

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Хатту Вікторія Віталіївна

УДК: 616.314+616.716-002-084-085

**ІНТРА- ТА ПОСТОПЕРАЦІЙНА ПРОФІЛАКТИКА
УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ЗАМІЩЕННІ КІСТКОВИХ ДЕФЕКТІВ
НА ТЛІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ 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 відповідні джерела

_____ В. В. Хатту
(Підпис)

Науковий керівник:

Аветіков Давид Соломонович, доктор медичних наук, професор

Полтава – 2025

АНОТАЦІЯ

Хатту В.В. Інтра- та постопераційна профілактика ускладнень при заміщенні кісткових дефектів на тлі запальних захворювань 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, 2025 рік.

Обґрунтування вибору теми дослідження. Незважаючи на різноманіття сучасних методів профілактики й вдосконалення чинних протоколів ведення пацієнтів під час та після операції видалення зубів, кількість постекстракційних ускладнень є досить великою, коливаючись у межах від 2% до 34%. Крім того, екстракція зубів у пацієнтів з фоновими патологіями, які характеризуються деструктивними змінами в кістковій тканині (кістозні утворення, локалізований остеомієліт, хронічні периапікальні ураження), призводить до утворення численних кісткових дефектів, що суттєво ускладнює подальшу реабілітацію.

Сучасними найбільш розповсюдженими у клінічній практиці матеріалами для заміщення кісткових дефектів є високоочищений колаген, отриманий із губчастої кістки людини, що поєднується з сульфатованими глікозаміногліканами, демінералізований кістковий матрикс у комбінації з гіалуроновою кислотою, синтетичні композиції на основі гідроксиапатиту та трикальційфосфату, гідроксиапатиту з колагеном, а також ксеногенні матеріали на основі замінників кісткової тканини.

Аналізуючи наукові дослідження, можна констатувати, що більшість сучасних автогенних, алогенних, ксеногенних, алопластичних та композиційних матеріалів, крім безумовних переваг, мають певні недоліки. Зокрема, описані випадки їх недостатньої ефективності у профілактиці післяопераційних гнійних ускладнень, особливо в умовах активного

запального процесу.

Винятковий інтерес викликає використання кріоконсервованої плаценти у комплексних схемах реабілітації пацієнтів із постекстракційними кістковими дефектами. Біологічна дія плацентарного матеріалу обумовлена значним вмістом ростових факторів, а також вираженими протизапальними, антибактеріальними та детоксикаційними властивостями, що забезпечують стимуляцію репаративних процесів у кістковій тканині.

Окрім того, перспективним напрямом оптимізації репаративного остеогенезу є використання біофлавоноїду кверцетину. Його терапевтичні властивості доведені у численних клінічних дослідженнях при різноманітних захворюваннях, включаючи стоматологічні патології, завдяки його антиоксидантному, протизапальному та мембраностабілізуючому ефектам.

Наукова новизна роботи. Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в розробці, науковому біохімічному, мікробіологічному обґрунтуванні та клінічному доведенні ефективності новітнього комбінованого підходу до профілактики запальних ускладнень та стимуляції репаративних процесів при видаленні зубів на тлі інфекційного процесу, що базується на комбінованому місцевому застосуванні екстракту кріоконсервованої плаценти та кверцетину.

Уточнено епідеміологічні дані щодо поширеності запальних ускладнень на основі ретро- та проспективного аналізів, які підтвердили високий рівень запальних ускладнень, зокрема альвеоліту (13,7-15,1%), при видаленні зубів на тлі запального процесу, що аргументує необхідність пошуку та впровадження нових ефективних методів профілактики.

Вперше на основі комплексного клініко-статистичного аналізу за сімома ключовими показниками (гіперемія, набряк, щільність тканин, стан рани, епітелізація, контрактура, больовий синдром) доведено, що запропонований доповнений протокол достовірно ($p < 0,05$) прискорює репаративні процеси, ефективно зменшує інтенсивність запальної реакції та больового синдрому, запобігаючи розвитку післяопераційних ускладнень. У

порівняльному аспекті встановлено, що в 2-й клінічній групі на 7-10-у добу післяопераційного періоду спостерігається статистично значуще зниження показника гіперемії слизової оболонки до $0,50 \pm 0,12$ бала, набряку м'яких тканин до $0,17 \pm 0,07$ бала, а показник щільності тканин зменшується до $0,23 \pm 0,07$ бала ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою). Доведено високу позитивну кореляційну залежність ($p < 0,05$) між застосуванням комбінації кріоконсервованої плаценти з кверцетином та швидкістю і якістю загоєння постекстракційної рани на тлі запального процесу.

