеральний набряк | 0,72± 0,14 | 0,76± 0,15 | 0,68± 0,12 | 0,69± 0,14 | 0,49± 0,11 | 0,51± 0,14 | 0,44± 0,08 | 0,52± 0,12 |
| П-2.2 – відкривання рота | 2,57± 0,24 | 2,64± 0,21 | 2,31± 0,26 | 2,35± 0,22 | 1,96± 0,18 | 1,98± 0,16 | 1,41± 0,31 | 1,60± 0,41 |
| П-2.3 – клітковинні простори та їх кількість | 2,41± 0,27 | 2,57± 0,36 | 2,12± 0,32 | 2,15± 0,29 | 1,84± 0,46 | 1,85± 0,37 | 1,43± 0,90 | 1,59± 0,12 |
| П-2.4 – особливості стану тканин рани | 1,97± 0,34 | 2,02± 0,47 | 1,58± 0,38 | 1,60± 0,31 | 1,12± 0,24 | 1,16± 0,34 | 0,27± 0,08 | 0,31± 0,11 |
| Усього | 7,67± 0,99 | 7,99± 1,19 | 6,69± 1,08 | 6,79± 0,96 | 5,38± 0,99 | 5,5± 1,01 | 3,55± 1,37 | 4,02±0,76 |

Особливої уваги заслуговує вивчення динаміки клінічних змін у гнійній рані, особливо показників П-3.1 і П-3.3. Показник П-3.1, що характеризує кількість гнійного ексудату, мав тенденцію до поступового зниження протягом усього післяопераційного періоду з достовірним різким подвійним зниженням і на 3-тю (68,2% випадків), і на 5-ту (76,2% випадків) із повною нормалізацією на 7-му добу у всіх хворих першої клінічної групи (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Зовнішній вигляд рани пацієнта О., 54 роки, історія хвороби № 10537, на 3-тю добу після оперативного втручання. Діагноз: одонтогенна флегмона лівого піднижньощелепного, крилощелепного, субмасетеріального просторів.

Аналогічно змінювався показник П-3.3, але найбільші зміни в бік мінімізації відбувалися на 5-ту добу відносно 3-ї у 81,2% випадків (рис. 4.2).

Аналізуючи динаміку показника П-3.2, слід зазначити його лінійне поступове зменшення на 3-тю і 5-ту добу з достовірним зменшенням на $0,41 \pm 0,19$ бала на 7-му добу післяопераційного періоду в пацієнтів із ранковим і на $0,42 \pm 0,21$ бала у пацієнтів із вечірнім хронотипом (рис. 4.3).



Рис. 4.2. Зовнішній вигляд рани пацієнта О., 54 роки, історія хвороби № 10537, на 5-ту добу після оперативного втручання. Діагноз: одонтогенна флегмона лівого підщелепного, крилощелепного, субмасетеріального просторів



Рис. 4.3. Зовнішній вигляд рани пацієнта О., 54 роки, історія хвороби № 10537, на 7-му добу після оперативного втручання.

Дані щодо динаміки показників клінічних змін у гнійній рані хворих представлено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Динаміка показників клінічних змін у гнійній рані хворих із флегмонами щелепно-лицевої локалізації при включенні до складу консервативного лікування внутрішньовенних ін'єкцій кріоконсервованої плаценти ($M \pm m$)

| Показник | Група 1 | | | | | | | |
|---|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Доба спостереження | | | | | | | |
| | 1 | | 3 | | 5 | | 7 | |
| | підгр. 1.1 | підгр. 1.2 | підгр. 1.1 | підгр. 1.2 | підгр. 1.1 | підгр. 1.2 | підгр. 1.1 | підгр. 1.2 |
| П-3.1 – кількість гнійного ексудату | 1,81± 0,16 | 1,86± 0,12 | 1,53± 0,27 | 1,58± 0,22 | 1,14± 0,36 | 1,17±0,33 | 0,85± 0,24 | 1,07± 0,52 |
| П-3.2 – наявність грануляційної тканини | 1,87± 0,06 | 1,89± 0,05 | 1,59± 0,11 | 1,61± 0,09 | 1,32± 0,18 | 1,35±0,25 | 0,94± 0,12 | 1,07± 0,26 |
| П-3.3 – епітелізація рани | 1,93± 0,07 | 1,96± 0,04 | 1,65± 0,35 | 1,67± 0,33 | 1,29± 0,21 | 1,31±0,29 | 0,91± 0,18 | 1,11± 0,27 |
| Усього | 5,61± 0,29 | 5,71± 0,21 | 4,77± 0,73 | 4,81± 0,64 | 3,75± 0,75 | 3,83±0,87 | 2,7± 0,54 | 3,25± 1,05 |

4.2. Порівняльна характеристика змін клінічних показників консервативного лікування хворих 2-ї клінічної групи

Динаміка показника П-1.1 констатує, що максимальні його значення на 1-шу добу зумовлені тими ж явищами, що і в 1-й групі. Але на відміну від 1-ї групи його суттєве зниження спостерігається на 5-ту добу післяопераційного періоду в середньому на 1,56±0,21 бала). Аналізуючи динаміку показника П-1.2, слід зазначити його поступове зниження аналогічно попередній групі, особливо в пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих у першій половині доби, із чіткою нормалізацією цього показника на 7-му добу.

На відміну від попередньої групи в динаміці показника П-1.3 його зниження на 3 добу спостерігається в 67,8% випадків, а на 5-ту добу – у 83,7% випадків. Така закономірність простежується в пацієнтів з обома видами хронотипів незалежно від часу проведення оперативного втручання. У динаміці показників П-1.4 і П-1.5 спостерігається лінійний синергізм у зменшенні їхніх цифрових значень, лише треба зазначити, що достовірне зменшення показника П-1.4 на 5-ту добу зафіксоване у 82,9% випадків, а показника П-1.5 – у 81,9% випадків. Дані щодо динаміки показників загального стану хворих представлено в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Динаміка показників загального стану хворих із флегмонами щелепно-лицевої локалізації при включенні до складу консервативного лікування внутрішньовенних ін'єкцій кріоконсервованої плаценти в поєднанні з її місцевим введенням

| Показник | Група 2 | | | | | | | |
|------------------------------------|--------------------|---------------|----------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|
| | Доба спостереження | | | | | | | |
| | 1 | | 3 | | 5 | | 7 | |
| | підгр. 2.1 | підгр. 2.2 | підгр. 2.1 | підгр. 2.2 | підгр. 2.1 | підгр. 2.2 | підгр. 2.1 | підгр. 2.2 |
| П-1.1 – температура | 2,03± 0,16 | 2,05± 0,19 | 1,12± 0,19* | 1,20± 0,16 * | 0,47± 0,11 * | 0,51± 0,17 | 0,16± 0,04 | 0,17± 0,04 |
| П-1.2 – пульс | 1,94± 0,19 | 2,03± 0,16 | 1,43± 0,16 | 1,51± 0,18 | 1,27± 0,14 | 1,31± 0,13 | 1,12± 0,09 | 1,14± 0,12 |
| П-1.3 – біль | 2,03± 0,39 | 2,09± 0,31 | 1,54± 0,27 | 1,59± 0,29 | 1,29± 0,19 | 1,32± 0,16 | 1,12± 0,21 | 1,19± 0,21 |
| П-1.4 – порушення функції жування | 0,72± 0,21 | 0,76± 0,24 | 0,44± 0,21 | 0,49± 0,18 | 0,31± 0,12 | 0,36± 0,14 | 0,24± 0,11 | 0,29± 0,13 |
| П-1.5 – порушення функції ковтання | 0,36± 0,17 | 0,39± 0,19 | 0,21± 0,16 | 0,26± 0,18 | 0,09± 0,06 | 0,11± 0,04 | 0,06± 0,03 | 0,06± 0,04 |
| Усього | 7,08± 1,12 | 7,32± 1,09 | 4,74± 0,99 | 5,05± 0,99 | 3,43± 0,62 | 3,61± 0,64 | 2,7±0,48 | 2,85±0,54 |

Примітка:

* - $p < 0,05$ відносно попереднього терміну дослідження.

Досліджуючи динаміку локальних змін, слід зазначити відносно різке зменшення на 5-ту добу, особливо у хворих із вечірнім хронотипом, прооперованих у вечірній час доби (табл. 4.5). Аналогічно на 5-ту добу зафіксовано максимально достовірне зниження показника П-2.2 на $1,16 \pm 0,27$ відносно 1-ї та $1,52 \pm 0,17$ відносно 3-ї доби післяопераційного періоду, що властиво і динаміці показника П-2.3, який уже на 5-ту добу вірогідно зменшився на $0,89 \pm 0,11$ відносно 1-ї та на $0,47 \pm 0,06$ відносно 3-ї доби після оперативного втручання, особливо в пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих у першій половині доби. Привертає увагу достовірне різке зменшення показника П-2.4 на 7-му добу, різниця якого з 1-ю складає $1,69 \pm 0,21$ бала.

Таблиця 4.5

Динаміка показників локальних змін у хворих із флегмонами щелепно-лицевої локалізації при включенні до складу консервативного лікування внутрішньовенних ін'єкцій кріоконсервованої плаценти у поєднанні з її місцевим уведенням (M±m)

| Показник | Група 2 | | | | | | | |
|---|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|---------------------|
| | Доба спостереження | | | | | | | |
| | 1 | | 3 | | 5 | | 7 | |
| | підгр 2.1 | підгр 2.2 | підгр 2.1 | підгр 2.2 | підгр 2.1 | підгр 2.2 | підгр. 2.1 | підгр. 2.2 |
| П-2.1 – колатеральний набряк | $0,71 \pm 0,11$ | $0,74 \pm 0,13$ | $0,52 \pm 0,13$ | $0,61 \pm 0,19$ | $0,41 \pm 0,12$ | $0,43 \pm 0,15$ | $0,37 \pm 0,09$ | $0,43 \pm 0,11$ |
| П-2.2 – відкривання рота | $2,55 \pm 0,21$ | $2,59 \pm 0,19$ | $2,11 \pm 0,29$ | $2,16 \pm 0,26$ | $1,39 \pm 0,15$ | $1,41 \pm 0,18$ | $1,36 \pm 0,29$ | $1,49 \pm 0,38$ |
| П-2.3 – клітковинні простори та їх кількість | $2,43 \pm 0,22$ | $2,52 \pm 0,24$ | $2,01 \pm 0,28$ | $2,09 \pm 0,21$ | $1,54 \pm 0,32$ | $1,59 \pm 0,41$ | $1,41 \pm 0,97$ | $1,48 \pm 0,19$ |
| П-2.4 – особливості стану тканин рани | $1,96 \pm 0,31$ | $2,03 \pm 0,42$ | $1,31 \pm 0,32$ | $1,42 \pm 0,35$ | $0,89 \pm 0,24$ | $0,96 \pm 0,38$ | $0,26 \pm 0,11$ | $0,28 \pm 0,16$ |
| Усього | $7,65 \pm 0,85$ | $7,88 \pm 0,98$ | $5,95 \pm 1,02$ | $6,28 \pm 1,01$ | $4,23 \pm 0,83$ | $4,39 \pm 1,12$ | $3,4 \pm 1,4$ 6 | $3,68 \pm 0,8$ 4 |

При вивченні динаміки змін у гнійній рані на відміну від попередньої групи привертає увагу мінімальне, але вірогідне зниження показників П-3.1, П-3.2, П-3.3 із різницею $0,05 \pm 0,02$, $0,06 \pm 0,02$ і $0,02 \pm 0,01$ балів відповідно до аналогічних показників у першій клінічній групі (рис. 4.4).



Рис. 4.4. Зовнішній вигляд рани пацієнта К., 49 років, історія хвороби № 8747, на 3-тю добу після оперативного втручання. Діагноз: одонтогенна флегмона правого підщелепного, крилощелепного, біляглоткового просторів

Вірогідно це пов'язано з додатковим місцевим уведенням кріоконсервованої плаценти безпосередньо в рану (табл. 4.6).

Характерне достовірне зменшення всіх трьох показників на 3-тю, 5-ту й особливо на 7-му добу спостережень, різниця в балах між якими становила $1,15 \pm 0,21$, $1,08 \pm 0,15$ і $1,18 \pm 0,17$ відповідно до 1-ї доби після оперативного втручання (рис. 4.5). Дана різниця показника П-3.1 спостерігалась у 84,2% випадків, П-3.2 – 89,7%, а показника П-3.3 – 88,3% відповідно, що дає можливість накладання вторинних швів уже на 7-му добу у 88,7% випадків у пацієнтів 2-ї клінічної групи (рис. 4.6).



Рис. 4.5. Зовнішній вигляд рани пацієнта К., 49 років, історія хвороби № 8747, на 5-ту добу після оперативного втручання. Діагноз: одонтогенна флегмона правого підщелепного, крилощелепного, біляглоткового просторів



Рис. 4.6. Зовнішній вигляд рани пацієнта К., 49 років, історія хвороби № 8747, на 7-му добу після оперативного втручання. Діагноз: одонтогенна флегмона правого підщелепного, крилощелепного, біляглоткового просторів

Дані щодо динаміки показників клінічних змін у гнійній рані хворих представлено в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Динаміка показників клінічних змін у гнійній рані хворих із флегмонами щелепно-лицевої локалізації при включенні до складу консервативного лікування внутрішньовенних ін'єкцій кріоконсервованої плаценти в поєднанні з її місцевим уведенням ($M \pm m$)

| Показник | Група 2 | | | | | | | |
|---|--------------------|---------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Доба спостереження | | | | | | | |
| | 1 | | 3 | | 5 | | 7 | |
| | підгр. 2.1 | підгр. 2.2 | підгр. 2.1 | підгр. 2.2 | підгр. 2.1 | підгр. 2.2 | підгр. 2.1 | підгр. 2.2 |
| П-3.1 – кількість гнійного ексудату | 1,76± 0,15 | 1,79± 0,18 | 1,22± 0,24 | 1,26± 0,31 | 0,97± 0,31 | 1,06± 0,35 | 0,61± 0,19 | 0,69± 0,22 |
| П-3.2 – наявність грануляційної тканини | 1,81± 0,09 | 1,84± 0,08 | 1,33± 0,12 * | 1,37± 0,19 | 0,99± 0,23 | 1,07± 0,27 | 0,73± 0,14 | 0,83± 0,21 |
| П-3.3 – епітелізація рани | 1,92± 0,05 | 1,94± 0,07 | 1,31± 0,19 | 1,33± 0,22 | 1,01± 0,19 | 1,09± 0,23 | 0,74± 0,15 | 0,89± 0,28 |
| Усього | 5,49± 0,29 | 5,57± 0,33 | 3,86± 0,57 | 3,96± 0,72 | 2,97± 0,73 | 3,22± 0,85 | 2,08± 0,48 | 2,41±0,71 |

Примітка:

* - $p < 0,05$ відносно попереднього терміну дослідження.

4.3. Порівняльна характеристика змін клінічних показників консервативного лікування хворих 3-ї клінічної групи

Оцінюючи динаміку загального стану хворих із флегмонами щелепно-лицевої локалізації, яким надано медичну допомогу згідно зі стандартним протоколом, слід зауважити, що на першу добу після оперативного втручання всі 5 параметрів, які характеризують загальний стан, були в межах цифрових показників 1-ї та 2-ї клінічних груп. Можна помітити зростання показника П-1.3 на першу добу в

підгрупі 3.2, тобто в пацієнтів із вечірнім хронотипом, який збільшився в середньому на 0,01 відносно 1-ї групи і $0,05 \pm 0,02$ відносно 2-ї групи пацієнтів. Аналогічна зміна спостерігається в показника П-1.5 у підгрупі 3.2, де показник у середньому зростає на $0,03 \pm 0,01$ бала (табл. 4.7).

Аналізуючи показники на 3-тю, 5-ту і на 7-му добу, слід указати на їх поступове зменшення, але в порівнянні з аналогічними добами спостереження в 1-й і 2-й клінічних групах спостерігається їх вірогідне збільшення в усі терміни спостереження. Характерне збільшення показника П-1.3 на першу добу спостереження в 72,9% випадків, особливо в підгрупі пацієнтів із ранковим хронотипом.

На 5-ту добу спостереження різниця між 5 показниками 3-ї групи вірогідно збільшується в порівнянні з показниками 1-ї та особливо 2-ї клінічної групи, що дає підставу стверджувати про можливий загальний вплив на функціональний стан організму людини кріоконсервованої плаценти, уведеної внутрішньовенним шляхом. Дані щодо динаміки показників загального стану хворих представлено в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Динаміка показників загального стану хворих із флегмонами щелепно-лицевої локалізації, пролікованих за стандартним протоколом надання медичної допомоги

| Показник | Група 3 | | | | | | | |
|----------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Доба спостереження | | | | | | | |
| | 1 | | 3 | | 5 | | 7 | |
| | підгр. 3.1 | підгр. 3.2 | підгр. 3.1 | підгр. 3.2 | підгр. 3.1 | підгр. 3.2 | підгр. 3.1 | підгр. 3.2 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| П-1.1 – температур а | $2,02 \pm 0,19$ | $2,06 \pm 0,24$ | $1,36 \pm 0,16$ | $1,94 \pm 0,18$ | $0,21 \pm 0,11$ | $0,23 \pm 0,19$ | $0,18 \pm 0,06$ | $0,19 \pm 0,06$ |
| П-1.2 – пульс | $1,97 \pm 0,18$ | $2,05 \pm 0,21$ | $1,79 \pm 0,15$ | $1,82 \pm 0,17$ | $1,38 \pm 0,18$ | $1,40 \pm 0,21$ | $1,21 \pm 0,09$ | $1,22 \pm 0,11$ |
| П-1.3 – біль | $2,09 \pm 0,44$ | $2,14 \pm 0,41$ | $1,82 \pm 0,28$ | $1,84 \pm 0,31$ | $1,45 \pm 0,29$ | $1,48 \pm 0,32$ | $1,28 \pm 0,27$ | $1,31 \pm 0,19$ |

Продовження таблиці 4.7

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| П-1.4 – порушення функції жування | 0,71± 0,24 | 0,74± 0,39 | 0,53± 0,21 | 0,55± 0,26 | 0,39± 0,16 | 0,39± 0,19 | 0,28± 0,11 | 0,30± 0,18 |
| П-1.5 – порушення функції ковтання | 0,39± 0,27 | 0,43± 0,22 | 0,31± 0,19 | 0,33± 0,16 | 0,14± 0,06 | 0,15± 0,07 | 0,07± 0,04 | 0,07± 0,03 |
| Усього | 7,18± 1,32 | 7,42± 1,47 | 5,81± 0,99 | 6,84± 1,08 | 3,57± 0,8 | 3,65± 0,98 | 3,02±0,5 7 | 3,09±0,5 7 |

Проводячи порівняльний аналіз показників динаміки локальних змін, слід зазначити аналогічну лінійну пропорційність із показниками динаміки загального стану і максимальне розходження показника П-2.1 з аналогічним показником 1-ї та 2-ї клінічних груп на 3-тю добу спостереження, а показника П-2.2 – на 5-ту і 7-му добу спостереження (табл. 4.8).

Оцінюючи динаміку показників, що характеризують клінічні зміни в гнійній рані, ми зафіксували їхню максимальну різницю з аналогічними показниками в 2-й клінічній групі та середню різницю в 1-й.

Слід зазначити, що вже на першу добу показники П-3.1 – П-3.3 мали вірогідно більше значення, ніж аналогічні показники, особливо в 2-й клінічній групі. Це, імовірно, свідчить про посилення репаративного процесу в гнійній рані навіть на 1-шу добу післяопераційного періоду за умов поєднання місцевого і внутрішньовенного введення кріоконсервованої плаценти (рис. 4.7).

Оцінюючи динаміку показників, що характеризують клінічні зміни в гнійній рані, ми зафіксували їхню максимальну різницю з аналогічними показниками в 2-й клінічній групі та середню різницю в 1-й.

Таблиця 4.8

Динаміка показників локальних змін у хворих із флегмонами щелепно-лицевої локалізації, пролікованих за стандартним протоколом надання медичної допомоги ($M \pm m$)

| Показник | Група 3 | | | | | | | |
|--|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|
| | Доба спостереження | | | | | | | |
| | 1 | | 3 | | 5 | | 7 | |
| | підгр. 3.1 | підгр. 3.2 | підгр. 3.1 | підгр. 3.2 | підгр. 3.1 | підгр. 3.2 | підгр. 3.1 | підгр. 3.2 |
| П-2.1 – колатеральний набряк | 0,73± 0,12 | 0,75± 0,18 | 0,71± 0,14 | 0,72± 0,19 | 0,52± 0,19 | 0,59± 0,16 | 0,49± 0,11 | 0,56± 0,24 |
| П-2.2 – відкривання рота | 2,59± 0,24 | 2,63± 0,29 | 2,39± 0,29 | 2,41± 0,32 | 1,98± 0,16 | 1,99± 0,21 | 1,44± 0,36 | 1,72± 0,44 |
| П-2.3 – клітковинні простори та їх кількість | 2,44± 0,29 | 2,59± 0,32 | 2,19± 0,24 | 2,21± 0,23 | 1,94± 0,38 | 1,96± 0,35 | 1,49± 0,93 | 1,64± 0,45 |
| П-2.4 – особливості стану тканин рани | 1,99± 0,31 | 2,05± 0,44 | 1,76± 0,39 | 1,72± 0,41 | 1,17± 0,26 | 1,21± 0,31 | 0,31± 0,09 * | 0,33± 0,13 |
| Усього | 7,75± 0,96 | 8,02± 1,23 | 7,05± 1,06 | 7,06± 1,15 | 5,61± 0,99 | 5,75± 1,03 | 3,73± 1,49 | 4,25±1, 26 |

Примітка:

* - $p < 0,05$ відносно попереднього терміну дослідження.

Слід зазначити, що вже на першу добу показники П-3.1 – П-3.3 мали вірогідно більше значення, ніж аналогічні показники, особливо в 2-й клінічній групі (рис. 4.7).

Характерно, що різниця в цифрових даних показника П-3.1 на 3-тю і 5-ту добу спостереження відносно 2-ї клінічної групи суттєво більша між аналогічними показниками в пацієнтів 1-ї та 2-ї клінічних груп, що вочевидь свідчить про доцільність застосування кріоконсервованої плаценти як монотерапії, так і в поєднанні з місцевим уведенням (рис. 4.8).



Рис. 4.7. Зовнішній вигляд рани пацієнта М., 51 рік, історія хвороби № 9467, на 3-тю добу після оперативного втручання. Діагноз: одонтогенна флегмона правого підщелепного, крилощелепного, субмасетеріального просторів



Рис. 4.8. Зовнішній вигляд рани пацієнта М., 51 рік, історія хвороби № 9467, на 5-ту добу після оперативного втручання. Діагноз: одонтогенна

флегмона правого підщелепного, крилощелепного, субмасетеріального просторів

Також потрібно підкреслити досить повільне зменшення показників П-3.1 – П-3.3 на 3-тю, 5-ту й особливо на 7-му добу спостереження, що унеможливило раннє накладання вторинних швів (рис. 4.9).



Рис. 4.9. Зовнішній вигляд рани пацієнта М., 51 рік, історія хвороби № 9467, на 7-му добу після оперативного втручання. Діагноз: одонтогенна флегмона правого підщелепного, крилощелепного, субмасетеріального просторів

Дані щодо динаміки показників клінічних змін у гнійній рані хворих представлено в таблиці 4.9.

Таким чином, проведені клінічні дослідження довели доцільність застосування авторської методики лікування, особливо в 2-й клінічній групі при поєднаному застосуванні внутрішньовенних ін'єкцій кріоконсервованої плаценти та її місцевого введенні, що було доведено подальшими біохімічними дослідженнями.

Таблиця 4.9

Динаміка показників клінічних змін у гнійній рані хворих із флегмонами щелепно-лицевої локалізації, пролікованих за стандартним протоколом надання медичної допомоги ($M \pm m$)

| Показник | Група 3 | | | | | | | |
|---|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Доба спостереження | | | | | | | |
| | 1 | | 3 | | 5 | | 7 | |
| | підгр. 3.1 | підгр. 3.2 | підгр. 3.1 | підгр. 3.2 | підгр. 3.1 | підгр. 3.2 | підгр. 3.1 | підгр. 3.2 |
| П-3.1 – кількість гнійного ексудату | 1,82± 0,18 | 1,85± 0,21 | 1,69± 0,22 | 1,71± 0,25 | 1,32± 0,29 | 1,34± 0,31 | 0,97± 0,26 | 1,09± 0,37 |
| П-3.2 – наявність грануляційної тканини | 1,89± 0,11 | 1,91± 0,11 | 1,74± 0,19 | 1,78± 0,23 | 1,49± 0,21 | 1,51± 0,26 | 1,02± 0,16 | 1,08± 0,19 |
| П-3.3 – епітелізація рани | 1,97± 0,14 | 2,01± 0,09 | 1,81± 0,37 | 1,86± 0,39 | 1,52± 0,29 | 1,55± 0,32 | 0,96± 0,16 | 1,14± 0,22 |
| Усього | 5,68± 0,43 | 5,77± 0,41 | 5,24± 0,78 | 5,35± 0,87 | 4,33± 0,79 | 4,4± 0,89 | 2,95± 0,58 | 3,31± 0,78 |

Наукові праці, опубліковані за результатами розділу:

Личман ВО, Аветіков ДС, Локес КП, Скікевич МГ, Бондаренко ВВ, Прихідько РА. Застосування кріоекстракту плаценти в комплексному лікуванні пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації. Український стоматологічний альманах. 2020;2:58-61.

Личман ВО, Локес КП, Аветіков ДС, Горлач НВ, Гончаренко ОО, Шарай ЮР. Вплив кріоконсервованої плаценти на динаміку клінічних показників при лікуванні пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації з урахуванням циркадного ритму. Український стоматологічний альманах. 2021;4:11-14. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.4.2021.02>

РОЗДІЛ 5

ЦИТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГЕНЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У РАНІ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЧАСУ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ (РАНОК – ВЕЧІР) ТА ХРОНОТИПУ ПАЦІЄНТІВ (РАНКОВИЙ ТА ВЕЧІРНІЙ ХРОНОТИП)

Загоєння післяопераційних ран є стадійним процесом. На ранній стадії ранового процесу характерна наявність великої кількості незмінених та змінених еритроцитів, для останніх характерним є зморщення, зміна форми, формування скупчень. Визначаються крововиливи у рану і початкові явища запалення.

У періоді регенерації загоєння рани запальні явища поступово зникають, а регенеративні процеси отримують все більший розвиток.

При дослідженні динаміки загоєння післяопераційних ран найбільш інформативним є метод «поверхневої біопсії рани». Для цитологічного матеріалу береться за допомогою легкого зіскрібка поверхневого шару рани спеціальним шпателем. При цьому методі зазвичай вдається отримати елементи не тільки ексудату та поверхневого (зернисто-фібринозного) шару рани, але і новоутворені клітини. Цитограми, отримані таким чином, дають значну інформацію про перебіг регенеративних процесів у рані.

Вивчення поверхневих біоптатів ран пацієнтів ранкового хронотипу, які були прооперовані у ранковий час на першу добу спостереження, встановило, що на першу добу у цитограмах визначались еритроцити, окремі зі зміненими формою (переважно ехіноцити, іноді пойкилоцити та дакріоцити) і розмірами (мікроцити, макроцити).

Щільність цитоплазми клітин була оптично неоднорідна (рис. 5.1а). Також виявлялись лімфоцити і нейтрофільні гранулоцити.

У цитограмах пацієнтів ранкового хронотипу, які були прооперовані у вечірній час звертала на себе увагу більша кількість еритроцитів, які формували скупчення і визначались в усьому полі зору (рис. 5.1б). У мазках-зішкрібах переважали нейтрофільні гранулоцити, лімфоцитів не було виявлено.



Рис. 5.1а. Еритроцити в цитограмі пацієнта з ранковим хронотипом, який прооперований у ранковий час на 1 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

- 1- еритроцити;
- 2- лімфоцит;
- 3- детрит;
- 4- нитки фібрину.