Науково обґрунтовано біохімічні механізми остеоіндуктивної дії запропонованої комбінації препаратів. Доведено, що її застосування оптимізує двофазний перебіг репаративного остеогенезу, сприяючи достовірно ($p < 0,05$) вищому рівню маркера остеогенезу остеокальцину (в середньому на 19,1% вище групи контролю) та пригніченню маркера резорбції ММП-8 (у середньому на 20,7% нижче групи контролю) у ключові фази загоєння.

Отримало подальший розвиток уявлення про динаміку біохімічних маркерів у ротовій рідині як індикаторі локальних репаративних процесів. Встановлено, що зміни концентрацій остеокальцину та ММП-8 у ротовій рідині відбуваються раніше та є більш вираженими (зростання ММП-8 більше ніж удвічі на 10-у добу) порівняно з показниками у сироватці крові, що доводить їх високу діагностичну цінність. Доповнено дані щодо динаміки мінерального обміну та колагенолізу: встановлено тимчасове, але достовірне ($p < 0,05$) локальне зростання іонізованого кальцію в ротовій рідині (на 9,6–33,3%) та системне підвищення гідроксипроліну в сечі (на 35,5-57,8%) у ранній фазі резорбції. Доведено, що застосування кріоконсервованої плаценти в комбінації з кверцетином сприяє швидшій нормалізації цих показників.

Ідентифіковано специфічний мікробний пейзаж інфікованої постекстракційної рани з домінуванням грампозитивних бактерій (64,4%), зокрема *Staphylococcus aureus* (24,4%), та грамнегативних *Sphingomonas spp.*

(18,9%). Доведено виражений санаційний ефект запропонованої комбінації: встановлено, що її застосування достовірно ($p < 0,0001$) прискорює ерадикацію патогенів, призводячи до зниження мікробного навантаження у 14 разів та повної санації рани вже на 10-у добу, що в середньому на 3,75 доби швидше, ніж при застосуванні стандартного протоколу лікування.

Практичне значення. Включення до стандартного протоколу надання хірургічної стоматологічної допомоги комбінованого застосування екстракту кріоконсервованої плаценти та кверцетину з метою пригнічення гострої запальної реакції в ранньому післяопераційному періоді забезпечує більш швидке та достовірне зменшення гіперемії слизової оболонки з наближенням до фізіологічної норми вже на 10-у добу, виражений протинабряковий ефект, що достовірно фіксується, починаючи з 5-ї доби після втручання, прискорене зменшення пастозності та ущільнення м'яких тканин порівняно зі стандартними методами.

Впровадження в практичну охорону здоров'я комбінаторного застосування екстракту кріоконсервованої плаценти та кверцетину для стимуляції та прискорення репаративних процесів у постекстракційній рані сприяє повному загоєнню первинним натягом без ускладнень, прискоренню епітелізації, досягаючи повної епітелізації рани на 10-у добу. Застосування протоколу з доповненням дозволить покращити якість життя пацієнтів у післяопераційний період завдяки достовірному зниженню інтенсивності больового синдрому з вираженим ефектом, починаючи з 7-ї доби спостереження, більш швидкому відновленню функції жувальних м'язів та амплітуди рухів нижньої щелепи, мінімізуючи прояви контрактури.

Таким чином, запропонований модифікований протокол є ефективним, патогенетично обґрунтованим методом, який, забезпечує профілактику запальних ускладнень, прискорює реабілітацію пацієнтів та рекомендується до впровадження у клінічну практику щелепно-лицевих стаціонарів і хірургічних відділень стоматологічних поліклінік, особливо для осіб із локальними запальними проявами або зниженими можливостями щодо

репаративної регенерації кісткової тканини та постекстракційних ран.

З навчально-практичною метою цей протокол доцільно включати у клінічні алгоритми лікування, як приклад поєднання стандартної хірургічної техніки видалення зуба з біостимулюючою консервативною терапією, що відповідає сучасним принципам доказової медицини.

Ключові слова: операція видалення зуба; запальний процес; альвеоліт; кістковий дефект щелеп; заміщення кісткового дефекту; антиоксиданти; остеорегенерація; втрата кісткової тканини; загоєння рани; профілактика запальних ускладнень; остеогенез; комплексне лікування; нижня щелепа; дефект кісткової тканини; репаративна регенерація.

ABSTRACT

Khattu V.V. Intra- and postoperative prevention of complications during the replacement of bone defects against the background of inflammatory diseases of the maxillofacial localization. Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 - Health Care, specialty 221 - Dentistry. Preparation took place at the Poltava State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2025.

Justification of the choice of the research topic. Despite the variety of modern methods of prevention and improvement of current protocols for managing patients during and after tooth extraction surgery, the number of post-extraction complications is quite large, ranging from 2% to 34%. In addition, tooth extraction in patients with underlying pathologies is characterized by destructive changes in bone tissue (cystic formations, localized osteomyelitis, chronic periapical lesions) leads to the formation of numerous bone defects, which significantly complicates further rehabilitation.

The most common modern materials for replacing bone defects in clinical practice are highly purified collagen obtained from human spongy bone combined

with sulfated glycosaminoglycans, demineralized bone matrix in combination with hyaluronic acid, synthetic compositions based on hydroxyapatite and tricalcium phosphate, hydroxyapatite with collagen, as well as xenogenic materials based on bone tissue substitutes.

Analyzing scientific research, it can be ascertained that most modern autogenous, allogeneic, xenogenic, alloplastic and composite materials, in addition to their undeniable advantages, have certain disadvantages. In particular, cases of their insufficient effectiveness in the prevention of postoperative purulent complications, especially in conditions of active inflammatory process, have been described.

The use of cryopreserved placenta in complex rehabilitation schemes for patients with post-extraction bone defects is of exceptional interest. The biological effect of placental material is due to the significant content of growth factors, as well as pronounced anti-inflammatory, antibacterial and detoxification properties, which provide stimulation of reparative processes in bone tissue.

In addition, a promising direction for optimization of reparative osteogenesis is the use of the bioflavonoid quercetin. Its therapeutic properties have been proven in numerous clinical studies in various diseases, including dental pathologies, due to its antioxidant, anti-inflammatory and membrane-stabilizing effects.

Scientific novelty of the work. The scientific novelty of the dissertation consists in the development, scientific biochemical, microbiological substantiation and clinical proof of the effectiveness of a new combined approach to the prevention of inflammatory complications and stimulation of reparative processes during tooth extraction against the background of an infectious process, based on the combined local application of cryopreserved placenta extract and quercetin.

Epidemiological data on the prevalence of inflammatory complications were clarified based on retro- and prospective analyses, which confirmed the high level of inflammatory complications, in particular alveolitis (13.7-15.1%), during tooth extraction against the background of an inflammatory process, which argues for the need to search for and implement new effective methods of prevention.

For the first time, based on a comprehensive clinical and statistical analysis of seven key indicators (hyperemia, edema, tissue density, wound condition, epithelialization, contracture, pain syndrome), it has been proven that the proposed supplemented protocol significantly ($p<0.05$) accelerates reparative processes, effectively reduces the intensity of the inflammatory reaction and pain syndrome, preventing the development of postoperative complications. In the comparative aspect, it was noted that in the 2nd clinical group on the 7th–10th day of the postoperative period, a statistically significant decrease in the mucosal hyperemia index to 0.50 ± 0.12 points, soft tissue edema to 0.17 ± 0.07 points, and the tissue density index decreases to 0.23 ± 0.07 points ($p<0.05$ compared to the control group). A high positive correlation ($p<0.05$) has been proven between the use of a combination of cryopreserved placenta with quercetin and the speed and quality of healing of the post-extraction wound against the background of the inflammatory process.

The biochemical mechanisms of the osteoinductive action of the proposed combination of drugs have been scientifically substantiated. It has been proven that its use optimizes the two-phase course of reparative osteogenesis, contributing to a significantly ($p<0.05$) higher level of the osteogenesis marker osteocalcin (on average 19.1% higher than the control group) and suppression of the resorption marker MMP-8 (on average 20.7% lower than the control group) in the key phases of wound healing.