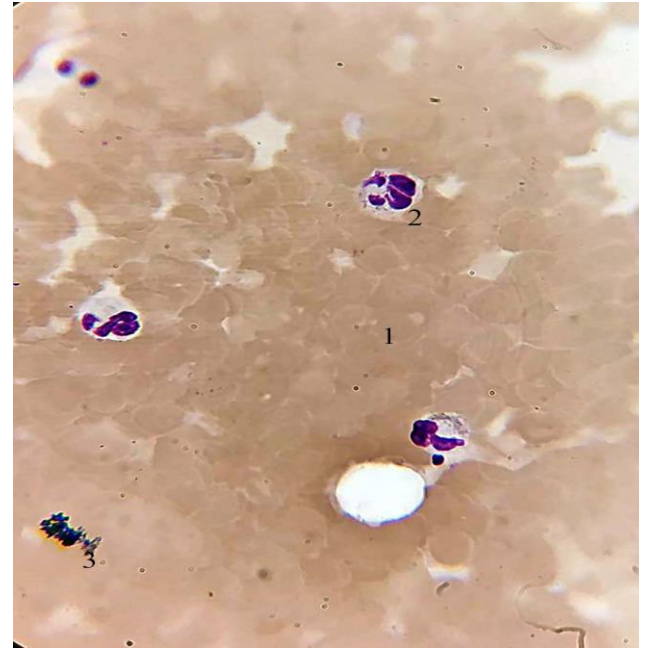


Рис. 5.1б. Еритроцити в цитограмі пацієнта з ранковим хронотипом, який прооперований у вечірній час на 1 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

- 1- еритроцити;
- 2- нейтрофіл;
- 3- нитки фібрину.

Аналогічна картина нами встановлена у групі пацієнтів вечірнього хронотипу. При вивченні цитограм менша кількість еритроцитів незмінених та

змінених виявлена у пацієнтів, які були прооперовані у вечірній час, більша – у ранковий (рис. 5а,б).

Серед клітин лейкоцитарного ряду візуалізувались нейтрофільні гранулоцити та у меншій кількості лімфоцити та моноцити, які мали нормальну структурну організацію.

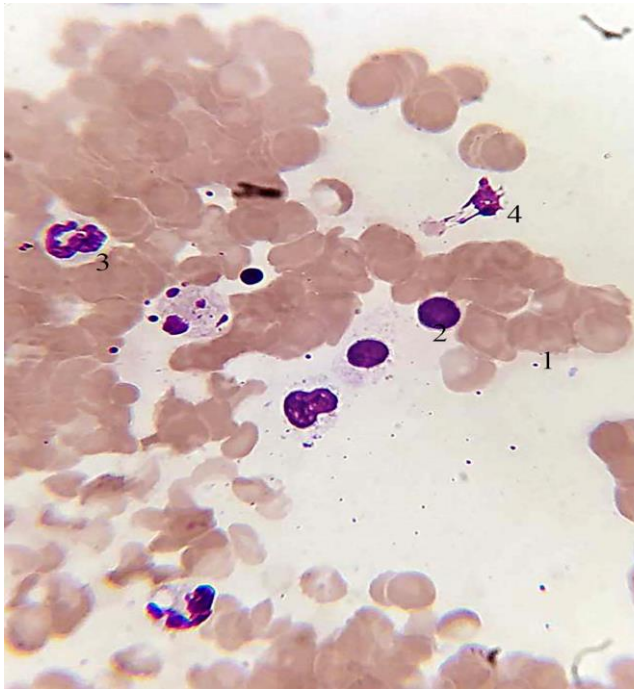


Рис. 5.2а. Еритроцити в цитограмі пацієнта з вечірнім хронотипом, який прооперований у ранковий час на 1 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: $\times 1000$:

- 1- еритроцити;
- 2- лімфоцит;
- 3- нейтрофіл;
- 4- нитки фібрину.

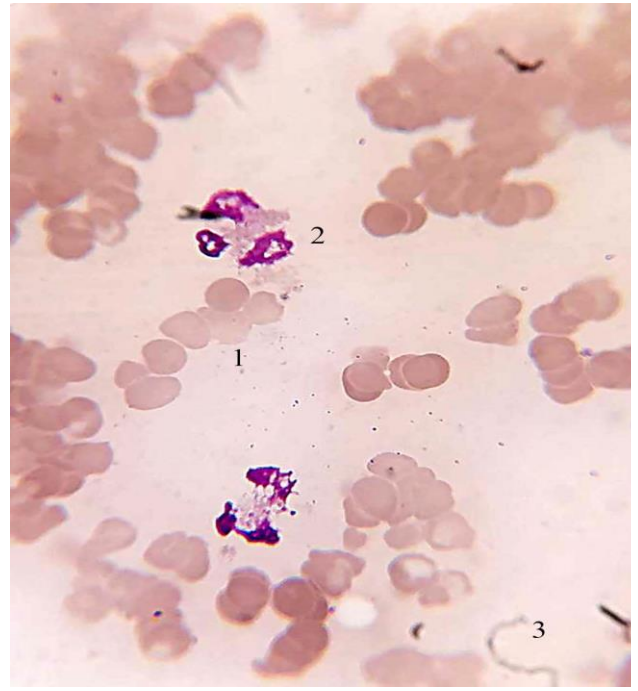


Рис. 5.2б. Еритроцити в цитограмі пацієнта з вечірнім хронотипом, який прооперований у вечірній час на 1 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: $\times 1000$:

- 1- еритроцити;
- 2- детрит;
- 3- нитки фібрину.

По периферії мазків-зішкрябів на першу добу після оперативного втручання визначались поодинокі епітеліоцити, невеликого розміру, з ущільненою цитоплазмою і зморщеним ядром виявлялись між еритроцитами (рис. 5.3а,б).



Рис. 5.3а. Клітинний склад цитограми пацієнта з ранковим хронотипом, який прооперований у ранковий час на 1 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

- 1- епітеліоцит;
- 2- голядерні лейкоцити;
- 3- мікрофлора;
- 4- нитки фібрину.

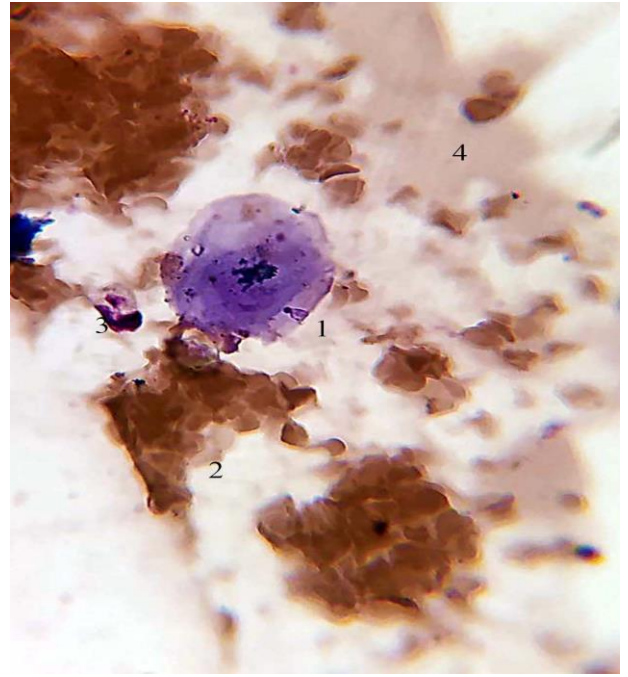


Рис. 5.3б. Клітинний склад цитограми пацієнта вечірнього хронотипу, який прооперований у вечірній час на 1 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

- 1- епітеліоцит;
- 2- еритроцити;
- 3- голядерний лейкоцит;
- 4- детрит.

Епітеліоцити попадають у цитограми з країв рани і представлені поміжними (рис. 5.4а), поверхневими клітинами (рис. 5.4б), іноді зустрічались рогові лусочки (рис. 5.4а).

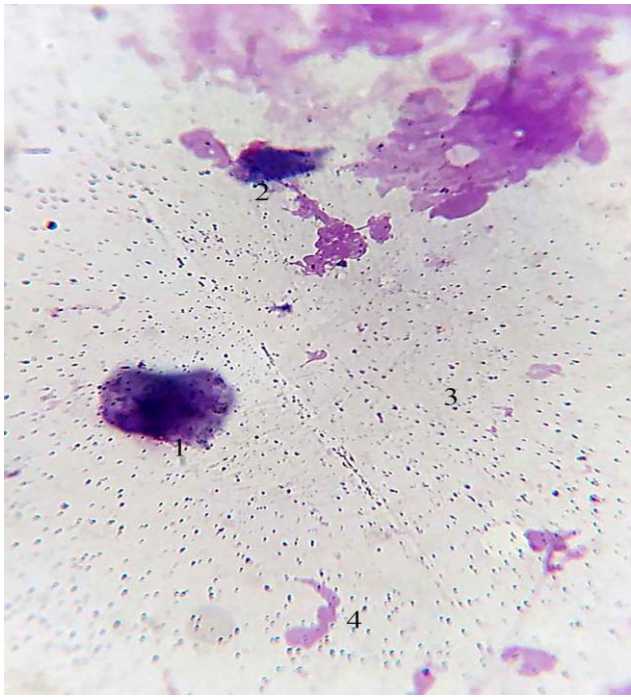


Рис. 5.4а. Клітинний склад цитограми пацієнта ранкового хронотипу, який прооперований у ранковий час на 1 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

- 1- проміжний епітеліоцит;
- 2- рогова лусочка;
- 3- мікрофлора;
- 4- нитки фібрину.

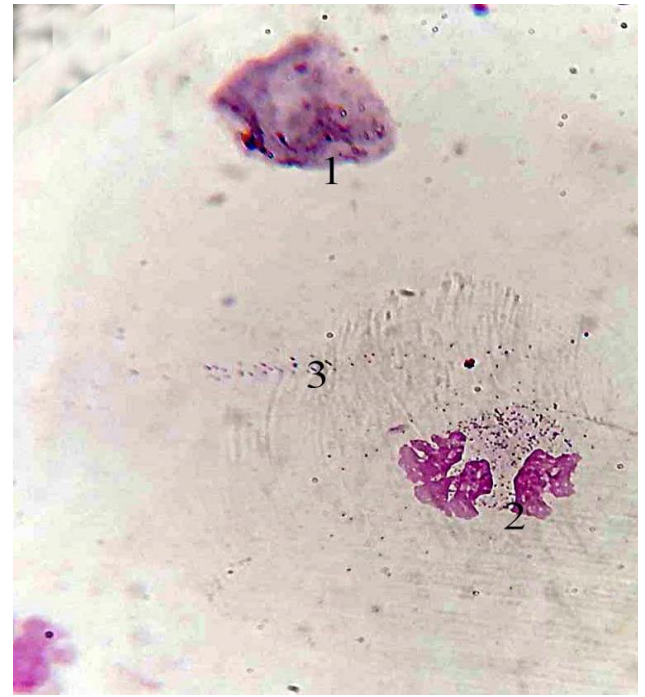


Рис. 5.4б. Клітинний склад цитограми пацієнта з вечірнім хронотипом, який прооперований у вечірній час на 1 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

- 1- епітеліоцит;
- 2- голоядерні лейкоцити;
- 3- мікрофлора.

На третю добу спостереження (початок регенеративного періоду) у цитограмах пацієнтів з ранковим хронотипом, які були прооперовані у ранковий час, виявлялась значна кількість поліморфноядерних лейкоцитів. Переважна частина яких була представлена зернистим розпадом і фрагментами ядер, які вирізнялись тим, що вони не мали характеру детриту, а були структурами з чіткими контурами (рис. 5.5а).

У пацієнтів з вечірнім хронотипом, які були прооперовані у вечірній час кількість голоядерних клітин була значно меншою, а більшість лейкоцитів складала лімфоцити і моноцити, виявлялись нитки фібрину (рис. 5.5б).

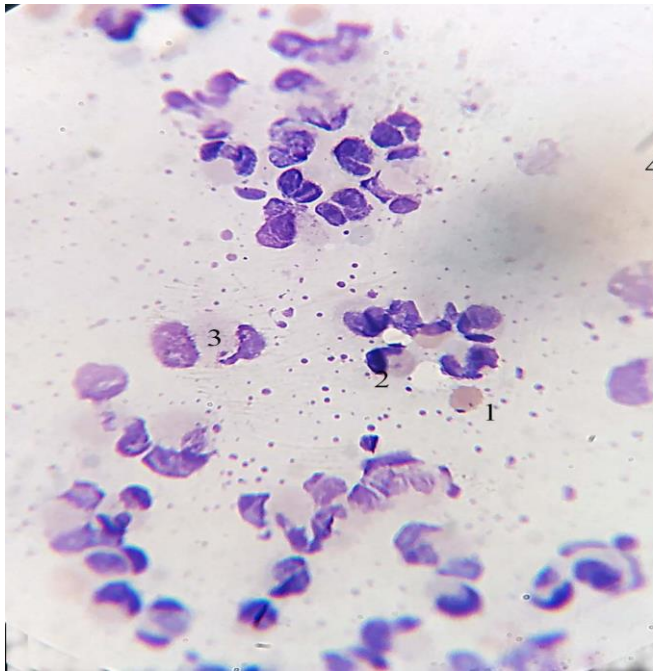


Рис. 5.5а. Зернистий розпад і фрагменти ядер нейтрофілів в цитограмі пацієнта ранкового хронотипу, який прооперований у ранковий час на 3 добу спостереження. Мікрофото. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: х 1000:

- 1- еритроцити;
- 2- лімфоцит;
- 3- детрит;
- 4- нитки фібрину.

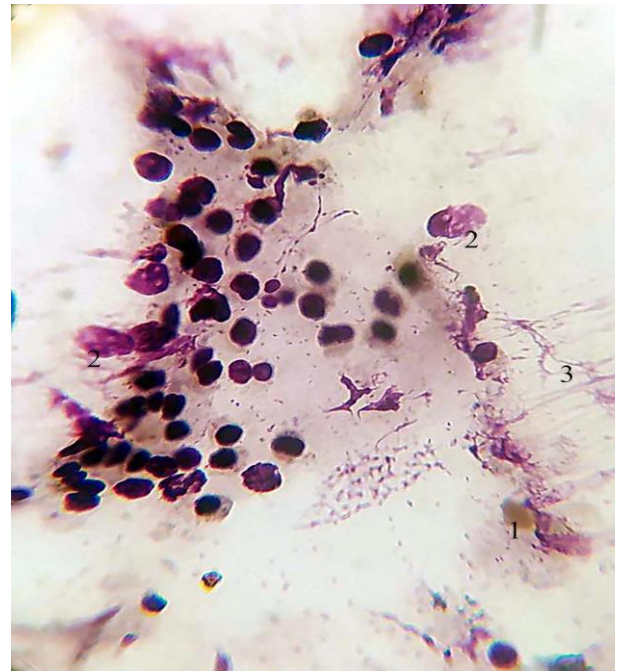


Рис. 5.5б. Зернистий розпад нейтрофілів і лімфоцити у цитограмі пацієнта вечірнього хронотипу, який прооперований у вечірній час на 3 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: х 1000:

- 1- еритроцити;
- 2- нейтрофіл;
- 3- нитки фібрину.

Цитологічна картина у пацієнтів з вечірнім хронотипом була більш однорідною – виявлялись голоядерні клітини, збережених нейтрофільних гранулоцитів встановлено не було і, на відміну від попередньої групи

спостереження, виявлялись волокнисті пучки фібрину, які забарвлювались оксифільно (рис. 5.6а,б).

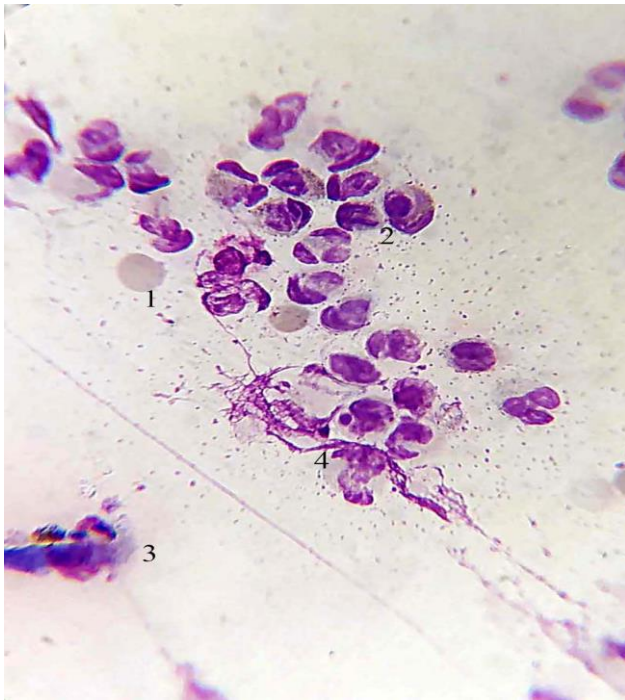


Рис. 5.6а. Зернистий розпад і фрагменти ядер нейтрофілів в цитограмі пацієнта з ранковим хронотипом, який прооперований у ранковий час на 3 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

- 1- еритроцити;
- 2- голоядерний лейкоцит;
- 3- детрит;
- 4- нитки фібрину.



Рис. 5.6б. Зернистий розпад і фрагменти ядер нейтрофілів в цитограмі пацієнта з вечірнім хронотипом, який прооперований у вечірній час на 3 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

- 1- еритроцити;
- 2- голоядерний лейкоцит;
- 3- детрит;
- 4- нитки фібрину.

Вивчення представництва мікрофлори у мазках-зішкрябах пацієнтів з вечірнім хронотипом встановило, що вона була представлена коками (рис. 5.7а), кількість яких була більшою у прооперованих у вечірній час.

Також у цій групі пацієнтів спостерігалась контамінація мікроорганізмів на клітинних елементах – лейкоцитах і еритроцитах (рис. 5.7б).

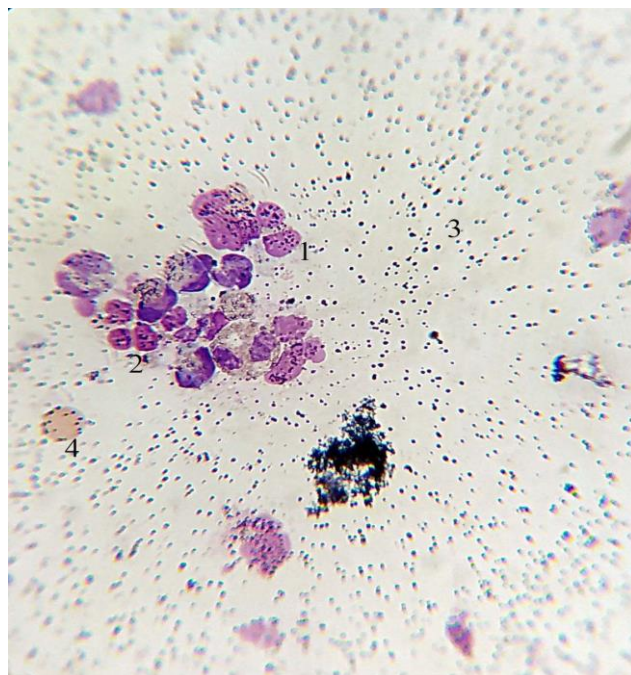
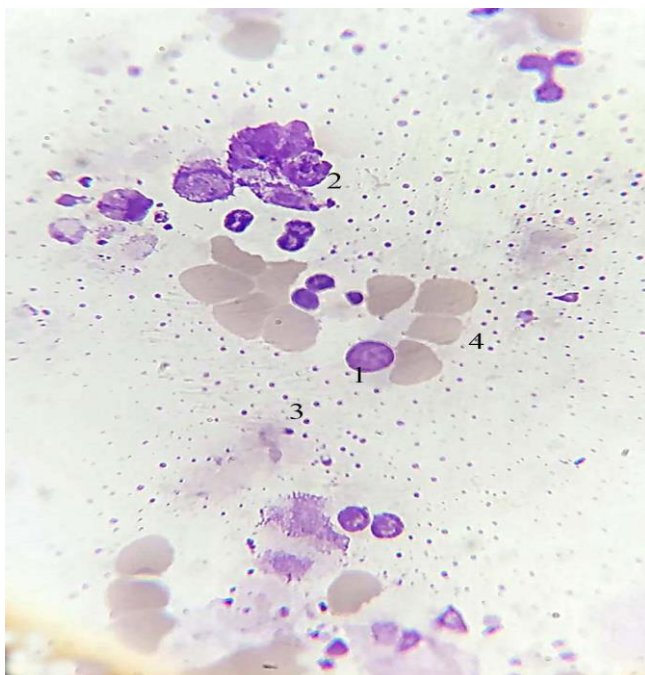


Рис. 5.7а. Клітинний склад цитограми пацієнта з ранковим хронотипом, який прооперований у ранковий час на 3 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

- 1- лімфоцит;
- 2- голядерні лейкоцити;
- 3- мікрофлора;
- 4- еритроцит.

Рис. 5.7б. Клітинний склад цитограми пацієнта з ранковим хронотипом, який прооперований у вечірній час на 3 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

- 1- лімфоцитцит;
- 2- голядерні лейкоцити;
- 3- мікрофлора;
- 4- еритроцит.

У пацієнтів з вечірнім хронотипом мікрофлора з ознаками контамінації була визначена у кількості аналогічній пацієнтам ранкового хронотипу, прооперованим у вечірній час (рис.5.8а). Навпроти представництво кокової флори була мінімальною у пацієнтів-сов, яких було прооперовано у вечірній час (рис. 5.8б).

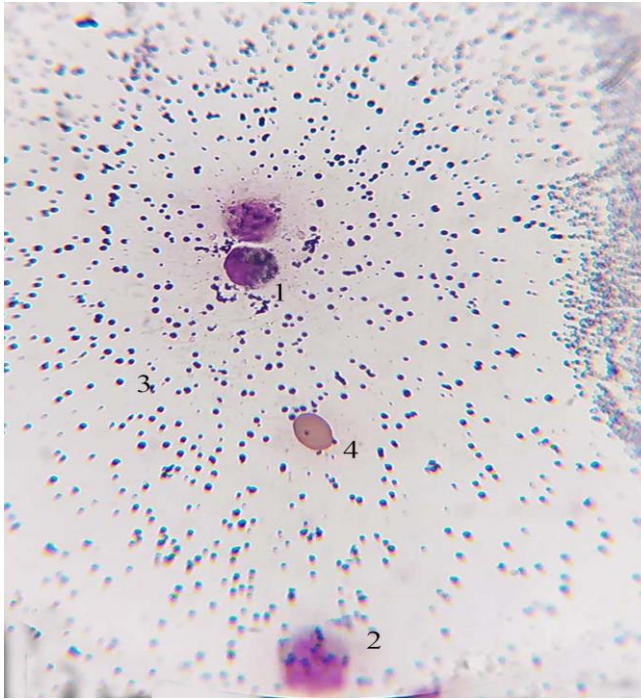


Рис. 5.8а. Клітинний склад цитограми пацієнта з вечірнім хронотипом, який був прооперований у ранковий час на 3 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

- 1- лімфоцит;
- 2- голаядерний лейкоцит;
- 3- мікрофлора;
- 4- еритроцит.

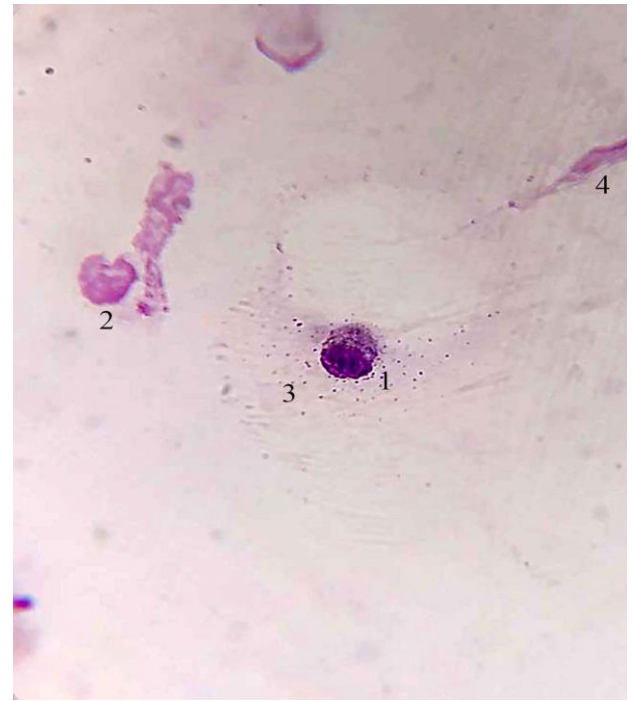


Рис. 5.8б. Клітинний склад цитограми пацієнта з вечірнім хронотипом, який був прооперований у вечірній час на 3 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

- 1- лімфоцит;
- 2- голаядерний лейкоцит;
- 3- мікрофлора;
- 4- преколагенові волокна.

На п'яту добу післяопераційного періоду у препаратах пацієнтів з ранковим хронотипом виявлялись нитки фібрину волокна та преколагенові волокна, які у пацієнтів прооперованих у ранковий час утворювали організовані пучки і забарвлювались оксифільно,

Кількість макрофагів в цитограмах зменшилась. Лімфоцити також визначались зрідка (рис. 5.9а). Аморфна міжклітинна білкова речовина в

цитограмах поверхневих шарів мала дрібнозернистий вигляд. Пучки преколагенових волокон у прооперованих у вечірній час були менш організованими (рис. 5.9б).

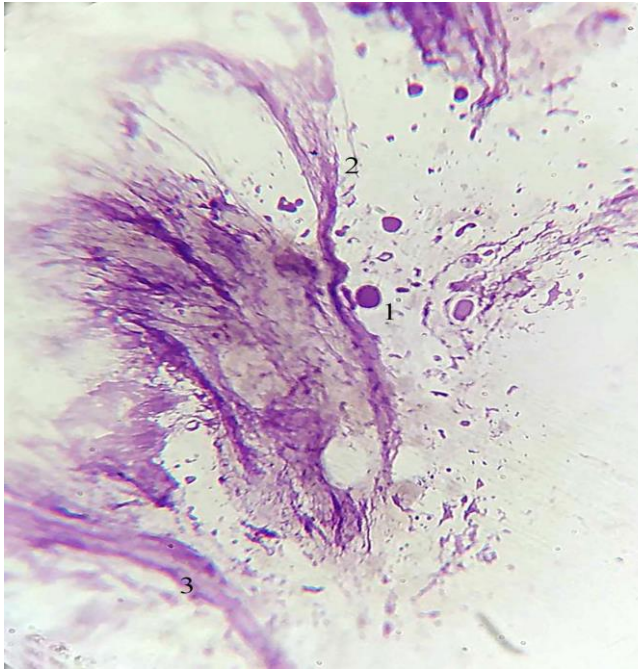


Рис. 5.9а. Клітинний склад цитограми пацієнта з ранковим хронотипом, який прооперований у ранковий час на 5 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: х 1000:

- 1- лімфоцит;
- 2- преколагенові волокна;
- 3- нитки фібрину.



Рис. 5.9б. Клітинний склад цитограми пацієнта з ранковим хронотипом, який прооперований у вечірній час на 5 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: х 1000:

- 1- преколагенові волокна;
- 2- нитки фібрину.

Аналогічною була ситуація у групі пацієнтів-сов (рис.5.10а). На п'яту добу спостереження у пацієнтів з вечірнім хронотипом, які були прооперовані у вечірній час прояви запальних явищ нами не визначені.

У цитограмах це проявлялось відсутністю поліморфноядерних лімфоцитів та лейкоцитів. Серед клітинних елементів визначались диференційовані клітини

сполучної тканини – фібробласти. Між ними розташовувались орієнтовані колагенові волокна проміжної речовини (рис. 5.10б).