The idea of the dynamics of biochemical markers in oral fluid as an indicator of local reparative processes has been further developed. It has been established that changes in the concentrations of osteocalcin and MMP-8 in oral fluid occur earlier and are more pronounced (MMP-8 increases more than twice on the 10th day) compared to indicators in blood serum, which proves their high diagnostic value. Data on the dynamics of mineral metabolism and collagenolysis were supplemented: a temporary but significant ($p<0.05$) local increase in ionized calcium in the oral fluid (by 9.6-33.3%) and a systemic increase in hydroxyproline in the urine (by 35.5-57.8%) were found in the early phase of resorption. It was

proven that the use of cryopreserved placenta in combination with quercetin contributes to a faster normalization of these indicators.

A specific microbial landscape of an infected post-extraction wound was identified with a dominance of gram-positive bacteria (64.4%), in particular *Staphylococcus aureus* (24.4%), and gram-negative *Sphingomonas spp.* (18.9%). The pronounced sanitation effect of the proposed combination has been proven: it was found that its use significantly ($p < 0.0001$) accelerates the eradication of pathogens, leading to a 14-fold reduction in the microbial load and complete wound sanitation on the 10th day, which is on average 3.75 days faster than when using the standard treatment protocol.

Practical significance. Inclusion into the standard protocol for providing surgical dental care of the combined use of cryopreserved placenta extract and quercetin to suppress the acute inflammatory reaction in the early postoperative period provides a faster and more reliable reduction in mucosal hyperemia approaching the physiological norm already on the 10th day, a pronounced anti-edematous effect that is reliably recorded starting from the 5th day after the intervention, an accelerated reduction in pastiness and compaction of soft tissues compared to standard methods.

Introduction into practical health care of the combinatorial use of cryopreserved placenta extract and quercetin for stimulation and acceleration of reparative processes in the post-extraction wound contributes to complete healing by primary tension without complications, acceleration of epithelialization, achieving complete epithelialization of the wound on the 10th day. The use of the protocol with the addition will improve the quality of life of patients in the postoperative period due to a significant reduction in the intensity of pain syndrome with a pronounced effect, starting from the 7th day of observation, faster restoration of the function of the masticatory muscles and the amplitude of movements of the mandible, minimizing the manifestations of contracture.

Thus, the proposed modified protocol is an effective, pathogenetically substantiated method that provides prevention of inflammatory complications,

accelerates the rehabilitation of patients and is recommended for implementation into clinical practice of maxillofacial departments and surgical departments of dental polyclinics, especially for individuals with local inflammatory manifestations or reduced capabilities for reparative regeneration of bone tissue and post-extraction wounds.

For educational and practical purposes, it is advisable to include this protocol in clinical treatment algorithms as an example of combining the standard surgical technique of tooth extraction with biostimulating conservative therapy, which corresponds to modern principles of evidence-based medicine.

Keywords: tooth extraction surgery; inflammatory process; dry socket; jaw bone defect; bone defect replacement; antioxidants; osteoregeneration; bone loss; wound healing; prevention of inflammatory complications; osteogenesis; complex treatment; mandible; bone defect; reparative regeneration.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Khattou V.V. Characteristics of bone defect replacement methods and controlled bone regeneration: a comparative study. Bull Problem Biol Med. 2023;1(168):73-9.

[https://vpbm.com.ua/en/vipusk-1-\(168\),-2023/2023/03/25/xarakteristika-metodik-zam%D1%96sh/](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-1-(168),-2023/2023/03/25/xarakteristika-metodik-zam%D1%96sh/)

(Здобувач провів дослідження і статистичну обробку, аналізував одержані дані, написав статтю).

2. Хатту В.В., Бойко І.В., Гаврильєв В.М., Буханченко О.П., Локес К.П. Інтенсивність катаболізму колагену за умов формування післяопераційного дефекту кісткової тканини нижньої щелепи. Act Probl Modern Med. 2023;23(4):203-6.

<https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/issue/view/21>

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

3. Khattou V.V., Ivanytska O.S., Havryliev V.M., Buhanchenko O.P., Boyko I.V., Lokes K.P., et al. Dynamics of bone formation and osteoresorption markers in patients with postoperative mandibular bone defects. World Med Biol. 2023;4(86):167-70.

<https://womab.com.ua/en/smb-2023-04/10020>

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

4. Хатту В.В. Кісткоутворення та остеорезорбція у пацієнтів із післяопераційними дефектами кісткової тканини нижньої щелепи на тлі запальних процесів / В.В. Хатту // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2024. – Т. 24, вип. 2

(86). – С. 96–98.

<https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/issue/view/23>

(Здобувач провів дослідження і статистичну обробку, аналізував одержані дані, написав статтю).

5. Khattou V., Lokes K., Havryliev V., Yatsenko P., Boyko I., Tsybulniak A., & Avetikon D. Dynamics of clinical indicators of post-extraction wound healing under the conditions of local use of cryopreserved placenta. Ukrainian Dental Almanac, 2025 (2), 32-35.

<https://dental-almanac.org/index.php/journal/article/view/728>

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

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Порівняльна характеристика змін клінічних показників після проведення цистектомії на нижній щелепі / Хатту В.В., Буханченко О.П., Бойко І.В. // Екстрена та невідкладна допомога в Україні: організаційні, правові, клінічні аспекти: матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Полтава, 23 лютого 2024 р. – Полтава, 2024. – С. 168–170.

(Здобувач провів аналіз і оформив тези до друку).

2. Комплексне обстеження пацієнтів із патологічними рубцями шкіри обличчя / Буханченко О.П., Бойко І.В., Хатту В.В., Лупачова К.Є / Застосування сучасних протоколів лікування в щелепно-лицевій хірургії та стоматології матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Полтава, 10-11.04.2025р. – Полтава, 2025. – С.8-10.

(Здобувач провів аналіз і оформив тези до друку).

3. Доповідь на другому міжнародному морфологічному симпозіумі «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» 22–23 червня 2023 року Полтава. Аветіков Д.С., Хатту В.В., Іваницький І.О., Іваницька О.С., Буханченко О.П.

«Можливості використання кріоекстракту плаценти для оптимізації репаративної регенерації кісткової тканини після операції видалення зуба».

4. Стендова доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні методи відновлення зубів». 27–28 квітня 2023 року Полтава. Аветіков Д.С., Хатту В.В., Іваницька О.С., Буханченко О.П. «Вдосконалення інтраопераційної профілактики місцевих ускладнень після цистектомії у поєднанні з операцією видалення зубів».

5. Доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2023». 1 грудня 2023 року м. Полтава. Хатту В.В. «Інтенсивність катаболізму колагену за умов формування післяопераційного дефекту кісткової тканини нижньої щелепи».

6. Доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми і перспективи стоматології та щелепно-лицевої хірургії в умовах сьогодення». 30 листопада 2023 року м. Полтава. Хатту В.В., Аветіков Д.С., Титаренко В.І., Ківа Т.В. «Використання кріоекстракту плаценти для оптимізації репаративної регенерації кісткової тканини при заміщенні кісткових дефектів після операції видалення зуба».

7. Стендова доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 70-й річниці з дня народження доктора медичних наук, професора Михайла Дмитровича Короля «Нариси стоматологічної науки та практики-2023» 19–20 жовтня 2023 року Полтава. Хатту В.В., Локес К.П., Іваницька О.С., Луценко Н.В., Буханченко О.П. «Клінічна оцінка пацієнтів із післяопераційними малими дефектами кісткової тканини нижньої щелепи».

8. Стендова доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Профілактика – запорука стоматологічного здоров'я нації» 29 лютого – 01 березня 2024 року Полтава. Хатту В., Локес К., Іваницька О. «Особливості клінічної оцінки післяопераційного стану пацієнтів при проведенні оперативних втручань, що формують дефект тканини нижньої щелепи».

9. Стендова доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій до дня народження фундатора Полтавської школи ортодонції Л.П. Григор'євої «Сучасні особливості реабілітації ортодонтичних пацієнтів різного віку» 4–5 квітня 2024 року Полтава. Хатту В.В., Локес К.П., Аветіков Д.С. «Обґрунтування використання кріоконсервованої плаценти для оптимізації репаративної регенерації нижньої щелепи (преклінічне дослідження)».