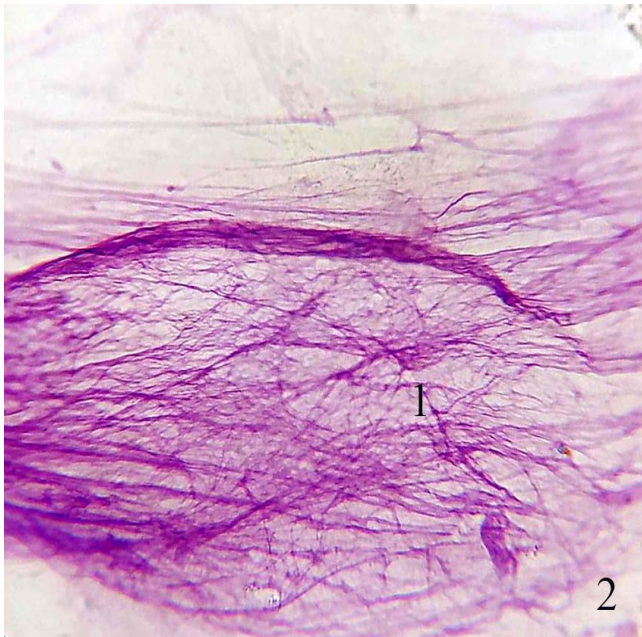


Рис. 5.10а. Клітинний склад цитограми пацієнта з вечірнім хронотипом, який був прооперований у ранковий час на 5 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

- 1- преколагенові волокна;
- 2- нитки фібрину.

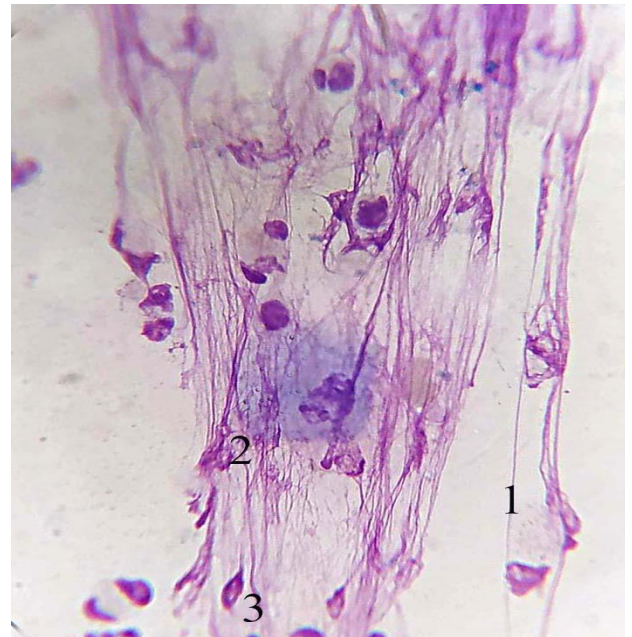


Рис. 5.10б. Клітинний склад цитограми пацієнта з вечірнім хронотипом, який був прооперований у вечірній час на 5 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

- 1 - преколагенові волокна;
- 2 - колагенові волокна;
- 3 - фібробласт.

Встановлено, що на п'яту добу післяопераційного періоду у цитограмах пацієнтів з ранковим хронотипом, які були прооперовані у ранковий час та пацієнтів з вечірнім хронотипом візуалізувались епітеліоцити на різних стадіях диференціювання. Базальні і парабазальні клітини не виявлялись. Проміжні епітеліоцити і рогові лусочки визначались у невеликій кількості, переважали поверхневі клітини (рис. 5.11а,б), що свідчило про реалізацію ранового процесу у цих груп пацієнтів вже на 5 добу післяопераційного періоду.

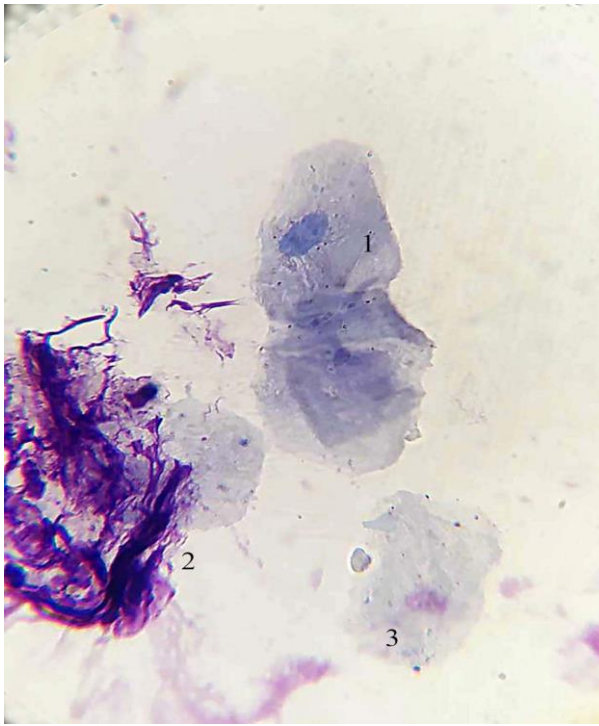


Рис. 5.11а. Клітинний склад цитограми пацієнта з ранковим хронотипом, який прооперований у ранковий час на 5 добу спостереження. Мікрофото. Забарвлення: Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

Рис. 5.11б. Клітинний склад цитограми пацієнта з вечірнім хронотипом, який був прооперований у вечірній час на 5 добу спостереження. Мікрофото. Забарвлення: Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

- 1- проміжний епітеліоцит;
- 2- колагенові волокна;
- 3- поверхневий епітеліоцит.

- Збільшення: x 1000:
- 1- проміжний епітеліоцит;
- 2- поверхневий епітеліоцит;
- 3- рогова лусочка.

У пацієнтів ранкового хроно типу, які були прооперовані у вечірній час та сов у ранковий поява проміжних і поверхневих епітеліоцитів спостерігалась на сьому добу післяопераційного періоду (рис. 5.12а,б). Клітини мали неправильну форму, базофільну цитоплазму, окремі з них були складені, або зморщені. Рогові лусочки не виявлялись, що свідчило про незакінченість процесу диференціювання кератиноцитівна завершальному етапі регенераторного процесу.

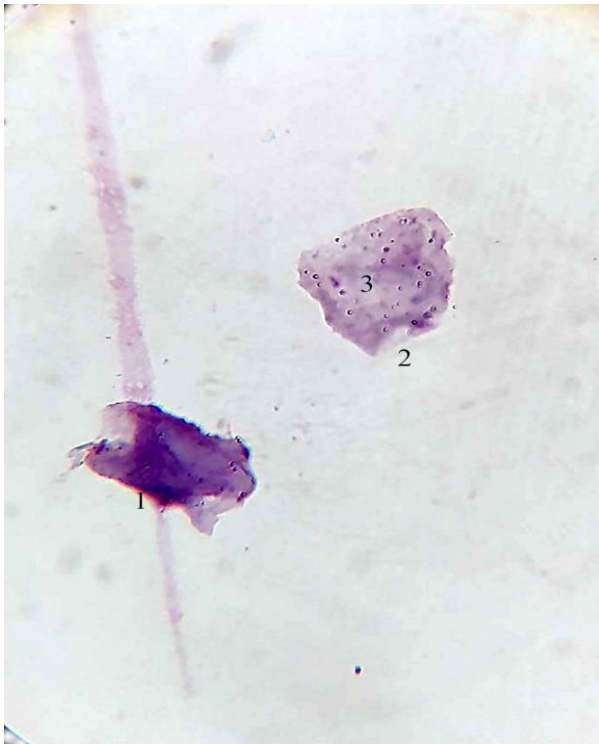


Рис. 5.12а. Клітинний склад цитограми пацієнта з вечірнім хронотипом, який був прооперований у ранковий час на 7 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

- 1- проміжний епітеліоцит;
- 2- контамінація мікроорганізмів;
- 3- поверхневий епітеліоцит.

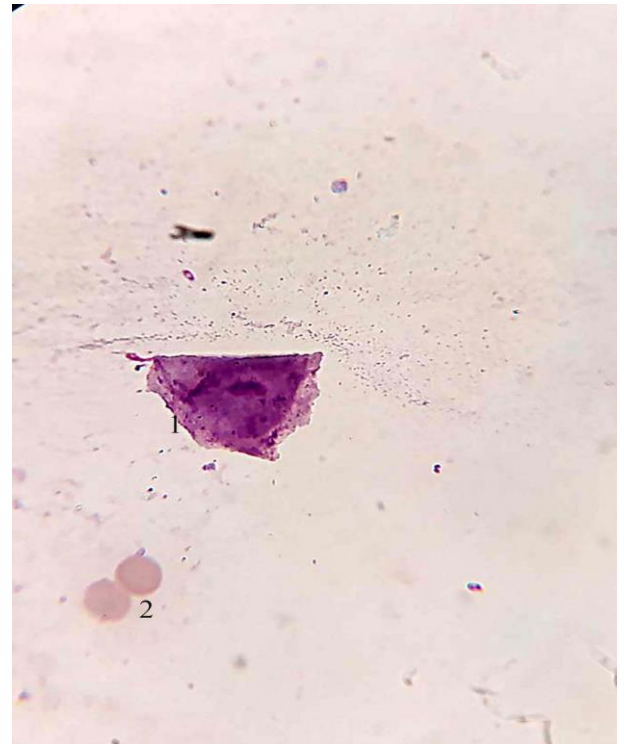


Рис. 5.12б. Клітинний склад цитограми пацієнта з ранковим хронотипом, який прооперований у вечірній час на 7 добу спостереження. Мікрофотографія. Забарвлення: за Романовським-Гімза. Збільшення: x 1000:

- 1- проміжний епітеліоцит;
- 2- еритроцит.

Наукові роботи, опубліковані за результатами розділу:

Личман ВО, Скікевич МГ, Волошина ЛП, Гаврильєв ВМ, Аветіков ДС, Цитологічна характеристика регенеративних процесів у гнійній рані залежно від часу оперативного втручання (ранок – вечір) і хронотипу пацієнтів (ранковий і вечірній хронотипи). Український стоматологічний альманах.2022;1:29-31.

<https://doi.org/10.31718/2409-0255.1.2022.05>

РОЗДІЛ 6

ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КЛАСИЧНОЇ ТА АВТОРСЬКОЇ МЕТОДИК ЛІКУВАННЯ ФЛЕГМОН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

6.1. Динаміка маркерів перекисного окислення ліпідів у різні терміни лікування пацієнтів із поверхневими одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації

Для визначення динаміки біохімічних показників у пацієнтів із поверхневими одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації залежно від проведеного лікування було досліджено такі маркери перекисного окислення ліпідів: уміст малонового діальдегіду в сироватці крові (кінцевого продукту ПОЛ) і активність ферментів супероксиддисмутази й каталази еритроцитів, які характеризують рівень антиоксидантного захисту.

Показник малонового діальдегіду в сироватці крові пацієнтів обох дослідних і контрольної груп під час шпиталізації не мав достовірних розбіжностей. Це зумовлено тим, що на той час пацієнти ще не отримували лікування і мали схожу клінічну симптоматику, що відповідає даним клінічних досліджень (табл. 6.1).

На третю добу спостереження в першій дослідній групі за умов внутрішньовенного введення препарату кріоконсервованої плаценти на тлі стандартного лікування поверхневих одонтогенних флегмон щелепно-лицевої локалізації спостерігали достовірне зниження вмісту МДА в сироватці крові відносно первинних даних для пацієнтів із ранковим хронотипом за умов проведення хірургічного лікування зранку і в пацієнтів вечірнього хронотипу, прооперованих увечері, на 13,8% і 11,7% відповідно.

Таблиця 6.1

**Уміст малонового діальдегіду в сироватці крові пацієнтів із
поверхневими одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації,
мкмоль/л**

| Група спостереження | | | 1 день | 3 день | 5 день | 7 день |
|---------------------|------------|---------------|-----------|----------------|-------------------|----------------|
| 1 група | 1 підгрупа | 1а (n=8) | 4,63±0,14 | 4,07±0,08 * | 3,32±0,10 * | 2,87±0,13 |
| | | 1б (n=7) | 4,48±0,15 | 4,15±0,11 | 3,48±0,15 * | 2,99±0,12 |
| | 2 підгрупа | 2а (n=8) | 4,54±0,16 | 4,18±0,10 | 3,51±0,16 * | 3,05±0,11 |
| | | 2б (n=7) | 4,50±0,12 | 4,03±0,08 * | 3,35±0,12 * | 2,96±0,07 |
| 2 група | 1 підгрупа | 1а (n=8) | 4,52±0,12 | 3,95±0,12 * | 3,23±0,09 * ** | 2,83±0,10 |
| | | 1б (n=7) | 4,50±0,14 | 4,09±0,12 | 3,40±0,11 * | 2,92±0,15 |
| | 2 підгрупа | 2а (n=8) | 4,49±0,12 | 4,14±0,13 | 3,38±0,13 * ** | 2,96±0,08 |
| | | 2б (n=7) | 4,55±0,14 | 3,99±0,08 * | 3,28±0,10 * ** | 2,89±0,09 |
| Контрольна група | 1 підгрупа | 1а (n=8) | 4,58±0,11 | 4,18±0,10 | 3,75±0,11 | 3,01±0,09 * |
| | | 1б (n=7) | 4,53±0,10 | 4,31±0,11 | 3,93±0,14 | 3,04±0,10 * |
| | 2 підгрупа | 2а (n=8) | 4,51±0,12 | 4,33±0,07 | 3,95±0,12 | 3,10±0,10 * |
| | | 2б (вечір) | 4,52±0,11 | 4,23±0,08 | 3,84±0,13 | 3,01±0,11 * |

Примітки:

* $p < 0,05$ відносно попереднього терміну спостереження;

** $p < 0,05$ відносно контролю в той же термін спостереження.

Для пацієнтів 1б і 2а підгруп за умов невідповідності часу проведення оперативного втручання циркадним ритмам (пацієнти ранкового хронотипу, прооперовані ввечері, і вечірнього хронотипу, яким оперативне втручання було проведено зранку), достовірних розбіжностей даного показника не спостерігали.

Аналогічні зміни вмісту МДА в сироватці крові, які характеризували взаємозв'язок відповідності часу проведення оперативних втручань і перев'язок циркадним ритмам пацієнтів, були характерні для другої дослідної групи за поєданого застосування внутрішньовенних ін'єкцій препарату ЕККП і місцевого введення кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь» на тлі проведення стандартного лікування, де досліджуваний показник зазнавав достовірного зниження на 14,4% і 14,0% відповідно для 1а і 2б підгруп.

У групі контролю за умов надання пацієнтам із поверхневими одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації медичної допомоги згідно зі стандартним протоколом на даному етапі дослідження не виявляли тенденції до достовірного зниження вмісту МДА. При порівнянні даних обох дослідних груп із контролем також не спостерігали достовірних розбіжностей даного показника.

Аналізуючи отримані дані, на 5-ту добу лікування пацієнтів із поверхневими флегмонами щелепно-лицевої локалізації в першій дослідній групі встановили достовірне зниження досліджуваного показника: на 22,6%, 19,3%, 19,1% і 20,3% для 1а, 1б, 2а і 2б підгруп відповідно. Зокрема не було встановлено вірогідної різниці вмісту МДА в сироватці крові залежно від відповідності часу проведення хірургічного лікування і перев'язок до хронотипу пацієнтів, а також у порівнянні з контрольною групою.

Для другої дослідної групи за умов поєданого використання внутрішньовенних ін'єкцій препарату кріоконсервованої плаценти й місцевого введення кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь» досліджуваний показник також зазнавав вірогідного зниження відносно попереднього терміну спостереження: на 22,3%, 20,3%, 22,5% і 21,7% для 1а, 1б, 2а і 2б підгруп відповідно. При цьому мало місце достовірне зниження вмісту МДА в сироватці крові відносно групи контролю на аналогічний період спостереження на 16,1% у пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих зранку, на 16,9% і 17,1% у пацієнтів із вечірнім хронотипом, яким оперативне втручання проводили зранку й увечері відповідно.

Уміст малонового діальдегіду на даному етапі спостереження за умов лікування пацієнтів із поверхневими одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації згідно зі стандартними протоколами не зазнавав вірогідних змін відносно попереднього терміну спостереження і відносно хронотипу.

На 7-му добу лікування вміст МДА в сироватці крові вже не зазнавав вірогідного зниження відносно попереднього терміну лікування в обох дослідних групах.

На відміну від дослідних у контрольній групі мало місце вірогідне зниження вмісту малонового діальдегіду: на 24,6%, 29,7%, 27,4% і 27,6% для усіх чотирьох підгруп відповідно. При цьому достовірних змін досліджуваного показника в обох дослідних групах відносно контролю не виявлено. Також на цьому етапі спостереження не встановлено достовірної різниці даного показника залежно від відповідності часу проведення хірургічного лікування флегмон і перев'язок циркадним ритмам пацієнтів усіх трьох груп.

Аналізуючи активність ферменту антиоксидантного захисту супероксиддисмутази в пацієнтів із поверхневими флегмонами щелепно-лицевої локалізації, у перший день спостереження не виявляли його вірогідної різниці для обох дослідних і контрольної груп. Отримані дані корелюють із показниками МДА і даними клінічного обстеження й зумовлюються тим, що дослідження проводили на момент шпиталізації пацієнтів до моменту проведення хірургічного і медикаментозного лікування (табл. 6.2).

На відміну від інших досліджуваних показників на 3-тю добу спостереження не виявляли вірогідної різниці активності супероксиддисмутази в пацієнтів у всіх досліджуваних групах.

Лише на 5-ту добу лікування мало місце достовірне підвищення активності СОД у пацієнтів, яким на тлі стандартного лікування проводили внутрішньовенне введення препарату кріоконсервованої плаценти: у пацієнтів ранкового хронотипу за умов оперативного втручання і перев'язок зранку й увечері – на 15,7% і 15,6% відповідно, а в пацієнтів вечірнього хронотипу за

аналогічного часу виконання оперативних втручань – на 14,9% і 18,3% відповідно.

Таблиця 6.2

Активність супероксиддисмутази в пацієнтів із поверхневими одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації, МО/мгНв

| | | | 1 день | 3 день | 5 день | 7 день |
|------------------|------------|----------|------------|------------|---------------------|------------------------|
| 1 група | 1 підгрупа | 1а (n=8) | 18,13±0,93 | 19,50±0,91 | 23,13±0,61 * | 27,75±0,59 * ** |
| | | 1б (n=7) | 17,57±1,07 | 19,29±0,89 | 22,86±0,55 * | 26,29±0,81 * |
| | 2 підгрупа | 2а (n=8) | 17,75±0,88 | 19,25±0,73 | 22,63±0,68 * | 26,63±0,80 * |
| | | 2б (n=7) | 18,00±0,82 | 19,14±0,74 | 23,43±0,84 * | 27,86±0,51 * ** |
| 2 група | 1 підгрупа | 1а (n=8) | 17,75±0,94 | 19,25±1,03 | 24,88±0,48 * ** | 28,75±0,59 * ** |
| | | 1б (n=7) | 17,86±0,96 | 19,14±0,67 | 22,29±0,57 * *** | 26,14±0,46 * *** |
| | 2 підгрупа | 2а (n=8) | 17,50±1,02 | 19,13±0,67 | 22,75±0,88 * | 26,63±0,65 * |
| | | 2б (n=7) | 18,14±0,88 | 19,43±0,95 | 24,14±0,67 * | 29,14±0,55 * ** *** |
| Контрольна група | 1 підгрупа | 1а (n=8) | 17,86±0,81 | 19,13±0,83 | 22,63±0,65 * | 25,38±0,46 * |
| | | 1б (n=7) | 18,00±0,93 | 19,43±0,9 | 21,71±0,65 | 24,57±0,61 * |
| | 2 підгрупа | 2а (n=8) | 17,50±0,86 | 19,25±1,13 | 21,88±0,77 | 24,86±0,69 * |
| | | 2б (n=7) | 17,86±0,83 | 19,43±1,17 | 22,71±0,81 * | 25,14±0,59 * |

Примітки:

* $p < 0,05$ відносно попереднього терміну спостереження;

** $p < 0,05$ відносно контролю в той же термін спостереження;

*** $p < 0,05$ при порівнянні в межах однієї підгрупи.

Як видно з даних таблиці, у другій дослідній групі за умов поєднання стандартної терапії з комбінацією внутрішньовенних ін'єкцій препарату

кріоконсервованої плаценти й місцевого введення кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь» також виявлено вірогідне зростання активності СОД відносно попереднього терміну дослідження на 22,6%, 14,1%, 15,9% і 19,5% для чотирьох підгруп відповідно. При цьому простежувалася кореляція досліджуваного показника з відповідністю часу проведення хірургічного лікування до циркадного ритму пацієнта, що проявлялося у вигляді достовірного підвищення активності супероксиддисмутази на 11,6% у пацієнтів ранкового хронотипу при виконанні оперативного втручання і перев'язок зранку відносно підгрупи з вечірнім часом виконання цих процедур.

У контрольній групі на даному етапі дослідження встановлено залежність активності СОД від циркадних ритмів пацієнтів, що характеризувалася вірогідним її зростанням лише в підгрупах пацієнтів ранкового хронотипу, прооперованих у ранковий час, і вечірнього хронотипу, яким розтин флегмони було проведено ввечері, на 15,5% і 14,4% відповідно.

В останній термін спостереження в пацієнтів, яким стандартне лікування флегмон доповнювали внутрішньовенними ін'єкціями препарату кріоконсервованої плаценти, виявлено вірогідне підвищення даного показника в усіх чотирьох підгрупах на 16,6%, 13,0%, 15,0% і 15,9% відповідно.

Зокрема спостерігали вірогідне підвищення активності досліджуваного ферменту відносно контролю в той же термін дослідження в пацієнтів ранкового хронотипу, прооперованих у ранковий час, і в пацієнтів вечірнього хронотипу, яким оперативне втручання виконували ввечері, на 9,3% і 10,8% відповідно, що характеризувало залежність активності ферменту супероксиддисмутази від відповідності часу хірургічного лікування з приводу флегмон і перев'язок циркадним ритмам.

На 7-му добу лікування пацієнтів із поверхневими флегмонами щелепно-лицевої локалізації за умов застосування внутрішньовенних ін'єкцій препарату кріоконсервованої плаценти в поєднанні з місцевим введенням кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь» на тлі стандартного протоколу лікування активність СОД зазнавала вірогідного підвищення в усіх

чотирьох підгрупах: на 13,5%, 14,7%, 14,6% і 17,2% для 1а, 1б, 2а і 2б підгруп відповідно. Цей показник був достовірно вищим відносно даних контрольної групи на 13,3% і 15,9% за умов відповідності часу проведення лікування циркадному ритму в пацієнтів ранкового хронотипу, прооперованих зранку, і вечірнього хронотипу, в яких флегмону розтинали ввечері.

Також у даній термін спостереження встановлено вірогідну різницю досліджуваного показника в межах підгруп ранкового й вечірнього хронотипів. Активність супероксиддисмутази в пацієнтів ранкового хронотипу була на 10,0% вищою в прооперованих зранку відносно прооперованих увечері. Для пацієнтів вечірнього хронотипу була характерна протилежна картина: достовірне зниження активності СОД на 8,6% у пацієнтів, прооперованих зранку, відносно прооперованих у вечірній час.

У контрольній групі на даному етапі спостереження виявлено підвищення активності СОД відносно попереднього терміну дослідження в усіх чотирьох підгрупах: на 10,8%, 11,6%, 11,0% і 9,7% відповідно для 1а, 1б, 2а і 2б підгруп. При цьому залежності активності супероксиддисмутази від відповідності часу оперативного втручання циркадному ритму не виявлено.

Одним із маркерів перекисного окислення ліпідів, які вивчалися, була активність ферменту каталази. На час шпиталізації пацієнтів із поверхневими флегмонами щелепно-лицевої локалізації до моменту проведення лікувальних заходів каталазна активність еритроцитів у обох дослідних і контрольній групах не зазнавала вірогідних змін, що корелювало з результатами інших досліджуваних показників і даними клінічних досліджень (табл. 6.3).

На третій день спостереження активність каталази еритроцитів зазнавала різкого спаду в усіх трьох групах. За умов комбінації стандартного лікування із внутрішньовенними ін'єкціями препарату кріоконсервованої плаценти активність каталази достовірно знижувалася: на 52,7%, 56,7%, 56,8% і 52,4% відповідно для чотирьох підгруп.

Таблиця 6.3

Активність каталази еритроцитів у пацієнтів із поверхневими одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації, МО/мгНв

| Група спостереження | | | 1 день | 3 день | 5 день | 7 день |
|---------------------|------------|----------|------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|
| 1 група | 1 підгрупа | 1а (n=8) | 365,1±5,11 | 173,9±3,60 * | 260,9±3,91 * | 348,6±5,47 * |
| | | 1б (n=7) | 362,1±5,14 | 156,9±3,10 * *** | 242,1±3,65 * *** | 338,4±5,63 * |
| | 2 підгрупа | 2а (n=8) | 366,3±5,99 | 158,3±3,57 * | 243,8±3,70 * | 343,8±4,30 * |
| | | 2б (n=7) | 367,1±5,04 | 174,6±2,42 * *** | 262,1±3,85 * *** | 349,1±4,44 * |
| 2 група | 1 підгрупа | 1а (n=8) | 369,6±5,44 | 177,8±3,90 * | 277,3±3,47 * ** ***** | 354,3±4,70 * ** |
| | | 1б (n=7) | 365,9±4,76 | 161,1±2,60 * *** | 253,7±3,91 * *** | 350,4±3,53 * |
| | 2 підгрупа | 2а (n=8) | 363,5±4,05 | 159,5±3,66 * | 252,6±3,34 * ** | 349,1±3,67 * |
| | | 2б (n=7) | 368,1±3,69 | 177,6±2,84 * | 276,6±3,75 * ** ***** | 355,4±4,13 * |
| Контрольна група | 1 підгрупа | 1а (n=8) | 366,9±5,09 | 164,6±3,52 * | 251,8±3,27 * | 335,6±3,44 * ***** |
| | | 1б (n=7) | 367,9±4,93 | 154,6±2,45 * *** | 237,9±2,26 * *** | 334,7±4,09 * ***** |
| | 2 підгрупа | 2а (n=8) | 364,8±3,70 | 156,5±2,64 * | 237,6±3,36 * | 332,3±3,14 * ***** |
| | | 2б (n=7) | 365,9±3,94 | 169,6±2,87 * *** | 253,1±3,05 * *** | 338,4±3,29 * ***** |

Примітки:

* $p < 0,05$ відносно попереднього терміну спостереження;

** $p < 0,05$ відносно контролю в той же термін спостереження;

*** $p < 0,05$ при порівнянні в межах однієї підгрупи;

**** $p < 0,05$ відносно 1-ї дослідної групи;

***** $p < 0,05$ відносно первинних даних.

Зокрема встановлено залежність каталазної активності від відповідності часу оперативного втручання і перев'язок циркадним ритмам пацієнтів. Так, у пацієнтів ранкового хронотипу, яким хірургічне лікування проводили в ранковий

час, рівень цього показника був достовірно вищим на 10,8% відносно пацієнтів, прооперованих у вечірній час.

Аналогічні зміни каталазної активності еритроцитів спостерігали в пацієнтів вечірнього хронотипу – достовірне підвищення її активності на 10,3% за умов відповідності часу оперативного втручання циркадному ритму пацієнта. На цей час спостереження не встановлено вірогідної різниці досліджуваного показника відносно даних контрольної групи.

У пацієнтів із поверхневими одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації, яким на тлі стандартного протоколу лікування застосували внутрішньовенні ін'єкції препарату кріоконсервованої плаценти в поєднанні з місцевим уведенням кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь», активність каталази еритроцитів зазнавала аналогічних змін. Установлено достовірне зниження досліджуваного показника: на 51,9%, 56,0%, 56,1% і 51,6% відносно попереднього терміну спостереження для 1а, 1б, 2а і 2б підгруп відповідно.

Відповідно до результатів дослідження мала місце залежність відповідності часу проведеного хірургічного лікування і перев'язок пацієнтів їхнім циркадним ритмам. Для пацієнтів ранкового хронотипу за умов відповідності часу оперативного втручання циркадним ритмам пацієнтів активність каталази була достовірно вища на 10,4% відносно пацієнтів, прооперованих у вечірній час. Достовірної різниці досліджуваного показника відносно результатів контрольної групи в цей термін спостереження не виявляли.

У пацієнтів, яким проводили стандартне лікування поверхневих флегмон щелепно-лицевої локалізації (контрольна група), активність каталази також зазнавала вірогідного зниження відносно першої доби дослідження в усіх чотирьох підгрупах: на 55,1%, 58,0%, 57,1% і 53,6% відповідно.