10. Стендова доповідь на V Всеукраїнській дистанційній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Екстрена та невідкладна медицина в Україні: організаційні, правові, клінічні аспекти» 28 лютого 2025 року Полтава. «Ускладнення після видалення зуба на тлі запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації». Хатту В.В., Іваницька О.С., Мокан О.І., Буханченко О.П., Бойко І.В.

11. Стендова доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Застосування сучасних протоколів лікування в щелепно-лицевій хірургії та стоматології» 10–11 квітня 2025 року Полтава. Хатту В.В., Хатту Т. «Негативні наслідки після операції видалення зуба на тлі запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації».

12. Стендова доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Захворювання скронево-нижньощелепного суглобу. мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування» 22 травня 2025 року Полтава. ХАТТУ В.В., ЛОКЕС К.П., АВЕТІКОВ Д.С. «Аналіз ускладнень операції видалення зуба за умов наявності запального процесу».

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 137480. «Застосування екстаку кріоконсервованої плаценти в комбінації з кверцетином в схемі комплексної профілактики запальних ускладнень після операції видалення зуба». Хатту В.В., Аветіков Д.С., Локес К.П., Фаустова М.О.

(Здобувачем і професором Аветіковим Д.С. запропонована ідея написання авторського твору та отримання авторського свідоцтва).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕТОДИКИ І АЛГОРИТМИ ВДОСКОНАЛЕННЯ РЕПАРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ТА ПРОФІЛАКТИКУ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ЕКСТРАКЦІЇ ЗУБА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	29
1.1. Показання до операції видалення зуба.....	29
1.2. Попередження ускладнень запального характеру після операції видалення зуба.....	31
1.3. Методики та алгоритми вдосконалення процесу репаративного остеогенезу при заміщенні дефектів щелепи.....	39
1.4. Застосування препаратів плаценти в репаративній медицині та у стоматології.....	50
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	56
2.1. Загальна характеристика клінічних спостережень та методи обстеження пацієнтів	56
2.2. Застосування кріоекстракту плаценти	57
2.3. Застосування кверцетину	60
2.4. Характеристика оцінки клінічних показників	64
2.5. Характеристика біохімічних методів дослідження	66
2.6. Характеристика мікробіологічних методів дослідження	67
2.7. Характеристика статистичних методів дослідження.....	68
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ ВИДАЛЕННЯ ЗУБА І ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАГОЄННЯ ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОЇ РАНИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ СТАНДАРТНОГО ПРОТОКОЛУ НАДАННЯ ХІРУРГІЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ТА	69

ПРОТОКОЛУ З ДОПОВНЕННЯМ У ПОРІВНЯЛЬНОМУ АСПЕКТІ

3.1. Частота та причини ускладнень після видалення зуба на тлі запального процесу 69

3.2. Динаміка клінічних показників загоєння постекстракційної рани 75

РОЗДІЛ 4. БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА РОТОВІЙ РІДИНІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДЕФЕКТАМИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ ВИДАЛЕННЯ ЗУБА НА ТЛІ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ

90

4.1. Динаміка маркерів утворення кісткової тканини та остеорезорбції у сироватці крові пацієнтів з післяопераційними дефектами кісткової тканини нижньої щелепи на тлі запальних процесів 90

4.2. Динаміка маркерів утворення та остеорезорбції у ротовій рідині пацієнтів із післяопераційними дефектами кісткової тканини нижньої щелепи на тлі запальних процесів 95

4.3. Динаміка показників мінерального обміну в сироватці крові пацієнтів з післяопераційними дефектами кісткової тканини нижньої щелепи на тлі запальних процесів 100

4.4. Динаміка показників мінерального обміну в ротовій рідині пацієнтів з післяопераційними дефектами кісткової тканини нижньої щелепи на тлі запальних процесів 103

4.5. Динаміка гідроксипроліну в добовій сечі пацієнтів з післяопераційними дефектами кісткової тканини нижньої щелепи на тлі запальних процесів 107

РОЗДІЛ 5 МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З КВЕРЦИТИНОМ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЗАПАЛЕННЯ ПІСЛЯ

112

ВИДАЛЕННЯ ЗУБІВ

5.1. Якісний склад мікробіоти вогнища інфекції після видалення зубів 112

5.2. Кількісні показники мікробіоти вогнища інфекції при використанні препарату кріоконсервованої плаценти та його комбінації з кверцитином у комплексному лікуванні запалення після видалення зубів 114

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 123

ВИСНОВКИ 140

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 144

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ 146

ДОДАТКИ 190

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АО – атиоксидант

ВАШ – візуально-аналогова шкала

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ЕККП – екстракт кріоконсервованої плаценти

КУО – колонієутворюючі одиниці

ММП-8 – матриксна металопротеїназа-8

PRF – тромбоцитарнозбагачений фібрін

RANKL – ліганд рецептора активатора ядерного фактора κ B

NF- κ B – ядерний фактор, що підсилює транскрипцію легкого ланцюга В-клітин

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Сучасні клінічні умови в усьому світі, а особливо в Україні через демографічну кризу, війну, погіршення якості харчування, стану довкілля, зумовлюють суттєве зростання чисельності пацієнтів, які потребують хірургічного втручання з екстракції зубів [1-4]. Цей факт актуалізує проблему виникнення гнійно-запальних ускладнень у післяопераційному періоді [5-7]. І сьогодні, незважаючи на різноманіття новітніх методів профілактики й вдосконалення чинних протоколів ведення пацієнтів під час та після операції видалення зубів, поширеність постекстракційних ускладнень є досить великою, коливаючись у межах від 2% до 34% [5, 8, 9].

Водночас, слід зазначити, що екстракція зубів у пацієнтів з фоновими патологіями, які характеризуються деструктивними змінами в кістковій тканині (кістозні утворення, локалізований остеомієліт, хронічні периапікальні ураження), призводить до виникнення чималого розповсюдження кісткових дефектів, які суттєво ускладнюють подальшу реабілітацію [8, 10]. Дослідники наголошують на тому, що найскладнішим і найменш передбачуваним є власне процес репаративної регенерації кісткової тканини на фоні хронічного запалення, яке істотно ускладнює і сповільнює регенеративні процеси [11, 12].

Ретельний аналіз сучасних наукових джерел, присвячених питанням заміщення постекстракційних кісткових дефектів, свідчить про актуальність вибору оптимального остеопластичного матеріалу [13, 14]. Новітніми найбільш розповсюдженими у клінічній практиці матеріалами для заміщення кісткових дефектів є: високоочищений колаген, отриманий із губчастої кістки людини, що поєднується з сульфатованими глікозаміногліканами; демінералізований кістковий матрикс у комбінації з гіалуроновою кислотою; синтетичні композиції на основі гідроксиапатиту та трикальційфосфату,

гідроксиапатиту з колагеном, а також ксеногенні матеріали на базі замінників кісткової тканини [15-18]. Аналізуючи наукові дослідження, можна констатувати, що більшість сучасних автогенних, алогенних, ксеногенних, алопластичних та композиційних матеріалів, крім безумовних переваг, мають певні недоліки [19, 20]. Зокрема, описані випадки їх недостатньої ефективності у профілактиці післяопераційних гнійних ускладнень, особливо в умовах активного запального процесу [21, 22]. З огляду на постійний розвиток хірургічної стоматології як клінічної дисципліни, сьогодні першочерговим завданням для науковців стає вдосконалення підходів до інтраопераційної профілактики ускладнень та методів заміщення кісткових дефектів у пацієнтів із хронічними запальними процесами щелеп [23, 24].

Дані літератури вказують, що сучасні досягнення в галузі стоматології та фундаментальної біології, зокрема поглиблене вивчення механізмів керованої та некерованої остеорегенерації, дозволяють значно поліпшити результати лікування кісткових дефектів [17, 25, 26]. Однак, незважаючи на розробку широкого спектру остеопластичних матеріалів, питання ефективної корекції дефектів щелепних кісток залишається недостатньо вирішеним і потребує подальших фундаментальних і прикладних досліджень [27].