У цій групі також виявлено залежність каталазної активності від відповідності часу проведеного лікування циркадним ритмам пацієнта. У пацієнтів ранкового хронотипу, яким оперативне втручання проводили зранку, активність каталази була вірогідно вищою на 6,5% відносно підгрупи пацієнтів,

прооперованих у вечірній час. Аналогічні зміни досліджуваного показника на даному етапі лікування встановлено в тому числі й у пацієнтів вечірнього хронотипу, що проявлялося достовірним підвищенням активності каталази еритроцитів на 8,4% за умов відповідності часу проведення операції розтину поверхневої флегмони щелепно-лицевої локалізації циркадному ритму (проведення оперативного втручання і перев'язок у вечірній час).

На 5-ту добу після оперативного втручання з приводу поверхневих флегмон щелепно-лицевої локалізації тенденція до підвищення активності каталази еритроцитів мала місце в обох дослідних і контрольній групах.

У пацієнтів першої дослідної групи виявлено підвищення каталазної активності в усіх чотирьох підгрупах відносно попереднього терміну дослідження на 50,0%, 54,3%, 54,0% і 50,1% відповідно.

Активність каталази зазнавала достовірних змін залежно від часу оперативного втручання. У пацієнтів ранкового хронотипу, яким оперативне втручання і перев'язки проводили в ранковий час, активність каталази еритроцитів була на 7,8% вищою, ніж у пацієнтів, прооперованих у вечірній час. Для пацієнтів вечірнього хронотипу також характерною була залежність активності каталази від відповідності часу оперативного втручання циркадним ритмам: активність цього показника була достовірно вищою на 7,5% за умов розтину флегмони і проведення перев'язок у вечірній час.

У пацієнтів другої дослідної групи на 5-ту добу спостереження виявляли достовірне підвищення активності каталази еритроцитів відносно попереднього терміну дослідження в усіх підгрупах: на 56,0%, 57,5%, 58,4% і 55,7% відповідно. За умов застосування внутрішньовенних ін'єкцій препарату кріоконсервованої плаценти в поєднанні з місцевим введенням кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь» на тлі стандартного лікування в пацієнтів ранкового і вечірнього хронотипів за умов відповідності часу оперативного втручання циркадному ритму пацієнтів спостерігали достовірне підвищення активності каталази на 9,3% і 9,5% відповідно.

Також встановлено вірогідне підвищення досліджуваного показника відносно аналогічного терміну спостереження в контрольній групі: на 10,3% – у пацієнтів ранкового хронотипу, прооперованих у ранковий час, а також на 6,3% і 9,3% – у пацієнтів вечірнього хронотипу, яким розтин флегмони щелепно-лицевої локалізації було проведено зранку й увечері відповідно.

У пацієнтів із поверхневими флегмонами щелепно-лицевої локалізації, яким проводили стандартне лікування (контрольна група), на 5-ту добу після оперативного втручання виявляли достовірне підвищення активності каталази еритроцитів: на 53,0%, 53,9%, 51,8% і 49,2% відповідно для 1а, 1б, 2а і 2б підгруп.

Мала місце залежність активності досліджуваного ферменту від відповідності циркадного ритму часу оперативного втручання. У пацієнтів ранкового хронотипу, прооперованих зранку, активність каталази еритроцитів була вищою на 6,2%, а серед пацієнтів вечірнього хронотипу виявляли підвищення цього показника на 6,5% в осіб, яким оперативне втручання було проведено ввечері, відносно підгрупи, де хірургічне лікування виконували в ранковий час.

На 7-му добу спостереження активність каталази еритроцитів продовжувала підвищуватися й наближатися до первинних даних у всіх трьох групах.

Через тиждень після операції розтину флегмони в пацієнтів, в яких стандартне лікування супроводжувалося проведенням внутрішньовенних ін'єкцій препарату кріоконсервованої плаценти, каталазна активність еритроцитів підвищувалася відносно попереднього терміну дослідження на 33,6%, 39,8%, 31,2% і 33,2% відповідно для 1а, 1б, 2а і 2б підгруп і не мала достовірної різниці при порівнянні з первинними даними. Залежності активності каталази від циркадного ритму в цей термін спостереження не виявляли, також не встановлено достовірної різниці досліджуваного показника відносно даних контрольної групи в аналогічний термін спостереження.

За умов застосування внутрішньовенних ін'єкцій препарату кріоконсервованої плаценти в поєднанні з місцевим введенням

кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь» на тлі стандартної терапії поверхневих флегмон щелепно-лицевої локалізації також виявляли підвищення активності каталази еритроцитів відносно 5-ї доби дослідження для всіх чотирьох підгруп: на 27,8%, 38,1%, 26,2% і 28,5% відповідно. Цей показник у всіх досліджуваних підгрупах не мав вірогідної різниці при порівнянні з первинним рівнем активності ферменту.

Нами не встановлено впливу відповідності часу проведення оперативних втручань циркадним ритмам на цьому етапі спостереження. Лише в пацієнтів ранкового хронотипу, яким оперативне втручання було проведено зранку, мало місце вірогідне підвищення активності каталази еритроцитів на 5,6% відносно аналогічної підгрупи в контролі.

У контрольній групі аналогічно двом дослідним групам простежувалася тенденція до підвищення каталазної активності в усіх підгрупах: на 33,3%, 40,7%, 39,9% і 33,7% відповідно для 1а, 1б, 2а і 2б підгруп. У цей термін після розтину флегмони не було залежності активності досліджуваного ферменту від відповідності часу оперативного втручання циркадним ритмам пацієнта. Але при цьому в контрольній групі на 7-му добу після хірургічного лікування активність каталази все ще була нижчою від первинного рівня: на 8,5%, 9,0%, 8,9% і 7,5% відповідно для чотирьох підгруп.

За результати аналізу отриманих даних можна стверджувати, що найбільш суттєвих змін маркери перекисного окислення ліпідів у пацієнтів із поверхневими флегмонами щелепно-лицевої локалізації зазнавали в обох дослідних групах за використання на тлі лікування згідно зі стандартними протоколами внутрішньовенних ін'єкцій препарату кріоконсервованої плаценти без і в комбінації з місцевим уведенням кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь» на відміну від контрольної групи. Достовірні зміни досліджуваних показників у контролі виявлено лише в більш пізні терміни лікування пацієнтів із цими захворюваннями.

Також треба підкреслити залежність маркерів перекисного окислення ліпідів від відповідності часу розтину поверхневих флегмон щелепно-лищевої локалізації циркадним ритмам пацієнтів, що виразніше спостерігали в обох дослідних групах. Установлено, що активність ферментів супероксиддисмутази і каталази еритроцитів характеризувалася більш значними змінами, аніж уміст малонового діальдегіду в сироватці крові.

6.2. Динаміка вмісту С-реактивного білка в сироватці крові пацієнтів із поверхневими флегмонами щелепно-лищевої локалізації в різні терміни лікування

С-реактивний білок є інформативним показником гострої фази запалення, рівень якого на етапі шпиталізації пацієнтів із одонтогенними поверхневими флегмонами щелепно-лищевої локалізації був значно підвищений (норма < 5 мг/л) і не мав вірогідних розбіжностей в обох дослідних і контрольній групах, що відповідало результатам досліджень маркерів перекисного окислення ліпідів і даним клінічних досліджень (табл. 6.4).

На третій день дослідження в пацієнтів першої дослідної групи за умов використання внутрішньовенних ін'єкцій кріоконсервованої плаценти в комплексному лікуванні поверхневих одонтогенних флегмон щелепно-лищевої ділянки спостерігали достовірне зниження вмісту досліджуваного показника в сироватці крові відносно попереднього терміну спостереження: на 18,4%, 13,6%, 16,3% і 19,0% для 1а, 1б, 2а і 2б підгруп відповідно.

Для пацієнтів другої дослідної групи, яким проводили внутрішньовенне введення препарату кріоконсервованої плаценти в комбінації з місцевим застосуванням кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь» на основі стандартного протоколу лікування, виявляли аналогічну картину: достовірне зниження вмісту С-реактивного білка в сироватці крові відносно попереднього терміну спостереження на 20,3%, 15,9%, 14,1% і 19,6% для чотирьох підгруп.

Таблиця 6.4

Уміст С-реактивного білка в сироватці крові пацієнтів із поверхневими одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації, мг/л

| Групи спостереження | | | 1 день | 3 день | 5 день | 7 день |
|---------------------|------------|----------|------------|-----------------|-------------------------|-----------------------|
| 1 група | 1 підгрупа | 1а (n=8) | 128,1±3,96 | 104,5±3,75 * | 56,8±2,07 * ** | 38,0±1,20 * ** |
| | | 1б (n=7) | 127,6±4,08 | 110,3±2,87 * | 68,4±2,17 * *** | 45,3±1,36 * **** |
| | 2 підгрупа | 2а (n=8) | 132,1±3,72 | 110,6±3,55 * | 61,5±3,07 * | 45,1±2,26 * |
| | | 2б (n=7) | 129,7±4,01 | 105,0±5,17 * | 57,6±2,77 * | 41,1±2,08 * |
| 2 група | 1 підгрупа | 1а (n=8) | 128,4±4,26 | 102,3±3,28 * | 48,9±1,30 * ** ***** | 36,1±1,65 * ** |
| | | 1б (n=7) | 129,6±4,05 | 109,1±3,86 * | 58,4±2,33 * ** *** | 43,6±1,54 * **** |
| | 2 підгрупа | 2а (n=8) | 127,8±3,74 | 109,8±2,96 * | 58,9±2,16 * | 44,3±1,73 * |
| | | 2б (n=7) | 130,4±4,16 | 104,9±3,97 * | 51,6±2,78 * ** | 36,7±1,48 * ** *** |
| Контрольна група | 1 підгрупа | 1а (n=8) | 131,1±3,32 | 110,5±3,14 * | 66,3±2,01 * | 45,9±2,07 * |
| | | 1б (n=7) | 128,9±3,35 | 111,1±3,49 * | 70,1±3,00 * | 50,3±2,88 * |
| | 2 підгрупа | 2а (n=8) | 133,0±3,25 | 113,3±3,83 * | 69,0±4,14 * | 48,6±2,58 * |
| | | 2б (n=7) | 130,7±2,44 | 109,9±3,90 * | 66,4±2,66 * | 45,1±1,72 * |

Примітки:

* $p < 0,05$ відносно попереднього терміну спостереження;

** $p < 0,05$ відносно контролю в той же термін спостереження;

*** $p < 0,05$ при порівнянні в межах однієї підгрупи;

**** $p < 0,05$ відносно 1-ї дослідної групи.

У групі контролю за умов лікування згідно зі стандартними протоколами також мало місце достовірне зниження досліджуваного показника в 1а, 1б, 2а і 2б підгрупах відносно первинних даних: на 15,7%, 13,9%, 16,0% і 15,9% відповідно.

Порівнюючи дані двох дослідних і контрольної груп, не виявляли достовірних розбіжностей вмісту С-реактивного білка в сироватці крові на даному етапі спостереження. Також не встановлено залежності цього показника від відповідності часу проведення оперативного лікування флегмон щелепно-лицевої локалізації та перев'язок циркадним ритмам пацієнтів у всіх групах спостереження.

На 5-й день лікування пацієнтів першої дослідної групи виявляли достовірне зниження вмісту С-реактивного білка в сироватці крові відносно попереднього терміну дослідження для 1а, 1б, 2а і 2б підгруп на 45,6%, 38,0%, 44,4% і 45,1% відповідно.

Установлено залежність цього показника від відповідності циркадного ритму часу оперативного втручання, що проявлялося вірогідним зниженням вмісту С-реактивного білка на 17,0% у пацієнтів ранкового хронотипу, прооперованих зранку, відносно тих, яким оперативне втручання проводили ввечері. Також мало місце зниження цього показника в пацієнтів ранкового хронотипу, яким розтин флегмони і перев'язки проводили в ранковий час, відносно контролю на 14,3%.

Аналізуючи результати біохімічних досліджень пацієнтів, яким було проведено внутрішньовенне введення препарату кріоконсервованої плаценти в поєднанні з місцевим уведенням кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь» на тлі стандартного протоколу лікування поверхневих одонтогенних флегмон щелепно-лицевої ділянки, установили достовірне зниження вмісту С-реактивного білка в сироватці крові відносно попереднього терміну спостереження на 52,2%, 46,5%, 46,4% і 50,8% для всіх чотирьох підгруп відповідно.

У випадку відповідності циркадного ритму часу проведення хірургічного лікування і перев'язок виявлено достовірне зниження досліджуваного показника відносно аналогічної підгрупи в контролі: у пацієнтів ранкового хронотипу, прооперованих зранку, – на 26,2%, у пацієнтів вечірнього хронотипу, яким оперативне втручання було проведено у вечірній час, – на 22,3% відповідно.

У пацієнтів ранкового хронотипу на даному етапі лікування виявляли достовірне зниження досліджуваного показника на 16,3% при проведенні розтину флегмони і перев'язок зранку відносно вечірнього часу виконання цих процедур. Також встановлено достовірне зниження вмісту С-реактивного білка за умов відповідності часу проведення оперативного втручання циркадному ритму в пацієнтів ранкового хронотипу відносно аналогічної підгрупи першої дослідної групи на 13,9%.

У пацієнтів, яким лікування флегмон проводили згідно зі стандартними протоколами (контрольна група), на 5-ту добу спостереження виявляли вірогідне зниження вмісту С-реактивного білка сироватки крові відносно попереднього терміну дослідження: на 40,0%, 36,9%, 39,1% і 60,4% для 1а, 1б, 2а і 2б підгруп відповідно. У цій групі не встановлено достовірної різниці залежно від відповідності часу проведення оперативних втручань і перев'язок циркадним ритмам пацієнтів.

На 7-му добу в першій дослідній групі мало місце зниження вмісту С-реактивного білка в сироватці крові відносно попереднього терміну дослідження: на 33,1%, 33,8%, 26,7% і 28,6% для всіх чотирьох підгруп відповідно. Також було встановлено достовірне зниження вмісту досліджуваного показника в пацієнтів ранкового хронотипу, яким оперативне втручання проводили зранку, відносно аналогічної підгрупи в контролі на 17,2%.

Також у пацієнтів ранкового хронотипу виявлено залежність часу проведення лікувальних заходів від циркадного ритму: зниження вмісту С-реактивного білка в пацієнтів, прооперованих зранку, на 16,1% відносно тих, кому оперативне втручання і перев'язки проводили у вечірній час. У пацієнтів вечірнього хронотипу на цьому етапі дослідження не виявляли подібних змін.

У цей термін лікування в пацієнтів другої дослідної групи, яким було проведено внутрішньовенне введення препарату кріоконсервованої плаценти в комбінації з місцевим уведенням кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь» на тлі стандартного протоколу лікування поверхневих одонтогенних флегмон щелепно-лицевої ділянки, продовжували спостерігати

тенденцію до достовірного зниження вмісту С-реактивного білка сироватки крові: на 26,2%, 25,3%, 24,8% і 28,9% для чотирьох підгруп відповідно.

Аналізуючи отримані дані, було встановлено залежність умісту досліджуваного показника від відповідності часу проведеного лікування циркадним ритмам пацієнтів. У пацієнтів ранкового хронотипу, прооперованих зранку, і вечірнього хронотипу, яким оперативне лікування і перев'язки виконували у вечірній час, виявляли достовірне зниження вмісту С-реактивного білка в сироватці крові відносно аналогічних підгруп контролю на 21,3% і 18,6% відповідно. Також у цей термін спостереження було встановлено залежність даного показника від часу проведення хірургічного лікування і перев'язок відносно циркадних ритмів пацієнтів. Установлено достовірне зниження вмісту С-реактивного білка за умов відповідності часу проведення оперативного втручання циркадним ритмам пацієнта на 17,2% для ранкового і вечірнього хронотипів.

У контрольній групі встановлено достовірне зниження вмісту С-реактивного білка в сироватці крові відносно попереднього терміну спостереження для всіх чотирьох підгруп відповідно на 30,8%, 28,2%, 29,6% і 32,1%. Залежності рівня досліджуваного показника від відповідності часу проведення оперативного втручання циркадним ритмам пацієнта не встановлено.

Отже, аналізуючи результати проведених досліджень, у всіх групах спостереження встановили значне зростання вмісту С-реактивного білка сироватки крові на час шпиталізації пацієнтів із поверхневими одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації до моменту проведення хірургічного і медикаментозного лікування. В усіх групах протягом проведеної терапії мала місце тенденція до зниження рівня даного показника. Найбільш виразні зміни спостерігали в 1-й і 2-й дослідних групах за умов внутрішньовенного введення препарату кріоконсервованої плаценти і його комбінації з місцевим уведенням кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь» на основі стандартних протоколів лікування цих захворювань.

Слід підкреслити наявність залежності динаміки показників С-реактивного білка сироватки крові від відповідності часу проведення оперативного втручання і перев'язок циркадним ритмам пацієнтів у дослідних групах, яка була характерна в більш пізні терміни лікування пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації та не виявлялася на ранніх термінах лікування, при цьому аналогічних змін не встановлено при аналізі даних контрольної групи пацієнтів.

Наукові праці, опубліковані за результатами розділу:

Lokes KP, Lychman VO, Steblovsky DV, Bondarenko VV, Avetikov DS. Dynamics of changes of C-reactive protein in the serum content in patients with phlegmons of the jaws and facial localization at different terms of the drug. Світ медицини та біології. 2021;3 (77):97-101.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

У зв'язку з пандемією, економічним спадом у нашій країні та несвоєчасним лікуванням захворювань зубів і тканин пародонту проблема консервативного лікування хворих із флегмонами щелепно-лищевої локалізації набуває гострої актуальності в колі медико-соціальних проблем. Натепер пошук нових методик консервативного лікування зводиться до біоінертних і біогенних препаратів із мінімізацією їхньої побічної дії.

Серед препаратів, які активно застосовуються в комплексному лікуванні запальних процесів м'яких тканин, привертає увагу кріоекстракт плаценти, ефективність якого успішно доведено в загальній хірургії та гінекології.

Аналізуючи дані літератури щодо експериментальних досліджень на тваринах, можна дійти висновку, що в регенерації будь-якої гнійної та чистої операційної рани істотну роль відіграє хронотип пацієнта [136; 141]. Але, аналізуючи дані щодо показників експресії генів, які відповідають за циркадний ритм, слід зазначити, що хронотип людини не завжди збігається з експресією його «ранкового» або «вечірнього» хронотипів.

Тому на першому етапі дослідження нами встановлено рівень експресії матричної РНК основних генів периферичних молекулярних годинників у клітинах букального епітелію в пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами. На нашу думку, основні гени, що належать до позитивної ланки регуляції, – це гени *Clock* і *Bmall*, а негативної ланки – *Per1* і *Cry1*, що не суперечить даним літератури [137; 138].

Нами підтверджено думки авторів, що цим генам упродовж доби властива циклічна експресія [144; 146], тому ми проаналізували рівень експресії матричної РНК у пацієнтів о 8.00 годині ранку і о 20.00 годині ввечері.

Привертає увагу той факт, що рівень експресії мРНК *Clock*, попри те, що належить до позитивної ланки регуляції, у 87,5% випадків вищий за аналогічні вечірні показники, а експресія мРНК гена *Bmall* спостерігається у 18,8%

випадків, що свідчить про недостатню вивченість цього питання і необхідність продовження наукових досліджень у цьому напрямі. Щодо генів негативної ланки регуляції треба зазначити, що вечірня експресія гена *Per1* переважає над ранковою на 37,5% , а не змінюється лише на 6,3%. Аналогічні дані отримано щодо гена *Cry1*, але на відміну від попереднього вечірня експресія переважала над ранковою лише у 18,8% випадків, що, на нашу думку, свідчить про необхідність урахування експресії мРНК при виборі часу оперативного втручання і вірогідно розподілу часу консервативного лікування в межах однієї доби.

Нами проведено порівняння рівнів експресії мРНК периферичних молекулярних годинників усіх досліджуваних генів і отримано дані, які дещо відрізняються від даних літератури [152; 157], а саме: рівень експресії гена *Clock* уранці у 2,94 раза нижчий із вірогідно нижчим показником медіани в порівнянні з вечірньою експресією на відміну від гена *Bmal1*, значні коливання якого зафіксовано нами і вранці, і ввечері.

Аналізуючи експресію мРНК генів *Per1* і *Cry1*, слід звернути увагу, що найбільшу різницю в рівні експресії мРНК встановлено в гена *Cry1*, вона спостерігається у 2,49 раза частіше вранці в порівнянні з вечірніми показниками; у гена *Cry1* така різниця складає 1,23.

Тому, на нашу думку, складаючи алгоритм хірургічного і консервативного лікування пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації, потрібно враховувати достовірне збільшення мРНК генів *Clock* і *Cry1*, що далі було доведено і цитологічними, і клінічними дослідженнями.

Аналізуючи результати проведених досліджень, слід зауважити, що в пацієнтів із ранковим хронотипом спостерігається достовірне підвищення рівнів ранкової експресії мРНК генів *Per1* і *Cry1*, а серед генів позитивної ланки регуляції – достовірне підвищення вечірньої експресії гена *Bmal1*. Також слід враховувати, що в пацієнтів із вечірнім хронотипом достовірно підвищується рівень гена *Per1* увечері, що, імовірно, може бути одним з етіологічних аспектів розвитку десинхронозу в пацієнтів із вечірнім хронотипом. Саме цей факт

необхідно враховувати під час складання протоколу надання невідкладної медичної допомоги такій категорії пацієнтів.

Для клінічної оцінки стану післяопераційної рани нами використано стандартизаційну таблицю, яка складалася з параметрів оцінки змін загального стану (П-1), оцінки динаміки локальних змін (П-2), оцінки динаміки місцевих змін (П-3).

Проводячи детальний аналіз динаміки показника П-1.1 у першій клінічній групі, ми зробили висновок, що він набуває максимального значення на першу добу після оперативного втручання, це є реакцією травматичного впливу на фоні запалення. Слід зазначити, що в проміжку між 3-ю і 5-ю добою нами зафіксовано його суттєве зниження в середньому на $1,78 \pm 0,24$ бала з більшою динамікою в пацієнтів із вечірнім хронотипом, прооперованих зранку, і з найкращою динамікою в пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих у першій половині доби. Більш рівномірно знижується показник П-1.2 від 3-ї до 5-ї доби з нормалізацією його на 7-му добу. На відміну від цього показника показник П-1.3 суттєво знижується на 3-тю добу в 28,0% випадків, на 5-ту – у 72,0% випадків і також нормалізується на 7-му добу. З усіх показників динаміки загального стану максимального значення на першу добу набуває показник П-1.4, що безумовно пов'язано з порушенням функції на фоні гнійного запального процесу, але потрібно вказати на його суттєве зниження в середньому на $0,31 \pm 0,09$ на 5-ту добу післяопераційного періоду і повну нормалізацію показника на 7-му добу в 37,7% випадків. Динаміка показника П-1.5 корелює з попереднім, але нормалізація на 7-му добу відбувається в більшій кількості випадків (82,9%).

Отже, динаміка показників загального стану в першій групі свідчить про позитивний загальний вплив внутрішньовенних ін'єкцій кріоконсервованої плаценти, особливо це стосується показників П-1.3 і П-1.4, що свідчить про необхідність подальших досліджень впливу кріоконсервованої плаценти на механізм послаблення болю різної етіології [50].

У 2-й групі пацієнтів на фоні внутрішньовенних ін'єкцій кріоконсервованої плаценти в поєднанні з її місцевим уведенням у рану в складі

мазі «Левомеколь» простежується аналогічна картина з деяким зниженням середнього бала показників на 5-ту і 7-му добу, що характеризують більш загальний вплив препарату, ніж місцевий. Так, показник П-1.1, за аналогією з цим показником у першій групі, набуває максимального значення на 1-шу добу, але вже на 5-ту добу нами зафіксовано його мінімальне цифрове значення в середньому на $1,56 \pm 0,21$ бала в порівнянні з попереднім терміном дослідження. Слід зазначити, що в 75,6% випадків цей факт зафіксовано в пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих у першій половині доби. Аналогічно попередній групі зафіксовано поступове й рівномірне зниження показника П-1.2 із повною нормалізацією на 7-ту добу в 92,7% випадків у пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих у першій половині доби, і в 91,7% пацієнтів із вечірнім хронотипом, прооперованих у другій половині доби. Цифрове зменшення показника П-1.3 у другій групі пацієнтів, на відміну від попередньої, уже на 3-ю добу спостерігається в 67,8% випадків, а на 5-ту – у 83,7% випадків, при цьому залежності від хронотипу й циркадного ритму нами не встановлено. Аналізуючи динаміку показників П-1.4 і П-1.5, простежуємо аналогічне лінійне зменшення їхніх цифрових значень.

Аналізуючи зміну цифрових даних усіх чотирьох показників, що надають оцінку динаміки змін загального стану, слід зазначити, що додаткове локальне введення препарату кріоконсервованої плаценти впливає на динаміку послаблення болю і швидшу нормалізацію функції жування на фоні суттєвого покращення загального стану пацієнта.

Проводячи детальний аналіз змін цих показників у пацієнтів 3-ї клінічної групи, яким надано медичну допомогу згідно зі стандартним протоколом лікування, слід зазначити, що на 1-шу добу післяопераційного періоду всі цифрові дані показників були в межах даних аналогічних показників 1-ї та 2-ї клінічних груп. Але нами зафіксовано зростання показника П-1.3 у підгрупі 3.2, який зріс у середньому на $0,05 \pm 0,03$ відносно 1-ї та 2-ї груп пацієнтів із дещо меншим зростанням показника П-1.5, особливо в підгрупі 3.2. У проміжку між 3-ю і 5-ю добами нами зафіксовано поступове зниження всіх показників

аналогічно з даними в попередніх двох групах. Але слід звернути увагу на показник П-1.3, особливо в підгрупі пацієнтів із ранковим хронотипом. Привертає увагу той факт, що на 5-ту добу абсолютна різниця між усіма показниками в групі контролю достовірно збільшена в порівнянні з аналогічними показниками в 1-й та особливо в 2-й клінічній групі. Це дає нам можливість констатувати факт кращої клінічної динаміки показників загального стану пацієнтів в 1-й та особливо в 2-й клінічній групі, що обґрунтовує можливість застосування кріоконсервованої плаценти в комплексному лікуванні пацієнтів із флегмонами щелепно-лищевої локалізації.

Проводячи аналіз динаміки показників локальних змін у 1-й клінічній групі, слід зауважити, що показник П-2.1 на першу добу післяопераційного періоду досягає максимальних значень і поступово знижується протягом усіх наступних днів спостережень на кшталт показника, що описував динаміку загального стану, але найбільшу різницю в його зниженні зафіксовано на 5-ту добу в середньому на $0,23 \pm 0,09$ бала в пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих у першій половині доби, у 56,9% випадків.

Слід зауважити, що показник П-2.2 найбільше знижується вже на 3-тю добу в 42,6% випадків, а в усіх інших пацієнтів досягає оптимальних значень, що пов'язано з неможливістю чи небажанням пацієнтів проводити механотерапію. Аналогічну динаміку з показником П-2.1 демонструє показник П-2.3, а показник П-2.4 має чітке поступове лінійне зниження і нормалізується на 7-му добу у 89,6% пацієнтів із ранковим хронотипом, а в пацієнтів із вечірнім хронотипом – у 88,2% випадків.

У цілому аналізуючи зміни всіх чотирьох показників локальних змін у першій групі, слід підкреслити позитивну динаміку показника П-2.1, який імовірно пов'язаний із впливом кріоконсервованої плаценти на зменшення колатерального набряку.

Згідно з даними, отриманими в 2-й клінічній групі, слід указати на вищу амплітуду зниження показника П-2.1, особливо в підгрупі 2а, на відміну від підгруп 1а і 2б, особливо в пацієнтів із вечірнім хронотипом, прооперованих у

другій половині доби. Підкреслимо його різке зниження на 5-ту добу післяопераційного періоду, особливо у хворих, прооперованих у другій половині доби. Аналогічно зафіксовано варіації в динаміці показника П-2.2, максимальне зниження якого зафіксовано на 5-ту добу, на відміну від пацієнтів першої групи, у середньому на $1,16 \pm 0,27$ відносно 1-ї та $1,52 \pm 0,17$ відносно 3-ї доби післяопераційного періоду. Схожу динаміку демонструє показник П-2.3, який, на відміну від пацієнтів першої групи, де аналогічні зміни відбуваються на 7-му добу, на 5-ту вірогідно знижується на $0,89 \pm 0,11$ і на $0,47 \pm 0,06$ відносно 3-ї доби після операційного втручання. Характерно, що в пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих у першій половині доби, цей факт зафіксовано в 91,5% випадків, а з вечірнім хронотипом, прооперованих у другій половині доби, – у 87,6% випадків. Зацікавлює факт різкого зниження показника П-2.4 на сьому добу: на відміну від показників першої групи він знижується в середньому на $1,69 \pm 0,21$ бала.

Аналізуючи в цілому динаміку показників локальних змін у 2-й клінічній групі, ми отримали найкращу динаміку зниження всіх чотирьох цифрових компонентів із найкращою динамікою П-2.1 і П-2.3, що свідчить про доцільність місцевого введення в рану кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь».

Особливої уваги заслуговує оцінка динаміки показників клінічних змін у гнійній рані при внутрішньогруповому порівнянні. Так, у пацієнтів 1-ї клінічної групи показник П-3.1 має чітку тенденцію до динамічного лінійного зниження протягом усіх діб спостереження, але зацікавлює його різке зниження на 3-тю (6,2% випадків) і на 5-ту добу (76,2% випадків), особливо в пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих у першій половині доби. Показник П-3.2 також поступово знижується і на 7-му добу досягає $0,41 \pm 0,19$ бала в пацієнтів із ранковим хронотипом і $0,42 \pm 0,21$ – із вечірнім. У показника П-3.3 цікавить його максимальна мінімізація на 5-ту добу відносно 3-ї у 81,2% пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих зранку, і в 79,4% пацієнтів вечірнього хронотипу, прооперованих у другій половині доби.

На відміну від попередньої групи у 2-й клінічній групі спостерігається мінімальне, але достовірне зниження всіх трьох показників у середньому на $0,05 \pm 0,02$, $0,06 \pm 0,02$ і $0,02 \pm 0,01$ відповідно до показників у 1-й групі, що вочевидь пов'язано з додатковим місцевим уведенням кріоконсервованої плаценти. Також слід зауважити, що різниця в балах між 1-ю і 7-ю добами становила в середньому $1,12 \pm 0,09$ у всіх трьох показників, що також свідчить на користь комбінованого застосування препарату плаценти здебільшого (92,5% таких змін спостерігали в пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих у першій половині доби).

Нами створено цитологічну доказову базу залежності фаз регенерації гнійної рани від хронотипу людини і досліджено експресію генів, які відповідають за циркадний ритм.

Використовуючи метод «поверхневої біопсії рани» з метою отримання елементів ексудату і зернисто-фібринового шару й новоутворених клітин, нами проведено детальний аналіз цитогам, що характеризують якісні показники регенеративного процесу в гнійній рані.

Нами підтверджено дані літератури щодо експериментальних досліджень на тваринах: у пацієнтів із ранковим хронотипом у першу добу після операційного періоду візуалізуються ехіноцити (82,0% випадків), пойкилоцити (10,0%) і дакріоцити (8,0% випадків) [178;200]. Слід зазначити, що на цитограмі визначено і мікро-, і макроцити у співвідношенні 45,2% і 54,8% відповідно з візуалізацією оптично неоднорідної цитоплазми з поодинокими нейтрофільними гранулоцитами і лейкоцитами.

Заслуговує на увагу той факт, що в пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих ургентно у вечірній час, на відміну від даних літератури спостерігається більша кількість еритроцитів, а у 24% випадків вони визначаються певними скупченнями в усьому полі зору з поодинокими нейтрофільними гранулоцитами без візуалізації лімфоцитів [165;172].

Слід зауважити, що така цитологічна картина у 87,0% випадків збігалася з цитограмами пацієнтів із вечірнім хронотипом, прооперованих ургентно ввечері,

але з меншою кількістю еритроцитів зміненої та незміненої форм. Зацікавлює той факт, що в пацієнтів із вечірнім хронотипом, яких за певними показаннями прооперовано в ранковий час, спостерігається більша кількість еритроцитів із наявністю нейтрофільних гранулоцитів і мінімізацією кількості моноцитів і лімфоцитів.

На відміну від літературних даних, що характеризують цитограми експериментальних тварин, у першу добу в пацієнтів із ранковим хронотипом у полі зору трапляються епітеліоцити з ущільненою цитоплазмою і зморщеним ядром, розподілені між еритроцитами [159]. Аналізуючи цитограму пацієнтів із вечірнім хронотипом, слід зауважити переважання епітеліоцитів із країв рани з наявністю і поверхневих, і проміжних клітин із вкрапленнями рогових лусочок.

Найбільш вагомі зміни, за нашими даними, виявлено на третю добу спостереження. Нами підтверджено дані літератури щодо наявності в цитограмах пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих у першій половині доби, великої кількості поліморфноядерних лейкоцитів [16; 19]. У 87,5% випадків вони представлені фрагментами ядер із зернистим розтином без характерних ознак детриту, але структуровані з чіткими контурами. У межах цієї групи в пацієнтів, прооперованих у другій половині доби, виявлено набагато меншу кількість голоядерних клітин із наявністю великої кількості лімфоцитів і моноцитів та поодинокую візуалізацією ниток фібрину.

У пацієнтів із вечірнім хронотипом цитограма характеризується своєю однорідністю відносно попередньої групи з відсутністю нейтрофільних гранулоцитів, але з наявністю оксифільно забарвлених пучків фібрину, що мають волокнисту структуру. Отримані нами дані не суперечать даним літератури [39].

Аналізуючи компоненти мікрофлори, ми встановили, що в пацієнтів із ранковим хронотипом вона представлена коками, але в пацієнтів, прооперованих у вечірній час, їхня кількість більша в середньому на 27-30%, що, на нашу думку, свідчить про неправильний вибір часу оперативного втручання.

Привертає увагу той факт, що контамінація мікрофлори в пацієнтів із вечірнім хронотипом, прооперованих у першій половині доби, аналогічна з

попередньою групою. Але в 30% пацієнтів мінімальна їх контамінація на 3-тю добу була зафіксована в прооперованих у ранковий час. На відміну від даних літератури на 5-ту добу після оперативного втручання при порівнянні пацієнтів із різними циркадними ритмами встановлено конкретні якісні й кількісні розбіжності [105]. Так, у пацієнтів із ранковим хронотипом чітко візуалізуються преколагенові волокна з поодинокими нитками фібрину. За умови оперування хворих у першій половині доби візуалізуються оксифільно забарвлені пучки, що мають чітку структурну організацію. Слід указати на наявність поодиноких і макрофагів, і лімфоцитів із меншою структурною організацією преколагенових волокон у пацієнтів, прооперованих у другій половині доби, що не суперечить даним літератури [110; 159].

Зацікавлює схожість цитограм у пацієнтів із вечірнім хронотипом, в яких також не визначено проявів запальних явищ із відсутністю лейкоцитів і поліморфноядерних лімфоцитів із візуалізацією певної кількості фіброblastів і наявністю чітко орієнтованих колагенових волокон.

Слід звернути увагу на кількісну і якісну характеристику епітеліоцитів. Так, у пацієнтів і з ранковим, і з вечірнім хронотипами, прооперованих відповідно до їхнього циркадного ритму, виявлено епітеліоцити з різною стадією диференціації і з відсутністю парабазальних і базальних клітин. На користь реалізації ранового процесу в цей післяопераційний період свідчать переважання поверхневих клітин і мінімізація кількості рогових лусочок і епітеліоцитів, що не суперечить літературним даним [144;152].

На відміну від наведених вище даних у пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами, яких не було прооперовано відповідно до їхніх циркадних ритмів, аналогічна картина спостерігається лише на 7-му добу післяопераційного періоду. Візуалізується базофільна цитоплазма зі зморщеними або складеними клітинами неправильної форми, із відсутністю рогових лусочок, що переконливо свідчить про незавершеність регенераторного процесу.

Отже, аналіз цитограм пацієнтів із різними хронотипами, прооперованих відповідно і невідповідно до циркадних ритмів, свідчить про різні ступені

диференціації клітин, їхній різний кількісний і якісний склад і є безумовною доказовою базою доцільності врахування не тільки хронотипу пацієнта, а й вибору часу оперативного втручання залежно від його циркадного ритму для уникнення десинхронозів. Тому на наступному етапі було виконано цілеспрямовані молекулярні, біологічні й генетичні дослідження з метою визначення експресії генів ранкового і вечірнього хронотипів.

На наступному етапі дослідження нами створено доказову базу ефективності застосування кріоконсервованої плаценти в ролі монотерапії та в поєднанні з її місцевим уведенням у складі мазі «Левомеколь».

Нами було вивчено такі маркери ПОЛ: уміст малонового діальдегіду, активність ферментів супероксиддисмутази і каталази.

На етапі шпиталізації показник умісту малонового діальдегіду в пацієнтів усіх трьох груп не відрізнявся в межах внутрішньогрупового аналізу, ураховуючи загальну однакову клінічну симптоматику захворювання. Однак на 3-тю добу післяопераційного періоду в першій групі нами зафіксовано достовірне зниження вмісту малонового діальдегіду, особливо відносно даних пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами, прооперованих згідно з їхнім циркадним ритмом, у середньому на 13,8% і 11,7% відповідно. Але слід зазначити, що в пацієнтів 1-ї та 2-ї груп у разі проведення оперативного втручання не в години оптимального циркадного ритму достовірних розбіжностей у вмісті МДА нами не зафіксовано. Аналогічні дані нами виявлено в літературі [125]. На відміну від першої групи аналогічні дані стверджували покращення репаративних процесів на 3-тю добу з достовірним зниженням цього показника на 14,4% і 14,0% відповідно, що безсумнівно свідчить про ефективність поєданого використання кріоконсервованої плаценти і в складі внутрішньовенних ін'єкцій, і за її місцевого введення. Таке припущення нами доведено при визначенні вмісту цього показника в пацієнтів 3-ї (контрольної) групи, де нами не встановлено тенденції до його достовірного зниження.

Більшу розбіжність даних нами встановлено на 5-ту добу післяопераційного періоду, де в 1-й групі виявлено достовірне зниження цього

показника: на 22,6% і 19,3% для підгруп 1а, 1б відповідно. Також нами не встановлено залежності вмісту МДА в сироватці крові від відповідності часу хірургічного лікування циркадним ритмам пацієнтів. Також ці дані суттєво не відрізнялися від даних 3-ї групи пацієнтів. У порівнянні з 1-ю клінічною групою цей показник також вірогідно знижується відносно попереднього терміну спостереження, але зафіксована вища амплітуда його зниження: у середньому на 22,5% і 21,7% відповідно до підгруп 2а і 2б. У цю добу спостереження нами також зафіксовано достовірне зниження вмісту МДА відносно 3-ї групи: на 16,1% – у пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих у першій половині доби, і на 17,1% – у пацієнтів із вечірнім хронотипом, прооперованих у другій половині доби.

Показники вмісту МДА на 7-му добу дали нам змогу підтвердити перевагу авторської методики консервативного лікування, особливо за умов поєднаного застосування кріоконсервованої плаценти. Так, у 3-й контрольній групі нами зафіксовано вірогідне зниження вмісту цього показника в середньому на 26,8% і 27,5% відповідно до 1-ї та 2-ї клінічних груп. Слід зазначити, що нами не встановлено достовірної різниці показника МДА залежно від часу проведення оперативного лікування і взаємозв'язку з циркадним ритмом.

При вивченні вмісту малонового діальдегіду в сироватці крові, який є основним продуктом перекисного окиснення ліпідів і відповідає за цитопатологічні ефекти, нами проведено аналіз рівня антиоксидантного захисту. На 1-шу і 3-тю добу післяопераційного періоду нами не виявлено змін активності супероксиддисмутази в жодній клінічній групі пацієнтів, що корелює з даними вмісту МДА і характеризується однаковим загальним станом пацієнтів. Привертає увагу те, що на 3-тю добу нами зафіксовано різницю у вмісті МДА за незміненої активності СОД, що свідчить про вплив кріоконсервованої плаценти на ПОЛ протягом перших 3-х діб післяопераційного періоду, а на показники антиоксидантного захисту в аналогічний період спостереження не впливає.

Характерний і той факт, що на 5-ту добу нами встановлено достовірне підвищення СОД у пацієнтів із ранковим хронотипом: за умов проведення

оперативного втручання зранку – на 15,7%, увечері – на 15,7%, а в пацієнтів із вечірнім хронотипом – на 14,9% і 18,3% відповідно, ураховуючи аналогічний час проведення розтину і дренивання флегмони.

На відміну від цієї групи у 2-й групі пацієнтів нами зафіксовано вірогідне підвищення активності СОД щодо 3-ї доби дослідження: у середньому на 19,9% відносно 3-ї групи і 14,7% відносно 1-ї групи відповідно. Нами встановлено кореляцію цього показника у вигляді його достовірного підвищення на 11,6% у пацієнтів із ранковим хронотипом при проведенні оперативного втручання в першій половині доби відносно підгрупи 2б.

На відміну від двох попередніх груп у групі контролю зафіксовано вірогідне зростання активності СОД лише в пацієнтів ранкового і вечірнього хронотипів: у середньому на 15,5% і 14,4% відповідно за умов проведення оперативних втручань згідно з циркадним ритмом.

Ефективність застосування авторської методики нами доведено на 7-му добу спостереження в усіх 4-х підгрупах 1-ї та 2-ї клінічних груп, де зафіксовано достовірне підвищення цього показника на 16,6%, 13,0%, 15,0% і 15,9% відповідно. Саме на цю добу нами зафіксовано залежність активності даного ферменту від часу проведення хірургічного лікування: у пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами зафіксовано підвищення в середньому на 9,3% і 10,8% відповідно за умов розтину і дренивання флегмони згідно з циркадним ритмом. Також на 7-му добу спостереження нами виявлено залежність цього показника від ранкового і вечірнього хронотипів: у середньому активність СОД у пацієнтів із ранковим хронотипом спостерігається на 10,0% вищою в тих, що були прооперовані в першій половині доби, відносно прооперованих увечері. Цікавим є той факт, що в пацієнтів із вечірнім хронотипом спостерігається протилежна картина: зниження активності СОД у середньому на 8,6% у пацієнтів, прооперованих у першій половині доби, відносно прооперованих у вечірній час. На нашу думку, це свідчить про необхідність продовження молекулярно-біологічних і генетичних досліджень задля встановлення десинхронозів між хронотипом людини та її абсолютною експресією «ранкових і вечірніх генів».

При дослідженні активності каталази в 1-й день її показники не зазнавали вірогідних змін, як і два попередні показники, які вивчалися, що в цілому корелює із загальносоматичним станом пацієнтів з одонтогенними флегмонами.

На 3-тю добу післяопераційного періоду, на відміну від динаміки двох попередніх показників, активність каталази еритроцитів зазнає різкого спаду в усіх групах дослідження, але в 2-й клінічній групі активність каталази достовірно знижується в середньому на 54,6% відповідно до інших 4-х підгруп. Нами встановлено взаємозв'язок між активністю каталази і відповідністю часу розтину і дронування флегмони. Установлено, що в пацієнтів із ранковим хронотипом, яким втручання проводили в першу половину доби, каталазна активність у середньому спостерігається на 10,8% відносно пацієнтів, яким втручання проведено у вечірній час, що не суперечить даним літератури [88; 96]. Аналізуючи динаміку змін цього показника в пацієнтів із вечірнім хронотипом, слід зазначити повну аналогію в динаміці: достовірне збільшення в середньому на 10,3% за умов розтину і дронування флегмони відповідно до циркадного ритму. Вірогідної різниці при аналізі цього показника з контрольною групою нами не встановлено.

У пацієнтів 2-ї групи, яким проводили поєднане застосування кріоконсервованої плаценти у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій і місцевого введення в рану, динаміка цього показника цілком корелює з першою групою, із достовірним його зниженням у середньому на 54,2% і 55,2% відповідно до 1-ї та контрольної груп. За аналогією встановлено залежність від циркадного ритму: за умов відповідності часу оперативного втручання і хронотипу пацієнта активність каталази фіксується достовірно вищою на 10,4% відносно пацієнтів із десинхронозом. Як і в попередній групі, достовірної різниці відносно показників контрольної групи нами не виявлено.

Цікавим є той факт, що і в контрольній групі встановлено залежність даного показника від відповідності часу втручання циркадному ритму пацієнта: у пацієнтів із ранковим хронотипом, яким розтин і дронування флегмони проводили в першій половині доби, активність каталази зафіксовано відповідно

вищою в середньому на 6,5% відносно підгрупи пацієнтів, прооперованих у вечірній час. Аналогічні зміни виявлено в пацієнтів із вечірнім хронотипом із достовірним підвищенням активності каталази на 8,4% за умов синхронозу циркадного ритму з хронотипом. Привертає увагу тенденція до підвищення активності каталази в усіх трьох групах на 5-ту добу після оперативного втручання. У пацієнтів 1-ї групи нами зафіксовано підвищення активності в середньому на 52,8% відносно попереднього терміну; у пацієнтів із ранковим хронотипом активність зафіксовано на 7,8% вище, ніж у пацієнтів, прооперованих у вечірній час. У пацієнтів із вечірнім хронотипом цей показник спостерігається достовірно вищим на 7,5% .

Слід зауважити, що в пацієнтів 2-ї групи встановлено достовірне підвищення активності каталази в середньому на 57,2%, що свідчить про доцільність саме поєднання застосування кріоконсервованої плаценти; у пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами за умов відповідності часу розтину і дронування флегмони й циркадного ритму спостерігається достовірне підвищення цього показника в середньому на 9,3% і 9,5% відповідно. На відміну від двох попередніх груп у контрольній групі також виявлено достовірне підвищення активності каталази, але його відсоток у середньому нижчий на 1,7% відносно 1-ї та на 2,4% відносно 2-ї групи пацієнтів, що свідчить про доцільність застосування в складі комплексного лікування і монотерапії, і поєданого введення кріоконсервованої плаценти. Слід звернути увагу на поступове підвищення активності каталази еритроцитів і на 7-му добу післяопераційного періоду та наближення її до первинних даних у всіх трьох групах. У 1-й групі відносно попереднього терміну спостереження активність каталази підвищується в середньому на 36,2% у порівнянні з 2-ю і на 31,8% – із 3-ю клінічними групами. Достовірної різниці залежності активності цього показника від циркадного ритму нами не виявлено.

У 2-й клінічній групі також встановлено підвищення активності каталази відносно попередньої доби на 29,7% і 27,3% відповідно до 1-ї та контрольної груп, але слід зауважити, що дані цього показника в усіх підгрупах не мають

вірогідної різниці при порівнянні його з первинним рівнем активності даного ферменту. У цій групі виявлено, що в пацієнтів ранкового хронотипу за умов розтину і дренивання флегмони в першій половині доби має місце вірогідне підвищення активності ферменту на 5,6% відносно аналогічної підгрупи.

У контрольній групі, на відміну від попередньої, нами не виявлено залежності активності досліджуваного ферменту від відповідності часу проведення втручання циркадному ритму пацієнта. Але елементом доказової бази ефективності застосування авторської методики є те, що на 7-му добу післяопераційного періоду активність каталази спостерігається нижчою від її первинного рівня: у середньому на 8,5%, 9,0%, 8,9%, 7,5% відповідно до всіх 4-х підгруп 1-ї та 2-ї клінічних груп.

Отже, слід зазначити, що динаміка змін всіх трьох показників свідчить про найвищу активність репаративного процесу в гнійній рані в пацієнтів 2-ї клінічної групи з поєднаним використанням кріоконсервованої плаценти, а достовірні зміни в контрольній групі виявлено в більш пізні терміни спостереження на відміну від пацієнтів 1-ї та 2-ї груп. Щодо залежності біохімічних показників циркадного ритму слід указати насамперед на кореляційний зв'язок усіх досліджуваних маркерів ПОЛ, але більш виразно вони спостерігаються в 1-й та особливо в 2-й клінічній групі. Також привертає увагу той факт, що завдяки застосуванню авторської методики активність ферментів СОД і каталази набуває більш значних змін, аніж уміст малонового діальдегіду в сироватці крові, що, на нашу думку, свідчить про підвищення рівня антиоксидантного захисту завдяки внутрішньовенним ін'єкціям кріоконсервованої плаценти, що не суперечить даним літератури [48; 50].

Аналізуючи показники гострої фази запалення, зокрема рівень С-реактивного білка, слід зазначити, що на початку лікування він спостерігається значно підвищеним і не має вірогідних розбіжностей у всіх трьох групах спостереження, що цілком збігається з результатами дослідження маркерів ПОЛ і подальшими клінічними дослідженнями.

На 3-тю добу в пацієнтів 1-ї групи спостерігається достовірне зниження цього показника відносно попереднього терміну в середньому на 18,4%, 13,6%, 16,3% і 19,0% для підгруп першої та другої груп. А в 2-й клінічній групі достовірне зниження відносно попереднього терміну зафіксовано на рівні 20,3%, 15,9%, 14,1% і 19,6% для чотирьох підгруп, що відносно першої групи знижує рівень С-реактивного білка в середньому на 1,6%, а це є доказовою базою ефективності поєданого застосування кріоконсервованої плаценти. У групах контролю також зафіксовано достовірне зниження, але на рівні 15,7%, 13,9%, 16,0% і 15,9% відповідно. Залежність цього показника від циркадного ритму в цей термін спостереження не встановлено в жодній клінічній групі.

Привертає увагу те, що на 5-ту добу післяопераційного періоду відсоток достовірного зниження суттєво зростає та в першій групі досягає відносно попереднього терміну спостереження в середньому на 45,6%, 38,0%, 44,4% і 45,1% відповідно для підгруп 1-ї та 2-ї груп.

Цікавим фактом є те, що в цей термін спостереження встановлено залежність цього показника від відповідності циркадного ритму часу проведення розтину і дренивання гнійного осередку з вірогідним зниженням концентрації С-реактивного білка на 17,0% у пацієнтів ранкового хронотипу відносно тих, кому втручання проводили в другій половині доби, і зниження на 14,3% у пацієнтів із ранковим хронотипом за умов синхронозу оперативного втручання відносно групи контролю.

Найкращі результати щодо достовірного зниження С-реактивного білка в сироватці крові зафіксовано в пацієнтів 2-ї групи: 52,2%, 46,5%, 46,4% і 50,8% для всіх чотирьох підгруп. Слід зазначити, що достовірне зниження цього показника відносно аналогічної підгрупи в контролі зафіксовано в пацієнтів ранкового хронотипу, прооперованих у першій половині доби, на 26,2%, а в пацієнтів із вечірнім хронотипом, яким розтин і дренивання осередку було проведено у вечірній час, – на 22,3% відповідно.

У групі контролю також виявлено достовірне зниження вмісту С-реактивного білка відносно попереднього терміну дослідження, але з

мінімальним відхиленням у бік його мінімізації: 40,0%, 36,9%, 39,1% і 60,4% для всіх чотирьох підгруп відповідно. Цікавим є той факт, що в цій групі достовірної різниці в залежності від відповідності часу проведення втручання циркадним ритмам пацієнтів нами не встановлено.

Аналогічні зміни спостерігаються на 7-му добу післяопераційного періоду, де також спостерігається поступове зниження С-реактивного білка в сироватці крові відносно попереднього терміну спостереження, але наближення до норми в 92,0% випадків зафіксовано в пацієнтів 2-ї групи і в 79,5% пацієнтів 1-ї групи, що є доказовою базою ефективності застосування авторської методики консервативного лікування.

Залежність зниження показника С-реактивного білка від хронотипу встановлено в пацієнтів 1-ї та 2-ї клінічних груп із єдиною різницею: достовірне зниження вмісту цього показника відносно аналогічних підгруп та інших груп у середньому на 21,3% зафіксовано в пацієнтів 2-ї групи, особливо в осіб із ранковим хронотипом, прооперованих у першій половині доби. Такої залежності в контрольній групі нами не встановлено.

Отже, у всіх трьох групах спостерігається тенденція до поступового зниження рівня С-реактивного білка з першої по сьому добу спостереження, але найбільш виразні зміни спостерігаються у 2-й клінічній групі, в якій також виявлено чітку динаміку С-реактивного білка відповідно до часу проведення оперативного втручання і циркадного ритму пацієнтів, особливо на 5-ту і 7-му добу післяопераційного періоду, що безсумнівно свідчить про додатковий загальний вплив внутрішньовенних ін'єкцій кріоконсервованої плаценти на процеси передачі сигналу в міжклітинному матриксі та його швидкість залежно від експресії (ранкових і вечірніх) генів, які працюють у синхронозі або в десинхронозі з циркадним ритмом людини [49].

Отже, проведені молекулярно-біологічні та цитологічні дослідження довели доцільність урахування хронотипу і циркадного ритму людини, можливих синхронозів і десинхронозів з експресією ранкових і вечірніх генів при складанні алгоритму хірургічного й консервативного лікування пацієнтів із

флегмонами щелепно-лицевої локалізації, а клінічні та біохімічні – перевагу авторської методики застосування екстракту кріоконсервованої плаценти над стандартним протоколом лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено наукове обґрунтування і практичне вирішення актуальної задачі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, а саме підвищення ефективності комплексного лікування пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації шляхом застосування екстракту кріоконсервованих клітин плаценти.

1. Установлено, що серед генів позитивної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника експресія мРНК генів *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Cry1* уранці та ввечері достовірно не відрізняється ($p=0,12084$), а у вечірній час експресія мРНК *Bmal1* має достовірну різницю з ранковою ($p=0,1129$). Серед генів негативної ланки регуляції ранкова експресія мРНК гена *Cry1* достовірно підвищується ($p=0,0063$) без достовірних змін експресії мРНК гена *Per1* ($p=0,27753$). У пацієнтів із ранковим хронотипом спостерігається достовірне підвищення рівнів ранкової експресії мРНК генів *Per1* ($p=0,0934$) і *Cry1* ($p=0,01252$) і достовірне підвищення вечірньої експресії гена *Bmal1* ($p=0,03665$), а експресія мРНК гена *Per1* достовірно підвищена ввечері в пацієнтів із вечірнім хронотипом, що може бути предиктором розвитку десинхронозу і центральної, і периферичної ланок молекулярного годинника, що необхідно враховувати при складанні алгоритму лікування таких пацієнтів.

2. Установлено, що серед показників загального стану хворих найбільше змінюється показник П-1.3 у 2-й клінічній групі зі зниженням на 3-тю добу на 0,47% бала в 67,8%, а на 5-ту добу – на 0,83% бала у 83,7% незалежно від хронотипу пацієнта. Серед показників локальних змін у рані максимально достовірне зниження зафіксовано в показника П-2.2: на $1,52\% \pm 0,17\%$ на 5-ту добу після оперативного втручання у 83,0% пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих зранку. Серед показників клінічних змін у гнійній рані встановлено достовірне зниження всіх трьох показників у 2-й клінічній групі, особливо на 7-му добу спостережень, із різницею в балах на $1,15\% \pm 0,21\%$, $1,08 \pm 0,15\%$ і $1,18 \pm 0,17\%$ відповідно до 1-ї доби після оперативного втручання

(87,2% випадків у пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих зранку, і 74,4% випадків у пацієнтів із вечірнім хронотипом, прооперованих увечері), що дає можливість накладання вторинних швів уже на 7-му добу, скорочує час перебування пацієнтів в умовах стаціонару в середньому на 1,47 доби і підкреслює ефективність запропонованого лікування.

3. Аналіз цитограм довів, що час проведення оперативного втручання залежно від хронотипу пацієнта впливає і на перебіг післяопераційного періоду, і на процес епітелізації рани. Проведення оперативного втручання відповідно до максимальної експресії мРНК скорочує терміни реалізації репаративних процесів у рані в середньому на 1,47 доби, про що свідчать прискорення гемостазу й відновлення мікроциркуляції з оксигенацією ушкоджених тканин. Установлено, що в пацієнтів, прооперованих із урахуванням їхнього хронотипу, кількість незмінених і змінених еритроцитів у середньому на 16 - 18% вірогідно менша в поверхневих біоптатах ран, а динаміка кількості нейтрофільних гранулоцитів свідчить про більш ранній (у середньому 1,53 доби) перехід із запальної стадії ранового процесу в регенераторну.

4. Доведено, що найбільш суттєвих змін маркери ПОЛ зазнавали в обох клінічних групах у порівнянні з контрольною, але найбільші зміни візуалізовано в 2-й клінічній групі. На 5-ту добу лікування активність СОД достовірно підвищується на 15,7% у пацієнтів із ранковим хронотипом і на 14,9% – із вечірнім. Установлено достовірне зниження активності каталази еритроцитів на 51,5% у пацієнтів із вечірнім хронотипом і на 56,1% – із ранковим. У групі контролю достовірні зміни виявлено лише в пізні терміни лікування. Установлено залежність маркерів ПОЛ від відповідності часу проведення оперативного втручання і циркадного ритму пацієнта, що найбільш виразно спостерігається в 2-й клінічній групі, причому найбільші значення щодо їхньої активності зафіксовано в супероксиддисмутази і каталази еритроцитів на відміну від умісту малонового діальдегіду. На фоні проведеної терапії в усіх клінічних групах спостерігається тенденція до зниження рівня С-реактивного білка, найбільш виразні зміни спостерігаються в 2-й клінічній групі на 3-тю добу

післяопераційного періоду. Залежність динаміки цього показника від відповідності часу оперативного втручання і хронотипу пацієнта встановлено на 5-й і 7-й день післяопераційного втручання, причому зміни показників контрольної групи майже не відрізнялися.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування особливостей післяопераційного періоду рекомендовано встановлювати хронотип пацієнта з використанням опитувальника (додаток Д) і визначення рівня експресії мРНК генів периферичних молекулярних годинників.

2. Задля вдосконалення медикаментозного лікування хворих із одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації в складі комплексної терапії рекомендуємо використовувати ЕККП.

3. Для медикаментозного лікування пацієнтів із виявленим ранковим хронотипом, прооперованих зранку, рекомендується внутрішньовенне застосування препарату за схемою: по 1,8 мл в/в крапельно на першу, третю і п'яту добу післяопераційного періоду.

4. Для медикаментозного протоколу лікування пацієнтів, що прооперовані ввечері, виявленим десинхронозом та при невідповідності часу оперативного втручання хронотипу пропонуємо застосування препарату за наступною схемою: 1,8 мл в/в крапельно на 1, 3 та 5 добу в комбінації зі щоденним місцевим введенням в рану в складі мазі «Левомеколь» із розрахунку 0,2 мл препарату на 1 гр протягом 5-ти діб.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Маланчук В.О., Сидоряко А.В. Оцінка динаміки запального процесу у хворих на флегмони щелепно-лицевої ділянки. Сучасні медичні технології. 2019. 2(2). С. 25-27.
2. Faustova MO, Ananieva MM, Basarab YO, Dobrobolska OV, Vovk IM, Loban' GA. Bacterial factors of cariogenicity (literature review). *Wiad Lek.* 2018;71(2 pt 2):378-382.
3. DeAngelis AF, Barrowman RA, Harrod R, Nastri AL. Review article: Maxillofacial emergencies: oral pain and odontogenic infections. *Emerg Med Australas.* 2014 Aug;26(4):336-42. doi: 10.1111/1742-6723.12266.
4. Yadav K, Eagles D, Perry JJ, Taljaard M, Sandino-Gold G, Nemnom MJ, Corrales-Medina V, Suh KN, Stiell IG. High-dose cephalexin for cellulitis: a pilot randomized controlled trial. *CJEM.* 2023 Jan;25(1):22-30. doi: 10.1007/s43678-022-00433-7.
5. Rasul TF, Gamret AC, Morgan O, Bergholz DR, Eachus E, Mathew M, Faiz A, Elkhadem A, Dahl V, Motoa G, Gulraiz S, Henderson A, Morrison BW. Cutaneous Fungal Infections in Patients Experiencing Homelessness and Treatment in Low-Resource Settings: A Scoping Review. *Cureus.* 2022 Oct 29;14(10):e30840. doi: 10.7759/cureus.30840.
6. Куонг ВВ, Аветиков ДС, Ставицкий СА. Роль антиоксидантов и антигипоксантов в комплексном лечении одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области. *Global Scientific Unity 2014 : The European Scientific and Practical Congress.* 2014;2:84–91.
7. Guzmán-Letelier M, Crisosto-Jara C, Diaz-Ricouz C, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Oltra D. Severe odontogenic infection: An emergency. Case report *J Clin Exp Dent.* 2017; 9(2):319–24.
8. Pogozhykh O, Prokopyuk V, Figueiredo C, Pogozhykh D. Placenta and placental derivatives in regenerative therapies: experimental studies, history, and

prospects. *Stem Cells International*. 2018;2018:1-14.

9. Ghoneum M, El-Gerbed MSA. Human placental extract ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in rats via regulating antioxidative and anti-inflammatory responses. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021;88(6):961-71.

10. Togashi S, Takahashi N, Iwama M, Watanabe S, Tamagawa K, Fukui T. Antioxidative collagen-derived peptides in human-placenta extract. *Placenta*. 2002;23(6):497-502.

11. Rozanova S, Cherkashina Y, Repina S, Rozanova K, Nardid O. Protective effect of placenta extracts against nitrite-induced oxidative stress in human erythrocytes. *Cell Mol Biol Lett*. 2012;17(2):240-8.

12. Hsu HW, Wall NR, Hsueh CT, Kim S, Ferris RL, Chen CS, Mirshahidi S. Combination antiangiogenic therapy and radiation in head and neck cancers. *Oral Oncol*. 2014;50(1):19-26. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.10.003.

13. Pan X, SMota I, Zhang B. Circadian-Clock Regulation on Lipid Metabolism and Metabolic Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1276:53–66.

14. Huang H, Mehta A, Kalmanovich J, Anand A, Bejarano MC, Garg T, Khan N, Tonpouwo GK, Shkodina AD, Bardhan M. Immunological and inflammatory effects of infectious diseases in circadian rhythm disruption and future therapeutic directions. *Mol Biol Rep*. 2023 Apr;50(4):3739-3753. doi: 10.1007/s11033-023-08276-w.

15. Bystritsky RJ. Cellulitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(1):49-60.

16. Сидоряко А.В., Маланчук В.О., Бараннік Н.Г. Вплив на перебіг запального процесу плазми, збагаченої тромбоцитами, на стадії проліферації. *Сучасні медичні технології*. 2019.(1). С. 48-51.

17. Smeets M., Gemels B., Groeneveldt L., Politis C. Is There Need for Technical Investigations in Order to Predict Potential Length of Hospital Stay of Oral Infections? *Am. J. Emerg. Med*. 2019;37:231–236.

18. Bystritsky R, Chambers H. Cellulitis and Soft Tissue Infections. *Ann Intern Med*. 2018 Feb 6;168(3):ITC17-ITC32.

19. Аветіков ДС, Куонг ВВ, Лепський ВВ, Лепський ВВ. Цитометричне

дослідження динамики загоєння гнійних ран при застосуванні нанокапсул фосфатидилхоліну в комплексному лікуванні одонтогенних флегмон дна порожнини рота. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2014;14,3(47):14–9.

20. Mardini S, Gohel A. Imaging of Odontogenic Infections. *Radiol Clin North Am*. 2018;56:31–44.

21. Weise H, Naros A, Weise C, Reinert S, Hoefert S. Severe odontogenic infections with septic progress – A constant and increasing challenge: A retrospective analysis. *BMC Oral Health*. 2019;19:173.

22. Lindsay S, Oates A, Bourdillon K. The detrimental impact of extracellular bacterial proteases on wound healing. *Int Wound J*. 2017;14(6):1237–47.

23. Фаустова МО. Етіологічна структура мікробіоти одонтогенних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2020;20,3(71):217–21.

24. Ghali S, Katti G, Shahbaz S, Chitroda PK, Anukriti V, Divakar DD. Fascial space odontogenic infections: Ultrasonography as an alternative to magnetic resonance imaging. *World J Clin Cases*. 2021;9:573–80.

25. Рузин ГП, Походенько-Чудакова ІО, Григоров СН, Вакуленко ЕН, Крайняя ВО. Данные проспективного анализа течения и прогнозирования флегмон челюстно-лицевой области в различных медико-географических условиях. *Український стоматологічний альманах*. 2016;1(1):62–5.

26. Shanti RM, Alawi F, Lee SM, Henderson AJ, Sangal NR, Adappa ND. Multidisciplinary approaches to odontogenic lesions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;28:36–45.

27. Luisetto M, Legrand A, Vandromme E, Boulares S, Delahaut O. Morel-Lavallée lesion associated with atypical skin damage: a case report. *Acta Orthop Belg*. 2021 Dec;87(4):751-4.

28. Tkachenko PI, Bilokon SO, Lokhmatova NM, Dobroskok VO, Dolenko OB, Korotych NM, Popelo YV. Statistical information about the inflammatory processes of the jaw-facial part in children. *Wiad Lek.* . 2018;71(3 pt 2):621-624.

29. Li RM, Kiemeny M. Infections of the Neck Emerg Med. Clin North Am. 2019;37(1):95-107.
30. Abramowicz S, Rampa S, Allareddy V, Lee MK. The Burden of Facial Cellulitis Leading to Inpatient Hospitalization. J. Oral Maxillofac. Surg. 2017;75:1656–67.
31. Babu VR, Ikkurthi S, Perisetty DK, Babu KA, Rasool M, Shaik S. A prospective comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging as a diagnostic tool for maxillofacial space infections. J Int Soc Prevent Communit Dent. 2018;8:343–8.
32. Hijazin JB, Hanan Jafar DDS. Clinical Evaluation of Thermography as a Diagnostic Tool in Oral and Maxillo-Facial Lesions. J. R. Med Serv. 2018;25:45.
33. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and Inflammation. N Engl J Med. 2011;364(7):656–65.
34. Gómez-Arámbula H, Hidalgo-Hurtado A, Rodríguez-Flores R, González-Amaro AM, Garrocho-Rangel A, Pozos-Guillén A. Moxifloxacin versus Clindamycin/Ceftriaxone in the management of odontogenic maxillofacial infectious processes: A preliminary, intrahospital, controlled clinical trial. J. Clin Exp Dent. 2015;7(5):634–9.
35. Salehi B, Kregiel D, Mahady G, Sharifi-Rad J, Martins N, Rodrigues CF. Management of Streptococcus mutans-Candida spp. Oral Biofilms' Infections: Paving the Way for Effective Clinical Interventions. J Clin Med. 2020;9(2):517.
36. Стебловський ДВ, Скікевич МГ, Волошина ЛІ, Попович ІЮ, Скрипник ВМ. Бактеріальні показники абсцесів і флегмон щелепно-лицевої ділянки у хворих, які проживають в Полтавській області. Вісник проблем біології і медицини. 2019;4,1(153):347–50.
37. Ohlsen K, Hertlein T. Towards clinical application of non-invasive imaging to detect bacterial infections. Virulence. 2018;9:943–5.
38. Семкович ЯВ, Семкович МЯ, Мельник ТМ, Гаврилишин НІ, Синовєрська ОБ. Менеджмент болю у дитини при одонтогенній флегмоні орбіти з тяжкими ускладненнями. Медицина болю. 2022;7(1):48-52.

39. Guérin F, Dejoies L, Degand N, Guet-Revillet H, Janvier F, Corvec S. In vitro antimicrobial susceptibility profiles of gram-positive anaerobic cocci responsible for human invasive infections. *Microorganisms*. 2021;9(8):9081665.
40. Shibata T, Hashimoto N, Okura A, Mase M. Brain abscess of odontogenic origin in patients with malignant tumors: a report of two cases. *Surg. Neurol. Int.* 2021;12:417.
41. Flynn TR, Shanti RM, Levi MH, Adamo AK, Kraut RA, Trieger N. Severe odontogenic infections, part 1: prospective report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:1093–103.
42. Hsu G, Zhang J, Selvi F, Shady N, August M. Do brain abscesses have a higher incidence of odontogenic origin than previously thought? *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2020;130(1):10–7.
43. Derruau S, Bogard F, Exartier-Menard G, Mauprivez C, Polidori G. Medical Infrared Thermography in Odontogenic Facial Cellulitis as a Clinical Decision Support Tool. A Technical Note. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11):2045.
44. Гаджиев ДН, Гаджиев НД, Гасымова ШХ. Определение некоторых эндогенных антимикробных пептидов при остром калькулезном холецистите. *Хірургія України*. 2018;3:25-8.
45. Zawíslak E, Nowak R. Odontogenic Head and Neck Region Infections Requiring Hospitalization: An 18-Month Retrospective Analysis. *BioMed Res. Int.* 2021;2021:7086763.
46. Flynn TR, Shanti RM, Hayes C. Severe Odontogenic Infections, Part 2: Prospective Outcomes Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:1104–13.
47. Pham Dang N, Delbet-Dupas C, Mulliez A, Devoize L, Dallel R, Barthélémy I. Five Predictors Affecting the Prognosis of Patients with Severe Odontogenic Infections. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17:8917.
48. Agilli M, Aydin FN. Recurrent cellulitis and the role of pentraxin 3 and C-reactive protein. *J Infect.* 2015;70(5):546-7.
49. Nishikawa Y, Oku H, Tonari M, Matsuo J, Sugasawa J, Ikeda T. C-reactive protein may be useful to differentiate idiopathic orbital inflammation and orbital

cellulitis in cases with acute eyelid erythema and edema. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:1149-53.

50. Persson ST, Hauri S, Malmström J, Herwald H. Leucocyte recruitment and molecular fortification of keratinocytes triggered by streptococcal M1 protein. *Cell Microbiol.* 2018;20(1):12792.

51. Адубецька АЮ, Шнайдер СА. Ефективність застосування препаратів групи тіопетинів в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань щелепно-лищевої ділянки у хворих на цукровий діабет. *Вісник стоматології.* 2018;2:87-90.

52. Шиленко ЮО, Фелештинський ЯП, Сміщук ВВ, Степченкова ТВ. Особливості клінічного перебігу абсцесів та флегмон м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих хворих. *Хірургія України.* 2018;3:91-4.

53. Бараннік НГ, Варжапетян СД, Сидоряко АВ, Карабінова ЮС. Зміни імунного статусу при флегмонах щелепно-лищевої області в залежності від поширення гнійного процесу. *Запорізький медичний журнал.* 2016;1:44-7.

54. Адубецька АЮ, Шнайдер СА. Вплив наночастинок срібла на загоєння рани шкіри у щурів з експериментальним цукровим діабетом. *Інтегративна антропологія.* 2018;8:33-7.

55. Juncar M, Juncar RI, Onisor-Gligor F. Ludwig's angina, a rare complication of mandibular fractures. *J Int Med Res.* 2019;47(5):2280–7.

56. Aziz Z, Aboulouidad S, El Bouihi M, Fawzi S, Lakouichmi M, Hattab NM. Odontogenic cervico-facial cellulitis during pregnancy: about 3 cases. *Pan Afr Med J.* 2020;36:258.

57. Dai TG, Ran HB, Qiu YX, Xu B, Cheng JQ, Liu YK. Fatal complications in a patient with severe multi-space infections in the oral and maxillofacial head and neck regions: A case report. *World J Clin Cases.* 2019;7:4150–6.

58. Mansour AM, Kheir-Jurdi W, El Hadi U, Awar G. Odontogenic abscess mimicking acute dacryocystitis. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017:bcr2016218560.

59. Soma T, Asoda S, Kimura M, Munakata K, Miyashita H, Nakagawa T, Kawana H. Acute odontogenic infection combined with crowned dens syndrome: a

case report. *J Med Case Rep.* 2019;13:143.

60. Адубецька АЮ, Шнайдер СА. Особливості загоєння шкіри за умов експериментального цукрового діабету. *Одеський медичний журнал.* 2018;1:24-8.

61. Hutting KH, de Stegge WB, Kruse RR, van Baal JG, Bus SA, van Netten JJ. Infrared Thermography for Monitoring Severity and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Vasc. Biol.* 2020;2:1–10.

62. Childs C, Wright N, Willmott J, Davies M, Kilner K, Ousey K, Soltani H, Madhuvrata P, Stephenson J. Profiles and Early Stage Test-Accuracy to Predict Surgical Site Infection in Obese Women during the First 30 Days after Caesarean Section. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2019;8:7.

63. Parker E, Mortimore G. Ludwig's angina: a multidisciplinary concern. *Br J Nurs.* 2019;28(9):547-51.

64. Dawoud BES, Kent P, Ho MWS. Impacts of lockdown during the SARS-CoV-2 pandemic on patients presenting with cervicofacial infection of odontogenic origin: a comparative study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2021;59(3):109-13.

65. Fu B, McGowan K, Sun H, Batstone M. Increasing Use of Intensive Care Unit for Odontogenic Infection Over One Decade: Incidence and Predictors. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018;76:2340–7.

66. Весна ОА. Особливості морфологічної будови періапикальних тканин при різних формах хронічного періодонтиту. *Вісник стоматології.* 2018;30(4):53-9.

67. Шевчук ІМ, Сніжко СС, Андреещев СА. Хірургічне лікування низхідного гнійного медіастиніту. *Клінічна хірургія.* 2019;86(2):3-8.

68. Тимофеев АА, Умиров АВ, Мирошник АА, Дубиченко СИ. Лечение гнойных ран у больных с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи. *Сучасна стоматологія.* 2019;2:66-71.

69. Маланчук ВО, Сидоряко АВ, Кульбашна ЯА. Лікування флегмон щелепно-лищевої ділянки за допомогою дренажу з постійним сталим зниженим від'ємним тиском. *Медична наука України.* 2019.(4). С. 59-63

70. Malanchuk VA, Sidoryako AV, Sidoryako SV. Vacuum drainage of tissues during the treatment of inflammatory diseases of the maxillo-facial area and neck. *Медичні перспективи*. 2020;25(1):47-51.

71. Alotaibi N, Cloutier L, Khaldoun E, Bois E, Chirat M, Salvan D. Criteria for admission of odontogenic infections at high risk of deep neck space infection. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*, 2015;132(5):240-3.

72. Hayek G, Goldberg MH, Ferneini EM. Odontogenic Infections. In: Ferneini E.M., Goupil M.T., editors. *Evidence-Based Oral Surgery: A Clinical Guide for the General Dental Practitioner*. Springer International Publishing; Cham, Switzerland: 2019. pp. 239–262.

73. Дмитрієв ДВ, Семененко АІ, Глазов ЄО, Калінчук ОО. Пацієнт-контрольована аналгезія в педіатричній хірургії. *Медицина невідкладних станів*. 2019;2:185-6.

74. Kasprzyk-Kucewicz T, Cholewka A, Bałamut K, Kownacki P, Kaszuba N, Kaszuba M, Stanek A, Sieroń K, Stransky J, Pasz A. The Applications of Infrared Thermography in Surgical Removal of Retained Teeth Effects Assessment. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2021;144:139–44.

75. Сулейманова ВГ, Шапринський ВО, Кривецький ВФ, Наджіб НЗ, Хмелевська ТА. Лікування гнильної флегмони шиї, ускладненої медіастинітом, у хворого з гіпоергічною імунною відповіддю. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2017;1:101-5.

76. Agha RA, Franchi T, Sohrabi C, Mathew G, Kerwan A. The SCARE 2020 guideline: updating consensus surgical CAse REport (SCARE) guidelines. *Int. J. Surg.* 2020;84:226–30.

77. Rrapi R, Chand S, Kroshinsky D. Cellulitis: A Review of Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Med Clin North Am.* 2021;105(4):723-35.

78. Sullivan T, de Barra E. Diagnosis and management of cellulitis. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(2):160-3.

79. Bisarya R, Song X, Salle J, Liu M, Patel A, Simpson SQ. Antibiotic Timing

and Progression to Septic Shock Among Patients in the ED With Suspected Infection. *Chest*. 2022;161(1):112-20.

80. Hatlen TJ, Miller LG. Staphylococcal Skin and Soft Tissue Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(1):81-105.

81. Sasmanto S, Wasito EB. Odontogenic brain abscess due to *Anaerococcus prevotii* infections: A case report and review article. *Int J Surg Case Rep*. 2022;97:107450.

82. Dang NP, Delbet-Dupas C, Mulliez A, Devoize L, Dallel R, Barthélémy I. Five Predictors Affecting the Prognosis of Patients with Severe Odontogenic Infections. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):8917.

83. Wates E, Higginson J, Kichenaradjou A, McVeigh K. A Severe Deep Neck Odontogenic Infection Not Prioritised by the Emergency Department Triage System and National Early Warning Score. *Case Rep*. 2018;2018:bcr-2018-224634.

84. Кизименко ОО, Краснов ОГ, Ляховський ВІ. Комбіноване місцеве лікування гнійно-некротичних уражень синдрому діабетичної стопи. Сучасні медичні технології. 2018;1(36):23–8.

85. Маланчук ВО, Сидоряко АВ. Комплексне лікування хворих на флегмони щелепно-лицевої ділянки та шиї в поєднанні з лімфотропною антибактеріальною терапією, вакуумним дренажуванням та плазмоліфтіном. *Вісник стоматології*. 2019;1:87-92.

86. Cranendonk DR, Opmeer BC, van Agtmael MA, Branger J, Brinkman K, Hoepelman AIM, Lauw FN, Oosterheert JJ, Pijlman AH, Sankatsing SUC, Soetekouw R, Veenstra J, de Vries PJ, Prins JM, Wiersinga WJ. Antibiotic treatment for 6 days versus 12 days in patients with severe cellulitis: a multicentre randomized, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(5):606-12.

87. Шаповал СД, Савон ІЛ, Василевська ЛА, Максимова ОО, Слободченко ЛЮ. Роль грампозитивної мікрофлори та її резистентність при гнійно-некротичних ускладненнях у хворих із синдромом діабетичної стопи. *Клінічна хірургія*. 2019;86(10):38-41.

88. Montemurro N, Perrini P, Marani W, Chaurasia B, Corsalini M, Scarano A. Multiple brain abscesses of odontogenic origin. May oral microbiota affect their development? A review of the current literature. *Appl. Sci.* 2021;11(8):3316.

89. Camsonne R, Potier JC, Moulin MA, Lacotte J, Bonnefoy E, Scanu P, Grollier G, Bigot MC. Crossed digitalis-alkaloid detoxication with an anti-digoxin antibody. Surveillance and mixed elimination of circulating digitoxin. *Presse Med.* 1988;17(30):1541.

90. Budikhina A, Murugina NE, Maximchik PV, Dagil YA, Nikolaeva AM, Balyasova LS, Murugin VV, Selezneva EM, Pashchenkova YG, Chkadua GZ, Pinegin BV, Pashenkov MV. Interplay between NOD1 and TLR4 Receptors in Macrophages: Nonsynergistic Activation of Signaling Pathways Results in Synergistic Induction of Proinflammatory Gene Expression. *J Immunol.* 2021 May 1;206(9):2206-2220.

91. Тимофеев АА, Блинова ВП, Умиров АВ, Мирошник АА, Ухарская ОА, Дубиченко СИ, Серга ЕА. Иммунокоррегирующая терапия больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей челюстно-лицевой области и шеи. *Сучасна стоматологія.* 2019;2:80-5.

92. Tang J, Guan H, Dong W. Application of compound polymyxin B ointment in the treatment of chronic refractory wounds. *Int J Low Extrem Wounds.* 2020:153473462094451.

93. Dawood MS, Salman SD. Low level diode laser accelerates wound healing. *Lasers Med Sci* 2013;28:941–5.

94. Nilforoushzadeh MA, Kazemikhoo N, Mokmeli S. An open-label study of low-level laser therapy followed by autologous fibroblast transplantation for healing grade 3 burn wounds in diabetic patients. *J Lasers Med Sci.* 2019;10:7–12.

95. Lu Q, Yin Z, Shen X, Li J, Su P, Feng M, Xu X, Li W, He C, Shen Y. Clinical effects of high-intensity laser therapy on patients with chronic refractory wounds: a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2021;11(7):e045866.

96. Кручак РЮ. Застосування сучасних імуномодуляторів при комплексному лікуванні одонтогенних флегмон щелепно-лицевої ділянки.

Сучасна стоматологія. 2020;2:54-7.

97. Maleki SJ, Crespo JF, Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chem.* 2019;299:125124.

98. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 2020;12:236.

99. Klimczak I, Małecka M, Szlachta M, Gliszczyńska-Świgło A. Effect of Storage on the Content of Polyphenols, Vitamin C and the Antioxidant Activity of Orange Juices. *J Food Comp Anal.* 2007;20:313–20.

100. Crascì L, Lauro MR, Puglisi G, Panico A. Natural antioxidant polyphenols on inflammation management: Anti-glycation activity vs metalloproteinases inhibition. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(6):893-904.

101. Bonnetblanc JM, Bordessoule D, Fayol J, Amici JM. Treatment of accidental extravasation of antitumor agents with dimethylsulfoxide and alpha-tocopherol. *Ann Dermatol Venereol.* 1996;123(10):640-3.

102. Levy N, Benzaquen M, Le Roux MK, Arnaud M, Graillon N, Foletti JM. Self-injection of a solution intended for topical use containing hyaluronic acid and vitamin B5. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45(5):600.

103. Олійник АГ, Мигович ІМ, Мартинець МЯ. Лікування одонтогенних флегмон з використанням озонованої титанізованої дистильованої води. *Новини стоматології.* 2019;2:69-74.

104. Sulijaya B, Takahashi N, Yamazaki K. Host modulation therapy using anti-inflammatory and antioxidant agents in periodontitis: A review to a clinical translation. *Arch Oral Biol.* 2019;105:72-80.

105. Julius AA, Yin J, Wen JT. Time optimal entrainment control for circadian rhythm. *PLoS One.* 2019; 14(12): e0225988.

106. Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21:67–84.

107. Redlin U. Neural Basis and Biological Function of Masking by Light in

Mammals: Suppression of Melatonin and Locomotor Activity. *Chronobiol. Int.* 2001;18:737–58.

108. Tähkämö L, Partonen T, Pesonen AK. Systematic Review of Light Exposure Impact on Human Circadian Rhythm. *Chronobiol. Int.* 2019;36:151–70.

109. Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19:453–69.

110. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest.* 2011 Jun 1; 121(6): 2133–41.

111. Reiter RJ, Meltz ML, Herman TS. Melatonin: Possible Mechanisms Involved in Its “radioprotective” Effect. *Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagenesis.* 1998;404:187–9.

112. Koritala BSC, Porter KI, Arshad OA, Gajula RP, Mitchell HD, Arman T, Manjanatha MG, Teeguarden J, Van Dongen HPA, McDermott JE. Night shift schedule causes circadian dysregulation of DNA repair genes and elevated DNA damage in humans. *J Pineal Res.* 2021;70:e12726.

113. Weaver DR. The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective. *J Biol Rhythms.* 1998;13(2):100–12.

114. Allegra OR, Leng X, Vaccarino A, Skelly M, Lanzini M, Paz Hidalgo M, Soares CN, Kennedy SH, Frey BN. Performance of the Biological Rhythms Interview for Assessment in Neuropsychiatry: An Item Response Theory and Actigraphy Analysis. *J. Affect. Disord.* 2018;225:54–63.

115. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005;437(7063):1257–63.

116. Saeb-Parsy K, Lombardelli S, Khan FZ, McDowall K, Au-Yong IT, Dyball RE. Neural connections of hypothalamic neuroendocrine nuclei in the rat. *J Neuroendocrinol.* 2000;12(7):635–48.

117. Yi CX, van der Vliet J, Dai J, Yin G, Ru L, Buijs RM. Ventromedial arcuate nucleus communicates peripheral metabolic information to the suprachiasmatic nucleus. *Endocrinology.* 2006;147(1):283–94.

118. Abrahamson EE, Leak RK, Moore RY. The suprachiasmatic nucleus

- projects to posterior hypothalamic arousal systems. *Neuroreport*. 2001;12(2):435–40.
119. Sanchez-Lasheras C, Konner AC, Bruning JC. Integrative neurobiology of energy homeostasis-neurocircuits, signals and mediators. *Front Neuroendocrinol*. 2010;31(1):4–15.
120. Zhu C, Xu Y, Jiang Z, Tian JB, Cassidy RM, Cai ZL. Disrupted hypothalamic CRH neuron responsiveness contributes to diet-induced obesity. *EMBO Rep*. 2020;21:e49210.
121. Luo AH, Aston-Jones G. Circuit projection from suprachiasmatic nucleus to ventral tegmental area: a novel circadian output pathway. *Eur J Neurosci*. 2009;29(4):748–60.
122. Kalsbeek A, Palm IF, La Fleur SE, Scheer FAJL, Perreau-Lenz S, Ruiters M, Kreier F, Cailotto C, Buijs RM. SCN outputs and the hypothalamic balance of life. *J Biol Rhythms*. 2006;21(6):458–69.
123. Kim ER, Xu Y, Cassidy RM, Lu Y, Yang Y, Tian J. Paraventricular hypothalamus mediates diurnal rhythm of metabolism. *Nat Commun*. 2020;101:3794.
124. Saper CB, Lu J, Chou TC. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci*. 2005;28:152–7.
125. Sylvester CM, Krout KE, Loewy AD. Suprachiasmatic nucleus projection to the medial prefrontal cortex: a viral transneuronal tracing study. *Neurosci*. 2002;114:1071–80.
126. Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y, Oshinsky ML. A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nat Neurosci*. 2001;4:732–8.
127. Sollars PJ, Pickard GE. The neurobiology of circadian rhythms. *Psychiatr Clin North Am*. 2015;38(4):645–65.
128. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients*. 2021;13(10):3480.
129. Lu M, Flanagan JU, Langley RJ, Hay MP, Perry JK. Targeting growth hormone function: strategies and therapeutic applications. *Signal Transduct Target Ther*. 2019;4:3.

130. Zisapel N. New Perspectives on the Role of Melatonin in Human Sleep, Circadian Rhythms and Their Regulation. *Br. J. Pharmacol.* 2018;175:3190–9.

131. Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, Smith AF. Melatonin for the Promotion of Sleep in Adults in the Intensive Care Unit. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;2018:1–40.

132. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68(9):2112–6.

133. King DP, Zhao Y, Sangoram AM, Wilsbacher LD, Tanaka M, Antoch MP, Steeves TD, Vitaterna MH, Kornhauser JM, Lowrey PL, Turek FW, Takahashi JS. Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell.* 1997;89(4):641–53.

134. Antoch MP, Song EJ, Chang AM, Vitaterna MH, Zhao Y, Wilsbacher LD, Sangoram AM, King DP, Pinto LH, Takahashi JS. Functional identification of the mouse circadian Clock gene by transgenic BAC rescue. *Cell.* 1997;89(4):655–67.

135. Reddy AB, Karp NA, Maywood ES, Sage EA, Deery M, O'Neill JS, Wong GKY, Chesham J, Odell M, Lilley KS, Kyriacou CP, Hastings MH. Circadian orchestration of the hepatic proteome. *Curr Biol.* 2006;16(11):1107–15.

136. Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science.* 2010;330(6009):1349–54.

137. Haque SN, Booreddy SR, Welsh DK. Effects of BMAL1 manipulation on the brain's master circadian clock and behavior. *Yale J Biol Med.* 2019;92:251–8.

138. Sussman W, Stevenson M, Mowdawalla C, Mota S, Ragolia L, Pan X. BMAL1 controls glucose uptake through paired-homeodomain transcription factor 4 in differentiated Caco-2 cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2019;317(3):492-501.

139. Gu F, Klerman EB, Kim S, Moore S, Yu K, Albert PS. Diurnal variation of metabolites in three individual participants. *Chronobiol Int* 2019; 36:332–42.

140. Hirano A, Fu YH, Ptacek LJ. The intricate dance of post-translational modifications in the rhythm of life. *Nat Struct Mol Biol* 2016;23:1053–60.

141. Kim BH, Joo Y, Kim M-S, Choe HK, Tong Q, Kwon O. Effects of Intermittent Fasting on the Circulating Levels and Circadian Rhythms of Hormones. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(4):745–56.

142. Yang Y, Duguay D, Fahrenkrug J, Cermakian N, Wing SS. USP2 regulates the intracellular localization of PER1 and circadian gene expression. *J Biol Rhythms*. 2014; 29:243–256.
143. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin: a versatile protector against oxidative DNA damage. *Molecules*. 2018;23:530.
144. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol*. 2018;175:3190–9.
145. Razavi P, Devore EE, Bajaj A, Lockley SW, Figueiro MG, Ricchiuti V, James Gauderman W, Hankinson SE, Willett WC, Schernhammer ES. Shift Work, Chronotype, and Melatonin Rhythm in Nurses. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev*. 2019;28:1177–86.
146. Chang AM, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening Use of Light-Emitting EReaders Negatively Affects Sleep, Circadian Timing, and next-Morning Alertness. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015;112:1232–7.
147. Zhang Y, Papantoniou K. Night Shift Work and Its Carcinogenicity. *Lancet Oncol*. 2019;20:e550.
148. McGlashan EM, Coleman MY, Vidafar P, Phillips AJK, Cain SW. Decreased Sensitivity of the Circadian System to Light in Current, but Not Remitted Depression. *J. Affect. Disord*. 2019;256:386–92.
149. Knufinke M, Fittkau-Koch L, Møst EIS, Kompier MAJ, Nieuwenhuys A. Restricting Short-Wavelength Light in the Evening to Improve Sleep in Recreational Athletes—A Pilot Study. *Eur. J. Sport Sci*. 2019;19:728–35.
150. Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, Aon MA, Royer P, Pein L. Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. *Cell Metab*. 2019;30:462–76.
151. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, Kelly N, Liu YE. Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity: the TREAT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1491–9.
152. Ikegami K, Refetoff S, Van Cauter E, Yoshimura T. Interconnection

between circadian clocks and thyroid function. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:590–600, 37–40.

153. Wehrens SM, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN. Meal timing regulates the human circadian system. *Curr Biol*. 2017;27(12):1768–75,

154. Jiang XC. Phospholipid transfer protein: its impact on lipoprotein homeostasis and atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2018; 59:764–71.

155. Gold AK Kinrys G. Treating Circadian Rhythm Disruption in Bipolar Disorder *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(3):14.

156. Douma LG Gumz ML. Circadian Clock-Mediated Regulation of Blood Pressure. *Free Radic Biol Med*. 2018;119:108–14.

157. Rutter J, Reick M, Wu LC, McKnight SL. Regulation of clock and NPAS2 DNA binding by the redox state of NAD cofactors. *Science*. 2001;293(5529):510–4.

158. Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T. Nutrient availability regulates SIRT1 through a forkhead-dependent pathway. *Science*. 2004;306(5704):2105–8.

159. Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, Hekking B, Kessler B, Howitz KT, Gorospe M, de Cabo R, Sinclair DA. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science*. 2004;305(5682):390–2.

160. Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M, Sassone-Corsi P. Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*. 2009;324(5927):654–7.

161. Ramsey KM, Yoshino J, Brace CS, Abrassart D, Kobayashi Y, Marcheva B, Hong H-K, Chong JL, Buhr ED, Lee C, Takahashi JS, Imai S-I, Bass J. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis. *Science*. 2009;324(5927):651–4.

162. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab*. 2005;1(1):15–25.

163. Lamia KA, Sachdeva UM, DiTacchio L, Williams EC, Alvarez JG, Egan

DF, Vasquez DS, Juguilon H, Panda S, Shaw RJ, Thompson CB, Evans RM. AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science*. 2009;326(5951):437–40.

164. Canto C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, Lagouge M, Noriega L, Milne JC, Elliott PJ, Puigserver P, Auwerx J. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature*. 2009;458(7241):1056–60.

165. Zhou L, Zhang Z, Nice E, Huang C, Zhang W, Tang Y. Circadian rhythms and cancers: the intrinsic links and therapeutic potentials. *J Hematol Oncol*. 2022;15:21.

166. Liu X, Chen B, Huang Z, Duan R, Li H, Xie L, Wang R, Li Z, Gao Y, Zheng Y. Effects of poor sleep on the immune cell landscape as assessed by single-cell analysis. *Commun Biol*. 2021;4:1325.

167. Dimitrov S, Lange T, Tieken S, Fehm HL, Born J. Sleep associated regulation of T helper 1/T helper 2 cytokine balance in humans. *Brain Behav Immun*. 2004;18:341–8.

168. Reid KJ, Assessment of Circadian Rhythms. *Neurol Clin*. 2019;37(3):505–26.

169. Vaccaro A, Kaplan Dor Y, Nambara K, Pollina EA, Lin C, Greenberg ME, Rogulja D. Sleep loss can cause death through accumulation of reactive oxygen species in the gut. *Cell*. 2020;181:1307–28.e15.

170. Brooks JF, 2nd, Behrendt CL, Ruhn KA, Lee S, Raj P, Takahashi JS, Hooper LV. The microbiota coordinates diurnal rhythms in innate immunity with the circadian clock. *Cell*. 2021;184:4154–67.e12.

171. Ashok Kumar PV, Dakup PP, Sarkar S, Modasia JB, Motzner MS, Gaddameedhi S. It's about time: advances in understanding the circadian regulation of DNA damage and repair in carcinogenesis and cancer treatment outcomes. *Yale J Biol Med*. 2019;92:305–316.

172. Morgan MN, Dvuchbabny S, Martinez CA, Kerr B, Cistulli PA, Cook

KM. The cancer clock is (not) ticking: links between circadian rhythms and cancer. *Clocks Sleep*. 2019;1:435–58.

173. Chu LW, Till C, Yang B, Tangen CM, Goodman PJ, Yu K, Zhu Y, Han S, Hoque AM, Ambrosone C. Circadian genes and risk of prostate cancer in the prostate cancer prevention trial. *Mol Carcinog*. 2018; 57:462–66.

174. Arafa K, Emara M. Insights about circadian clock and molecular pathogenesis in gliomas. *Front Oncol*. 2020;10:199.

175. Sulli G, Lam MTY, Panda S. Interplay between circadian clock and cancer: new frontiers for cancer treatment. *Trends Cancer*. 2019;5:475–94.

176. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Altieri A, Benbrahim-Tallaa L, Cogliano V. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol*. 2007;8:1065–6.

177. Wood PA, Yang X, Taber A, Oh EY, Ansell C, Ayers SE, Al-Assaad Z, Carnevale K, Berger FG, Peña MM. Period 2 mutation accelerates *ApcMin*/⁺ tumorigenesis. *Mol Cancer Res*. 2008;6:1786–93.

178. Papagiannakopoulos T, Bauer MR, Davidson SM, Heimann M, Subbaraj L, Bhutkar A, Bartlebaugh J, Vander Heiden MG, Jacks T. Circadian rhythm disruption promotes lung tumorigenesis. *Cell Metab*. 2016;24:324–31.

179. Braun R, Kath WL, Iwanaszko M, Kula-Eversole E, Abbott SM, Reid KJ, Zee PC, Allada R. Reply to Laing et al.: Accurate prediction of circadian time across platforms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116:5206–8.

180. Resuehr D, Wu G, Johnson RL, Young ME, Hogenesch JB, Gamble KL. Shift Work Disrupts Circadian Regulation of the Transcriptome in Hospital Nurses. *J. Biol. Rhythm*. 2019;34:167–77.

181. Zada D, Sela Y, Matosevich N, Monsonogo A, Lerer-Goldshtein T, Nir Y, Appelbaum L. *Parp1* promotes sleep, which enhances DNA repair in neurons. *Mol Cell*. 2021;81:4979–93

182. Капустянська АА. Застосування препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» в комплексному лікуванні загострення подагричного артриту з метаболічним артритом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник

Української медичної стоматологічної академії. 2010;10(30):54–8.

183. Прокопюк ВЮ, Фалько ОВ, Мусатова ІБ, Прокопюк ОС, Роєнко ОО, Терехова ОО, Чуб ОВ. Кріоконсервування та низькотемпературне зберігання плацентарних біооб'єктів. Проблеми кріобіології і кріомедицини. 2015;25(4):291–310.

184. Hladkykh FV. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2022;39(1):48–56.

185. Кошурба ІВ. Дослідження впливу кріоекстракту плаценти на процеси цитолізу та перекисного окислення ліпідів за CCL4 –індукованого ураження печінки. *Сучасні медичні технології*. 2022;3:46-54.

186. Малова НГ, Комарова ІВ, Сиротенко ЛА, Бречка НМ, Курилко ЮС, Комісова ТЄ, Гольцев АМ. Коригування рівня тиреоїдних гормонів у щурів під впливом кріоекстракту плаценти. *Проблеми кріобіології і кріомедицини* 2021;31(4):353–63.

187. Гладких ФВ, Чиж НА, Манченко АА, Белочкина ІВ, Михайлова ІП. Влияние криоконсервированного экстракта плаценты на отдельные биохимические показатели лечебной эффективности и токсичности диклофенака натрия при адьювантиндуцированном артрите в эксперименте. *Фармация и фармакология*. 2021;9(4):278-93.

188. Гладких ФВ, Чиж МО. Модуляція мелоксикам-індукованих змін секреторної та моторної активності шлунка шляхом застосування кріоекстракту плаценти. *Праці Наукового Товариства ім. Т.Г. Шевченка. Медичні науки*. 2021;64(1):84–94.

189. De Debashree, Chakraborty PD, Bhattacharyya D. Analysis of free and bound NADPH in aqueous extract of human placenta used as wound healer. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009;877(24):2435-42.

190. Rogulska O, Tykhvynska O, Revenko O, Grischuk V, Mazur S, Volkova N, Vasyliiev R, Petrenko A, Petrenko Y. Novel cryopreservation approach providing off-the-shelf availability of human multipotent mesenchymal stromal cells for

clinical applications. *Stem Cells International*. 2019;2019:4150690.

191. Гладких ФВ. Експериментальне дослідження впливу кріоконсервованого екстракту плаценти на протизапальну активність диклофенаку натрію. *Innov Biosyst Bioeng*, 2021;5(3):144–52.

192. Козуб ММ, Козуб МІ, Скибіна БП. Експериментальне обґрунтування застосування кріоекстракту плаценти у пацієток при синдромі передчасної недостатності яєчників. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2016; 27(ч. 1): 117–23.

193. Шевченко НО, Сомова КВ, Воліна ВВ, Прокопюк ВЮ, Прокопюк ОС. Динаміка активності та тривалості функціонування кріоконсервованих кріоекстракту, клітин та фрагментів плаценти в організмі експериментальних тварин. *Morphologia*. 2016;10(2):93-8.

194. Hackethal J, Weihs AM, Karner L, Metzger M, Dungal P, Hennerbichler S, Redl H, Teuschl-Woller AH. Novel Human Placenta-Based Extract for Vascularization Strategies in Tissue Engineering. *Tissue Eng Part C Methods*. 2021;27(11):616-32.

195. Zhang D, Lijuan G, Jingjie L, Zheng L, Wang C, Wang Z, Liu L, Mira L, Sung C. Cow placenta extract promotes murine hair growth through enhancing the insulin - like growth factor-1. *Indian J Dermatol*. 2011;56(1):14-8. de Toledo A, Nomoto K, Hirano E, Tohda C. Horse Placental Extract Enhances Neurogenesis in the Presence of Amyloid β . *Nutrients*. 2021;13(5):1672.

196. Tansathien K, Ngawhirunpat T, Rangsimawong W, Patrojanasophon P, Opanasopit P, Nuntharatanapong N. In Vitro Biological Activity and In Vivo Human Study of Porcine-Placenta-Extract-Loaded Nanovesicle Formulations for Skin and Hair Rejuvenation. *Pharmaceutics*. 2022;14(9):1846.

197. Kim SM, Diao WJ, An W, Kim HJ, Lim HJ, Kim KN, Bae GW, Kang JS. Effect of Porcine Placental Extract Mixture on Alcohol-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(5):2029-37.

198. Yamauchi A, Kamiyoshi A, Sakurai T, Miyazaki H, Hirano E, Lim HS, Kaku T, Shindo T. Placental extract suppresses cardiac hypertrophy and fibrosis in

- an angiotensin II-induced cachexia model in mice. *Heliyon*. 2019 Oct; 5(10): e02655.
199. Hladkykh FV, Chyzh MO. Modulation of meloxicam-induced changes in gastrointestinal and motor activity of the stomach by applying placenta cryoextract. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2021;64(1):84-94.
200. Koshurba I, Hladkykh F, Chyzh M. Порівняльна характеристика противиразкової активності кріоекстракту плаценти за різних режимів застосування в експерименті. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2022;22(2):65-70.
201. Гладких ФВ, Чиж МО. Нестероїдні протизапальні засоби: сучасне уявлення про механізми ушкодження травного тракту, недоліки препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗЗ-індуваної езофагогастроколонопатії. *Гастроентерологія*. 2020;4:253–66.
202. Кошурба ІВ, Гладких ФВ, Чиж МО. Порівняльна характеристика противиразкової активності кріоекстракту плаценти за різних режимів застосування в експерименті. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2020;22,2(78):65-70.
203. Hladkykh F. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2022; 39 (1): 48–56.
204. Hladkykh FV. The effect of meloxicam and cryopreserved placenta extract on initial inflammatory response - an experimental study. *Ceska Slov Farm*. 2021;70(5):179-85.
205. Nagae M, Nagata M, Teramoto M, Yamakawa M, Matsuki T, Ohnuki K, Shimizu K. Effect of Porcine Placenta Extract Supplement on Skin Condition in Healthy Adult Women: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2020;12(6):1671.
206. Barat T, Abdollahimajd F, Dadkhahfar S, Moravvej H. Evaluation of the efficacy and safety of cow placenta extract lotion versus minoxidil 2% in the treatment of female pattern androgenetic alopecia. *Int J Womens Dermatol*. 2020;6(4):318-21.

207. Alyasin S, Nabavizadeh SH, Esmaeilzadeh H, et al. Efficacy of oral supplementation of whey protein in patients with contact dermatitis: a pilot randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Dermatol Ther.* 2020;33:e14260.

208. Хорн Дж. А., Остберг О. (1976). Анкета для самооценки для определения утреннего и вечернего ритмов в циркадных ритмах человека. *Int J Chronobiol* 4: 97–110.

209. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. М.: Наука, 1986. 244 с.

210. Аветіков ДС, Єрошенко ГА, Ву В'єт Куонг, Лепський ВВ. Цитологічне обґрунтування доцільності застосування нанокапсул фосфатидилхоліну в комплексному лікуванні одонтогенних флегмон дна порожнини рота. *Світ медицини та біології.* 2014; 4 (46):12-5.

211. Скрипник В.М., Аветіков Д.С., Єрошенко Г.А. Морфофункціональне обґрунтування профілактики післяопераційних патологічних рубців обличчя та шиї. *Світ медицини та біології.* 2012.; 4: 96-9.

212. Goltsev AN, editor. Placenta: cryopreservation, clinical use. Kharkiv; 2013. 268 p.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Личман ВО, Аветіков ДС, Локес КП, Скікевич МГ, Бондаренко ВВ, Прихідько РА. Застосування кріоекстракту плаценти в комплексному лікуванні пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації. Український стоматологічний альманах. 2020;2:58-61.

2. Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, Steblovsky DV, Bondarenko VV, Shlykova OA, Kaidashev IP. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. Wiadomości Lekarskie. 2021.Vol. LXXIV1346–1348. <https://doi.org/10.36740/WLek202106111>

3. Lokes KP, Lychman VO, Steblovsky DV, Bondarenko VV, Avetikov DS. Dynamics of changes of C-reactive protein in the serum content in patients with phlegmons of the jaws and facial localization at different terms of the drug. Світ медицини та біології. 2021;3 (77):97-101. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2021-3-77-97-101>

4. Личман ВО, Локес КП, Аветіков ДС, Горлач НВ, Гончаренко ОО, Шарай ЮР. Вплив кріоконсервованої плаценти на динаміку клінічних показників при лікуванні пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації з урахуванням циркадного ритму. Український стоматологічний альманах.2021;4:11-14. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.4.2021.02>

5. Личман ВО, Скікевич МГ, Волошина ЛІ, Гаврильєв ВМ, Аветіков ДС. Цитологічна характеристика регенеративних процесів у гнійній рані залежно від часу оперативного втручання (ранок – вечір) і хронотипу пацієнтів (ранковий і вечірній хронотипи). Український стоматологічний альманах.2022;1:29-31. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.1.2022.05>

Додаток Б

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Аветіков ДС, Скікевич МГ, Личман ВО. Використання препарату «Кріоцел» в комплексному лікуванні гострої одонтогенної інфекції. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї», присвяченої 155-річчю з дня народження першого завідувача кафедри хірургічної стоматології, професора М.Б. Фабриканта і 50-річчю полтавського періоду кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї Української медичної стоматологічної академії. Полтава, 14-15 листопада 2019 р., с. 17-18.

2. Lichman VO. Application of cryoconserved placenta in complex treatment of phlegmon of jaw-facial localization. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку стоматології та щелепно-лицевої хірургії», присвяченої 100-річчю з дня заснування Української медичної стоматологічної академії та 80-й річниці з дня народження одного з фундаторів хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії України професора Рибалова Олега Васильовича. Полтава, 7 травня 2021 р., с. 165-166.

3. Lychman VO, Avetikov DS, Lokes KP, Steblovsky DV. The use of placental cryoextract to prevent the formation of pathological scars in patients with different types of chronotype. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екстрена та невідкладна допомога в Україні: організаційні, правові, клінічні аспекти». Полтава, 26 лютого 2021 р., с. 110.

4. Личман ВО, Аветіков ДС, Стебловський ДВ. Застосування кріоекстракту плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації «Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології». Чернівці, 4-5 травня 2020 р., с. 24-25.

5. Аветіков ДС, Личман ВО, Кравченко СБ. Перспектива застосування кріоконсервованої плаценти в комплексному лікуванні одонтогенних флегмон щелепно-лицевої ділянки. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю з нагоди 100-річчя стоматологічного факультету НМУ «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія». Київ, 15 травня 2020 р., с.72-74.

6. Личман ВО, Аветіков ДС. Біохімічні обґрунтування застосування кріоекстракту плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації. Матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути». Київ, 3 червня 2020 р., с. 124-125.

7. Личман ВО. Застосування кріоконсервованої плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної стоматології», присвяченої 100-річчю стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Київ, 18-19 березня 2021р., с. 294-295.

Додаток В

Наукові праці, в яких опубліковано додаткові наукові результати дисертації:

1. Пат. 130501 UA, МПК (2018.01) А 61В 17/00 А61К 31/00 А 61Р 31/00. Спосіб місцевого лікування гнійних ран у пацієнтів з одонтогенними абсцесами та флегмонами щелепно-лицевої локалізації / Д. С. Аветіков, В. В. Бондаренко, Р. В. Бондаренко, В. О. Личман, І. В. Яценко ; заявник ВДНЗУ УМСА. – № u 2018 06568 ; заявл. 11.06.2018 ; опубл. 10.12.2018, Бюл. № 23.

2. Реєстраційна картка технології № 0621U000085. Технологія клінічної оцінки репаративного процесу в гнійній рані / заяв. Д.С. Аветіков, К.П. Локес, В.О. Личман, В.В. Микитенко; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР : 0119U102862. – Дата реєстрації : 11-10-2021.

Додаток Г1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

ОКНП «Чернівецька обласна клінічна
лікарня»Дмитро ДОМБРОВСЬКИЙ
2023 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень**

1. Назва впровадження: Вдосконалення консервативного лікування пацієнтів з одонтогенними флегмонами із застосуванням екстракту кріоконсервованої плаценти.

2. Установа-розробник, адреса: Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії.

3. Автори впровадження: Давид АВЕТИКОВ, Віталій ЛИЧМАН, Катерина ЛОКЕС, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Валерій БОНДАРЕНКО, Оксана ШЛИКОВА, Ігор КАЙДАШЕВ.

4. Джерела інформації: Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, et al. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. Wiad Lek. 2021;74(6):1346-8.

4. Де впроваджено: підрозділ хірургічної стоматології ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня».

5. Термін впровадження: січень 2022 р.-листопад 2022 р.

6. Загальна кількість спостережень: 23

а) позитивні (кількість спостережень) - 23;

б) негативні (кількість спостережень) - 0;

в) невизначені (кількість спостережень) - 0;

7. Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями, викладеними в джерелах інформації (п.4): вдосконалений метод лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації із застосуванням кріоконсервованої плаценти дозволяє оптимізувати та скоротити терміни лікування пацієнтів із даною патологією в середньому на 1,47 доби.

8. Зауваження, пропозиції: рекомендовано для впровадження в практику охорони здоров'я

«13» 03 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
начальник підрозділу хірургічної стоматології
ОКНП «Чернівецька обласна
клінічна лікарня»

Олександр КУШНІР

Додаток Г2

Затверджую
 Перший проректор
 закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Полтавського державного
 медичного університету
 проф. Валентин ДВОРНИК



«09» березня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Вдосконалення консервативного лікування пацієнтів з одонтогенними флегмонами із застосуванням екстракту кріоконсервованої плаценти.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Давид АВЕТИКОВ, Віталій ЛИЧМАН, Катерина ЛОКЕС, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Валерій БОНДАРЕНКО, Оксана ШЛИКОВА, Ігор КАЙДАШЕВ.

Джерело інформації: Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, et al. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. Wiad Lek. 2021;74(6):1346-1348.

Впроваджено: в навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету, доцент Катерина ЛОКЕС.

Термін впровадження: 05.01.2021 до 09.03.2023.

Включено: до тематичного плану лекцій та практичних занять з модулю «Запальні процеси щелепно-лицевої ділянки»

Оговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол № 14 від «09» березня 2023 р).

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна за впровадження: Катерина ЛОКЕС

Додаток ГЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Центру стоматологічної імплантації

«Клініка Чертова»



С. О. Чертов

« » 2023 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Вдосконалення консервативного лікування пацієнтів з одонтогенними флегмонами із застосуванням екстракту кріоконсервованої плаценти.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Давид АВЕТІКОВ, Віталій ЛИЧМАН, Катерина ЛОКЕС, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Валерій БОНДАРЕНКО, Оксана ПЛИКОВА, Ігор КАЙДАШЕВ.

Джерело інформації: Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, et al. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. Wiad Lek. 2021;74(6):1346-1348.

Де і коли впроваджено: січень 2021 – листопад 2022, Центр стоматологічної імплантації «Клініка Чертова»

Результати застосування методу: за період з 05.01.2021 до 01.11.2022.

Ефективність впровадження: вдосконалений метод лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації із застосуванням кріоконсервованої плаценти дозволяє оптимізувати та скоротити терміни лікування пацієнтів із даною патологією в середньому на 1,47 доби.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

головний лікар Центру стоматологічної імплантації «Клініка Чертова»


Сергій ЧЕРТОВ

Дата _____

Підпис _____

Додаток Г4

Затверджую
 Проректор з наукової роботи ДДМУ
 професор Олександр ГУДАР'ЯН



» _____ 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Вдосконалення консервативного лікування пацієнтів з одонтогенними флегмонами із застосуванням екстракту кріоконсервованої плаценти.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Давид АВЕТИКОВ, Віталій ЛИЧМАН, Катерна ЛОКЕС, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Валерій БОНДАРЕНКО, Оксана ШЛИКОВА, Ігор КАЙДАШЕВ.

Джерело інформації: Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, et al. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. Wiad Lek. 2021;74(6):1346-1348.

Де і коли впроваджено: стоматологічне відділення медичного центру ДДМУ.

Результати застосування методу: за період з 05.01.2021 до 01.11.2022.

Ефективність впровадження: вдосконалений метод лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації із застосуванням кріоконсервованої плаценти дозволяє оптимізувати та скоротити терміни лікування пацієнтів із даною патологією в середньому на 1,47 доби.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження: директор медичного центру Сергій Ширінкін.

Дата _____

Підпис _____

Додаток Г5

Затверджую
Директор
КНП «МЛЕ та ШМД ЗМР»
Дмитро ЛИЧМЕНКО



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Вдосконалення консервативного лікування пацієнтів з одонтогенними флегмонами із застосуванням екстракту кріоконсервованої плаценти.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Давид АВЕТИКОВ, Віталій ЛИЧМАН, Катерина ЛОКЕС, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Валерій БОНДАРЕНКО, Оксана ШЛИКОВА, Ігор КАЙДАШЕВ.

Джерело інформації: Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, et al. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. Wiad Lek. 2021;74(6):1346-1348.

Впроваджено: у відділення щелепно-лицевої хірургії та отоларингології КНП «МЛЕ та ШМД ЗМР» м. Запоріжжя.

Термін впровадження: 05.01.2021 до 01.11.2022.

Включено: до протоколу лікування «Запальних процесів щелепно-лицевої ділянки».

Результати застосування методу: за період з 05.01.2021 до 01.11.2022.

Ефективність впровадження: вдосконалений метод лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації із застосуванням кріоконсервованої плаценти дозволяє оптимізувати та скоротити терміни лікування пацієнтів із даною патологією в середньому на 1,47 доби.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження: _____ зав. від. Сурен ВАРЖАПЕТЯН

Дата 13.03.2023р.

Підпис _____

Додаток Гб



Затверджую
Директору
КНП «ВОКЛ ім. М.І. Пирогова ВОР»
Василь Паненко

«14» березня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Вдосконалення консервативного лікування пацієнтів з одонтогенними флегмонами із застосуванням екстракту кріоконсервованої плаценти.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Давид АВЕТІКОВ, Віталій ЛИЧМАН, Катерина ЛОКЕС, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Валерій БОНДАРЕНКО, Оксана ШЛИКОВА, Ігор КАЙДАШЕВ.

Джерело інформації: Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, et al. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. Wiad Lek. 2021;74(6):1346-1348.

Де і коли впроваджено: у відділенні щелепно-лицевої хірургії Вінницької обл., клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова.

Результати застосування методу: за період з 05.01.2021 до 01.11.2022.

Проліковані 5 хворих з флегмонами щелепно-лицевої ділянки з позитивним клінічним ефектом (№12181; №12781; №13533; №13595, №14014.)

Ефективність впровадження: вдосконалений метод лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації із застосуванням кріоконсервованої плаценти дозволяє оптимізувати та скоротити терміни лікування пацієнтів із даною патологією в середньому на 1,47 доби.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

завідувач відділення
хірургічної стоматології
та щелепно-лицевої хірургії

Микола ЯРЕМЕНКО

Дата 14.03.2023

Підпис 

Додаток Г7

Затверджую
 Головний лікар ТОВ «Університетська
 стоматологічна поліклініка»
 _____ Мирослава ЛЯХІНА
 «13» березня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Вдосконалення консервативного лікування пацієнтів з одонтогенними флегмонами із застосуванням екстракту кріоконсервованої плаценти.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Давид АВЕТИКОВ, Віталій ЛИЧМАН, Катерина ЛОКЕС, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Валерій БОНДАРЕНКО, Оксана ШЛИКОВА, Ігор КАЙДАШЕВ.

Джерело інформації: Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, et al. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. Wiad Lek. 2021;74(6):1346-1348.

Де і коли впроваджено: ТОВ «Університетська стоматологічна поліклініка», м. Ужгород.

Результати застосування методу: за період з 05.01.2021 до 01.11.2022.

Ефективність впровадження: вдосконалений метод лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації із застосуванням кріоконсервованої плаценти дозволяє оптимізувати та скоротити терміни лікування пацієнтів із даною патологією в середньому на 1,47 доби.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.


Відповідальний за впровадження: Мирослава ЛЯХІНА

Дата 13.03.2023

Підпис М.Ляхіна

Додаток Г8

Затверджую
 Перший проректор
 закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Полтавського державного
 медичного університету



проф. Валентин ДВОРНИК

«09» березня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Вдосконалення консервативного лікування пацієнтів з одонтогенними флегмонами із застосуванням екстракту кріоконсервованої плаценти.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Давид АВЕТИКОВ, Віталій ЛИЧМАН, Катерина ЛОКЕС, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Валерій БОНДАРЕНКО, Оксана ШЛИКОВА, Ігор КАЙДАШЕВ.

Джерело інформації: Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, et al. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. Wiad Lek. 2021;74(6):1346-1348.

Впроваджено: в навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету, доцент Катерина ЛОКЕС.

Термін впровадження: 05.01.2021 до 09.03.2023.

Включено: до тематичного плану лекцій та практичних занять з модулю «Запальні процеси щелепно-лицевої ділянки»

Оговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол № 14 від «09» березня 2023 р).

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна

за впровадження:

Катерина ЛОКЕС

Додаток Г9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Закарпатського державного медичного

університету

професор



Вадим ВІЗІР

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Вдосконалення консервативного лікування пацієнтів з одонтогенними флегмонами із застосуванням екстракту кріоконсервованої плаценти.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Давид АВЕТИКОВ, Віталій ЛИЧМАН, Катерина ЛОКЕС, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Валерій БОНДАРЕНКО, Оксана ШЛИКОВА, Ігор КАЙДАШЕВ.

Джерело інформації: Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, et al. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. Wiad Lek. 2021;74(6):1346-1348.

Впроваджено: в навчальний процес кафедри хірургічної та пропедевтичної стоматології Запорізького державного медичного університету, доцент Сергій ЧЕРТОВ.

Термін впровадження: 05.01.2021 до 01.11.2022.

Включено: до тематичного плану лекцій та практичних занять з модулю «Запальні процеси щелепно-лицевої ділянки»

Оговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол № 7 від «20» лютого 2023 р).

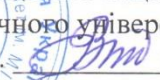
Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри пропедевтичної та хірургічної стоматології,
к. мед. н., доцент

 Сергій ЧЕРТОВ

Додаток Г10

Затверджую
 Проректор закладу вищої освіти
 з наукової роботи
 Вінницького національного
 медичного університету
 проф.  Олег ВЛАСЕНКО
 «14» березня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Вдосконалення консервативного лікування пацієнтів з одонтогенними флегмонами із застосуванням екстракту кріоконсервованої плаценти.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Давид АВЕТИКОВ, Віталій ЛИЧМАН, Катерина ЛОКЕС, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Валерій БОНДАРЕНКО, Оксана ШЛИКОВА, Ігор КАЙДАШЕВ.

Джерело інформації: Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, et al. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. Wiad Lek. 2021;74(6):1346-1348.

Впроваджено: в навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету, завідувач кафедри, професор Сергій ШУВАЛОВ

Термін впровадження: 05.10.2021 до 01.11.2022.

Включено: до тематичного плану лекцій та практичних занять з модулю «Запальні процеси щелепно-лицевої ділянки». Методика лікування хворих з одонтогенними флегмонами, запропонована авторами, має значні позитивний клінічний ефект.

Оговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол № 8 від «14» березня 2023 р).

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження
 завідувач кафедри хірургічної стоматології
 та щелепно-лицевої хірургії,
 проф. ЗВО:

 Сергій ШУВАЛОВ

Додаток Г11

Затверджую
Перший проректор
закладу вищої освіти
Дніпровського державного
медичного університету



проф. Ігор ШПОНЬКА

_____ 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Вдосконалення консервативного лікування пацієнтів з одонтогенними флегмонами із застосуванням екстракту кріоконсервованої плаценти.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Давид АВЕТІКОВ, Віталій ЛИЧМАН, Катерина ЛОКЕС, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Валерій БОНДАРЕНКО, Оксана ШЛИКОВА, Ігор КАЙДАШЕВ.

Джерело інформації: Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, et al. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. Wiad Lek. 2021;74(6):1346-1348.

Впроваджено: в навчальний процес кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології Дніпровського державного медичного університету, професор Наталія ІДАШКІНА.

Термін впровадження: 05.01.2021 до 01.11.2022.

Включено: до тематичного плану лекцій та практичних занять з модулю «Запальні процеси щелепно-лицевої ділянки»

Оговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол № 12 від «26» ЖОВТНЯ 2022 р).

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний
за впровадження:

Сергій ШАНДИБА

Додаток Г12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перша проректорка
Івано-Франківського національного
медичного університету
проф. Ганна ЕРСТЕНЮК

_____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Вдосконалення консервативного лікування пацієнтів з одонтогенними флегмонами із застосуванням екстракту кріоконсервованої плаценти.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Давид АВЕТІКОВ, Віталій ЛИЧМАН, Катерина ЛОКЕС, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Валерій БОНДАРЕНКО, Оксана ШЛИКОВА, Ігор КАЙДАШЕВ.

Джерело інформації: Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, et al. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. Wiad Lek. 2021;74(6):1346-1348.

Впроваджено: в навчальний процес кафедри хірургічної стоматології Івано-Франківського національного медичного університету, професор Василь ПЮРИК.

Термін впровадження: 05.01.2021 до 01.11.2022.

Включено: до тематичного плану лекцій та практичних занять з модулю «Запальні процеси щелепно-лицевої ділянки».

Оговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол № 8 від «09» лютого 2023 р).

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

**Відповідальний
за впровадження:** _____

Василь ПЮРИК

Додаток Г13

Затверджую
Проректор з наукової роботи
ДВНЗ «Ужгородський
національний університет»



проф.

 Іван МИРОНЮК

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Вдосконалення консервативного лікування пацієнтів з одонтогенними флегмонами із застосуванням екстракту кріоконсервованої плаценти.

Ким запроваджено, адреса, автори:

Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Давид АВЕТІКОВ, Віталій ЛИЧМАН, Катерина ЛОКЕС, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Валерій БОНДАРЕНКО, Оксана ШЛИКОВА, Ігор КАЙДАШЕВ.

Джерело інформації: Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, et al. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. Wiad Lek. 2021;74(6):1346-1348.

Впроваджено: в навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та клінічних дисциплін ДВНЗ «Ужгородський національний університет», доцент Павло БРЕХЛІЧУК

Термін впровадження: 05.01.2021 до 01.11.2022.

Включено: до тематичного плану лекцій та практичних занять з модулю «Запальні процеси щелепно-лицевої ділянки»

Оговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол № 10 від «10» березня 2023 р).

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний
за впровадження:



 Павло БРЕХЛІЧУК

Додаток Г14

«Затверджую»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету
доцент

Ігор ГЕРУШ



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів наукових досліджень

1. Пропозиція для впровадження: Вдосконалення консервативного лікування пацієнтів з одонтогенними флегмонами із застосуванням екстракту кріоконсервованої плаценти.

2. Установа-розробник, адреса: Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії.

3. Автори впровадження: Давид АВЕТИКОВ, Віталій ЛИЧМАН, Катерина ЛОКЕС, Дмитро СТЕБЛОВСЬКИЙ, Валерій БОНДАРЕНКО, Оксана ШЛИКОВА, Ігор КАЙДАШЕВ

4. Джерела інформації: Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, et al. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. *Wiad Lek*. 2021;74(6):1346-8. <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202106111.pdf>

5. Назва установи, де відбулося впровадження: впроваджено у навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

6. Форма впровадження: включено до тематичного плану лекційних та практичних занять «Запальні процеси щелепно-лицевої ділянки» для здобувачів вищої освіти та лікарів-інтернів за спеціальністю 221 «Стоматологія».

7. Термін впровадження: 05.01.2021-01.11.2022.

8. Суть впровадження: запропоновано новий метод консервативного лікування пацієнтів з одонтогенними флегмонами із застосуванням екстракту кріоконсервованої плаценти.

9. Обговорено і затверджено: на засіданні кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, протокол № 22 від «10» Вересня 2023 р.

10. Зауваження та пропозиції: не вносилися.
«13» Вересня 2023 р.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри хірургічної стоматології
та щелепно-лицевої хірургії
Буковинського державного
медичного університету,
д. мед. н., професор

Наталія КУЗНЯК

Додаток Д

Виявлення хронотипу працездатності людини (Тест Хорна-Остберга в модифікації С. І. Степанової)

ПІБ _____

Стать _____ вік _____

I. Дайте відповідь на запитання анкети, зазначивши відповідні бали:

1. Коли б Ви вважали за краще вставати, якби були абсолютно вільні у виборі свого розпорядку дня і керувалися при цьому виключно особистими бажаннями?

| Час, година | | Бали |
|-------------|-------------|------|
| Взимку | Влітку | |
| 5.00-6.45 | 4.00-5.45 | 5 |
| 6.46-8.15 | 5.46-7.15 | 4 |
| 8.16-10.45 | 7.16-9.45 | 3 |
| 10.46-12.00 | 9.46-11.00 | 2 |
| 12.01-13.00 | 11.01-12.00 | 1 |

2. Коли б Ви вважали за краще лягати спати, якби планували свій вечірній час абсолютно вільно і керувалися б при цьому виключно особистими бажаннями?

| Час, година | | Бали |
|-------------|-------------|------|
| Взимку | Влітку | |
| 20.00-20.45 | 21.00-21.45 | 5 |
| 20.46-21.30 | 21.46-22.30 | 4 |
| 21.31-00.15 | 22.31-01.15 | 3 |
| 00.16-01.30 | 01.16-02.30 | 2 |
| 01.31-03.00 | 02.31-04.00 | 1 |

3. Чи є сильна ваша потреба в будильнику, якщо вранці Вам необхідно прокинутися в певний час?

| | |
|-------------------------------------|---|
| Зовсім немає потреби | 4 |
| В окремих випадках | 3 |
| Потреба будильника досить сильна | 2 |
| Будильник мені абсолютно необхідний | 1 |

4. Якби Вам довелося готуватися до складання іспитів в умовах жорсткого ліміту часу і використовувати для занять ніч (23.00-02.00 год), наскільки продуктивною була б ваша робота в цей час?

| | |
|--|---|
| Абсолютно марною, зовсім не міг би працювати | 4 |
| Була б деяка користь | 3 |
| Робота була б досить ефективною | 2 |
| Робота була б високоефективною | 1 |

5. Чи легко Вам вставати вранці у звичайних умовах?

| | |
|--------------|---|
| Дуже важко | 1 |
| Досить важко | 2 |
| Досить легко | 3 |
| Дуже легко | 4 |

6. Чи відчуваєте Ви, що повністю прокинулися в перші півгодини після підйому?

| | |
|------------------------|---|
| Дуже велика сонливість | 1 |
| Є невелика сонливість | 2 |
| Досить ясна голова | 3 |
| Повна ясність думки | 4 |

7. Яким є ваш апетит у перші півгодини після підйому?

| | |
|-----------------------|---|
| Апетиту зовсім немає | 1 |
| Апетит знижений | 2 |
| Досить хороший апетит | 3 |
| Чудовий апетит | 4 |

8. Якби Вам довелося готуватися до іспитів в умовах жорсткого ліміту часу і використовувати для підготовки ранній ранок (4-7 год), наскільки продуктивною була б ваша робота в цей час?

| | |
|--|---|
| Абсолютно марною, зовсім не міг би працювати | 1 |
| Була б деяка користь | 2 |
| Робота була б досить ефективною | 3 |
| Робота була б високоефективною | 4 |

9. Чи відчуваєте Ви фізичну втому в перші півгодини після підйому?

| | |
|---|---|
| Дуже велика млявість (до повної розбитості) | 1 |
| Невелика млявість | 2 |
| Незначна бадьорість | 3 |
| Повна бадьорість | 4 |

10. Якщо ваш наступний день вільний від роботи, коли Ви ляжете спати?

| | |
|-----------------------------|---|
| Не пізніше ніж зазвичай | 4 |
| Пізніше на 1 годину і менше | 3 |
| На 1-2 години пізніше | 2 |

11. Чи легко Ви засинаєте у звичайних умовах?

| | |
|--------------|---|
| Дуже важко | 1 |
| Досить важко | 2 |
| Досить легко | 3 |
| Дуже легко | 4 |

12. Ви вирішили зміцнити своє здоров'я за допомогою фізичної культури. Ваш друг запропонував займатися разом по 1 годині двічі за тиждень. Для вашого друга найкраще це робити від 7-ї до 8-ї години ранку. Чи цей період є найкращим і для Вас?

| | |
|------------------------------------|---|
| У цей час я був би в хорошій формі | 4 |
| Я був би в досить гарному стані | 3 |
| Мені було б важко | 2 |
| Мені було б дуже важко | 1 |

13. Коли Ви ввечері почуваетесь настільки втомленим, що маєте лягти спати?

| Час, година | Бали |
|-------------|------|
| 20.00–21.00 | 5 |
| 21.01–22.15 | 4 |
| 22.16–00.45 | 3 |
| 00.46–2.00 | 2 |
| 2.01–3.00 | 1 |

14. При виконанні двогодинної роботи, що вимагає від Вас повної мобілізації розумових сил, який із 4 передбачуваних періодів Ви обрали б для цієї роботи, якби були абсолютно вільні у виборі свого розпорядку дня і керувалися при цьому виключно особистими бажаннями?

| Час, година | Бали |
|-------------|------|
| 8.00–10.00 | 6 |
| 11.00–13.00 | 4 |
| 15.00–17.00 | 2 |
| 19.00–21.00 | 0 |

15. Наскільки велика ваша втома до 23 години?

| | |
|---------------------|---|
| Дуже втомлююся | 5 |
| Помітно втомлююся | 3 |
| Злегка втомлююся | 2 |
| Цілком не втомлююся | 0 |

16. З якоїсь причини Вам довелося лягти спати на кілька годин пізніше, ніж зазвичай. Наступного ранку немає необхідності вставати в певний час. Який із чотирьох запропонованих варіантів Вам найбільше підходить?

| | |
|---|---|
| Прокинуся у звичайний час і більше не засну | 4 |
| Прокинуся у звичайний час і дріматиму | 3 |
| Прокинуся у звичайний час і знову засну | 2 |
| Прокинуся пізніше ніж зазвичай | 1 |

17. Ви мусите чергувати вночі з 4-ї до 6-ї години. Наступний день у Вас вільний. Який із чотирьох запропонованих варіантів для Вас є найбільш прийнятним?

| | |
|--|---|
| Спати буду тільки після нічного чергування | 1 |
| Перед чергуванням подрімаю, а після чергування ляжу спати | 2 |
| Перед чергуванням добре висплюся, а після чергування ще подрімаю | 3 |
| Повністю висплюся перед чергуванням | 4 |

18. Ви мусите протягом 2 годин виконувати важку фізичну роботу. Який час Ви оберете для цього, якщо будете повністю вільні в плануванні свого розпорядку дня і зможете керуватися виключно особистими бажаннями?

| Час, година | Бали |
|-------------|------|
| 8.00-10.00 | 4 |
| 11.00-13.00 | 3 |
| 15.00-17.00 | 2 |
| 19.00-21.00 | 1 |

19. Ви вирішили всерйоз зайнятися спортом. Ваш друг пропонує тренуватися разом двічі за тиждень по 1 годині, найкращий час для нього – 22-23 год. Наскільки сприятливим, судячи із самопочуття, був би цей час для Вас?

| | |
|--|---|
| Так, я був би в гарній формі | 1 |
| Мабуть, я був би в прийнятній формі | 2 |
| Трохи запізно, я був би в поганій формі | 3 |
| Ні, у цей час я зовсім не міг би тренуватися | 4 |

20. О котрій годині Ви воліли вставати в дитинстві під час літніх канікул, коли годину підйому вибирали виключно за вашим особистим бажанням?

| Час, година | Бали |
|-------------|------|
| 5.00-6.45 | 5 |
| 6.46-7.45 | 4 |
| 7.46-9.45 | 3 |
| 9.46-10.45 | 2 |
| 10.46-12.00 | 1 |

21. Уявіть, що Ви можете вільно вибирати свій робочий час. Припустимо, Ви маєте 5-годинний робочий день (включаючи перерви), і ваша робота цікава й задовольняє Вас. Виберіть 5 безперервних годин, коли ефективність вашої роботи була б найвищою.

| Час, година | Бали |
|-------------|------|
| 00.01-5.00 | 1 |
| 5.01-8.00 | 5 |
| 8.01-10.00 | 4 |
| 10.01-16.00 | 3 |
| 16.01-21.00 | 2 |
| 21.01-24.00 | 1 |

22. У який час доби Ви повністю досягаєте вершини своєї трудової діяльності?

| Час, година | Бали |
|-------------|------|
| 00.01-4.00 | 1 |
| 4.01-8.00 | 5 |
| 8.01-9.00 | 4 |
| 9.01-14.00 | 3 |
| 14.01-17.00 | 2 |
| 17.01-24.00 | 1 |

23. Іноді доводиться чути про людей ранкового і вечірнього типу. До якого з цих типів Ви відносите себе?

| | |
|--|---|
| Чітко до ранкового | 6 |
| Швидше до ранкового, ніж до вечірнього | 4 |
| Швидше до вечірнього, ніж до ранкового | 2 |
| Чітко до вечірнього | 0 |

II. Підрахуйте суму балів. $\Sigma =$ _____

III. Оцініть отриманий результат:

| | |
|----------|------------------------------|
| Понад 92 | Чітко виражений ранковий тип |
| 77-91 | Слабо виражений ранковий тип |
| 58-76 | Аритмічний тип |
| 42-57 | Слабо виражений вечірній тип |
| Нижче 41 | Чітко виражений вечірній тип |

IV. Зробіть висновок про притаманний Вам добовий хронотип працездатності.

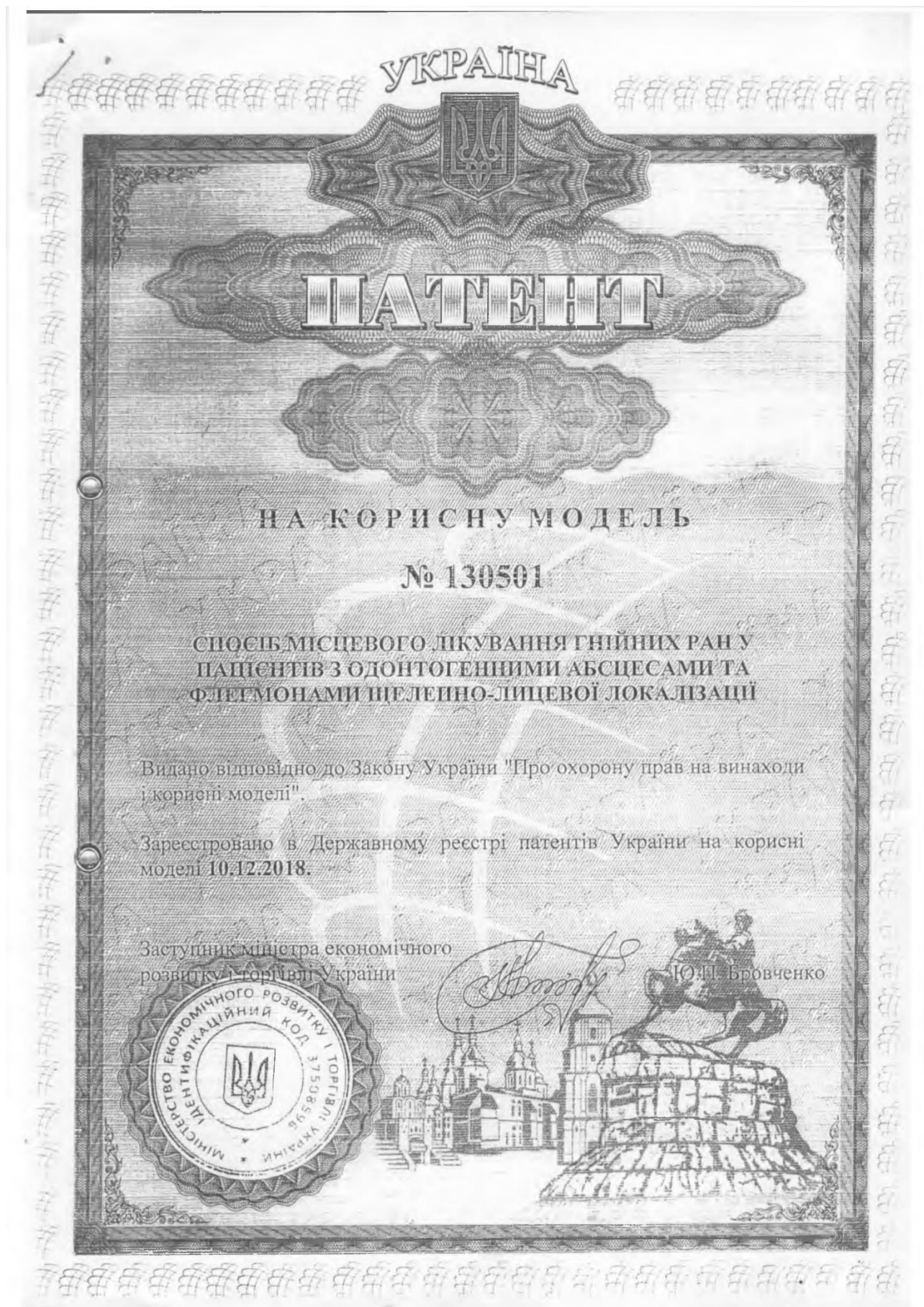
Висновок: _____

Для визначення належності різних хронотипів використовувалася анкета Хорна-Остберга в модифікації С.І. Степанової (Степанова С.И., 1986).

Степанова С.И.

Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. М.: Наука, 1986. 244 с.

Додаток Е1



Додаток Е2

Реєстраційна картка НДДКР

Державний реєстраційний номер: 0119U102862

Відкрита

Дата реєстрації: 13-08-2019

Статус виконавця: 17 - головний виконавець



1. Загальні відомості

Підстава для проведення робіт: 43 - власна ініціатива (якщо робота виконується з власної ініціативи за кошти виконавця НДР або безкоштовно)

КПКВК:

Напрямок фінансування: 2.2 - прикладні дослідження і розробки

Джерела фінансування

7704 - власні кошти, кошти підприємств, установ, організацій, фізичної особи на виконання ініціативних робіт

Загальний обсяг фінансування (тис. грн.): 5

У тому числі по роках (тис. грн.):

| Рік | Фінансування |
|------|--------------|
| 2019 | 1 |
| 2020 | 1 |
| 2021 | 1 |
| 2022 | 1 |
| 2023 | 1 |

2. Замовник

Назва організації: Українська медична стоматологічна академія

Код ЄДРПОУ/ПНН: 02010824

Адреса: вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36011, Україна

Підпорядкованість: Міністерство охорони здоров'я України

Телефон: 380532602051

Е-mail: mail@umsa.edu.ua

WWW: <http://www.umsa.edu.ua>

3. Виконавець

Назва організації: Українська медична стоматологічна академія

Код ЄДРПОУ/ПН: 02010824

Підпорядкованість: Міністерство охорони здоров'я України

Адреса: вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Полтавський р-н., Полтавська обл., 36011, Україна

Телефон: 380532602051

E-mail: mail@umsa.edu.ua

WWW: http://www.umsa.edu.ua

4. Співвиконавець

5. Науково-технічна робота

Назва роботи (укр)

Діагностика, хірургічне та медакментозне лікування пацієнтів з травмами, дефектами та деформаціями тканин, запальними процесами щелепно-лицевої локалізації

Назва роботи (англ)

Diagnosis, surgical and medical treatment of patients with traumas, defects and deformities of tissues, inflammatory processes of maxillofacial localization

Мета роботи (укр)

Провести дослідження, спрямовані на доведення прямої залежності показників тканинної напруги слизової оболонки порожнини рота і електричного опору, що виникає в цих тканинах при різних ступенях натягнення.

Мета роботи (англ)

Conduct studies aimed at proving the direct dependence of indicators of tissue tension of the mucous membrane of the oral cavity and the electrical resistance that occurs in these tissues at different degrees of tension.

Пріоритетний напрям науково-технічної діяльності:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Вид роботи: 48 - прикладна

Очікувані результати: Методи, теорії

Галузь застосування: 22 - Охорона здоров'я

6. Етапи виконання

| Номер | Початок | Закінчення | Звітний документ | Назва етапу |
|-------|---------|------------|------------------|---|
| 1 | 01.2019 | 12.2023 | Остаточний звіт | Діагностика, хірургічне та медакментозне лікування пацієнтів з травмами, дефектами та деформаціями тканин, запальними процесами щелепно-лицевої локалізації |