Виняткову зацікавленість викликає використання кріоконсервованої плаценти у комплексних схемах реабілітації пацієнтів з постекстракційними кістковими дефектами. Біологічна дія плацентарного матеріалу обумовлена значним вмістом ростових факторів, а також вираженими протизапальними, антибактеріальними та детоксикаційними властивостями, що забезпечують стимуляцію репаративних процесів у кістковій тканині [28-30].

Окрім того, перспективним напрямом оптимізації репаративного остеогенезу є використання біофлавоноїду кверцетину. Його терапевтичні властивості доведені у численних клінічних дослідженнях при різноманітних захворюваннях, включаючи стоматологічні патології, завдяки його антиоксидантному, протизапальному та мембраностабілізуючому ефектам [29-32].

Отже, враховуючи важливість досягнення оптимальних умов для анатомо-функціонального відновлення кісткової тканини, комплексне використання кріоконсервованої плаценти та кверцетину у пацієнтів з постекстракційними кістковими дефектами на тлі запальних процесів є науково виправданим і заслуговує на подальші поглиблені дослідження.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Робота є фрагментом комплексної ініціативної теми кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету «Алгоритм комплексного лікування запальних процесів та профілактики утворення патологічних рубців шкіри голови та шиї після планових та ургентних оперативних втручань», (номер державної реєстрації 0124U000093).

Мета дослідження: вдосконалення профілактики запальних ускладнень та стимуляція репарації кісткової тканини після оперативного втручання шляхом місцевого введення кріоконсервованої плаценти як у монотерапії, так і у комбінації з кверцетином.

Завдання дослідження:

1. Вивчити частоту та проаналізувати причини ускладнень після операції видалення зуба на тлі запального процесу.
2. Вивчити динаміку клінічних показників загоєння постекстракційної рани при застосуванні стандартного протоколу надання медичної допомоги в порівнянні з протоколом із доповненням.
3. Вивчити динаміку показників остеокальцину та концентрації ММП-8 у ротовій рідині та сироватці крові пацієнта при застосуванні стандартного протоколу надання медичної допомоги в порівнянні з протоколом із доповненням.
4. Вивчити динаміку показників мінерального обміну при застосуванні стандартного протоколу надання медичної допомоги в порівнянні з протоколом із доповненням.
5. Створити мікробіологічну доказову базу щодо ефективності

місцевого використання кріоконсервованої плаценти та її комбінації з кверцитином у профілактиці запальних ускладнень після операції видалення зуба.

Об'єкт дослідження: постекстракційна рана та навколишні тканини пародонту після операції видалення зуба.

Предмет дослідження: процес загоєння постекстракційної рани та заміщення кісткових дефектів при застосуванні стандартного протоколу надання медичної допомоги в порівнянні з протоколом з доповненням.

Методи дослідження

Для реалізації основних завдань були використані такі методи дослідження: клінічні – для оцінки характеру перебігу загоєння постекстракційної рани та репаративної регенерації в ділянці кісткових дефектів щелеп; біохімічні – для вивчення динаміки біохімічних показників ротової рідини та крові пацієнта при застосуванні стандартного протоколу надання медичної допомоги в порівнянні з протоколом з доповненням; мікробіологічні – для створення мікробіологічної доказової бази щодо ефективності місцевого використання кріоконсервованої плаценти та її комбінації з кверцитином у профілактиці запальних ускладнень після операції видалення зуба; методи варіаційної статистики – для встановлення об'єктивності та вірогідності отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів

Включення до стандартного протоколу надання хірургічної стоматологічної допомоги комбінованого застосування екстракту кріоконсервованої плаценти та кверцетину з метою пригнічення гострої запальної реакції в ранньому післяопераційному періоді забезпечує: більш швидке та достовірне зменшення гіперемії слизової оболонки з наближенням до фізіологічної норми вже на 10-у добу, виражений протинабряковий ефект, що достовірно фіксується, починаючи з 5-ї доби після втручання, прискорене зменшення пастозності та ущільнення м'яких тканин порівняно зі стандартними методами.

Впровадження в практичну охорону здоров'я комбінаторного застосування екстракту кріоконсервованої плаценти та кверцетину для стимуляції та прискорення репаративних процесів у постекстракційній рані сприяє повному загоєнню первинним натягом без ускладнень, прискоренню епітелізації, досягаючи повної епітелізації рани на 10-у добу. Застосування протоколу з доповненням дозволить покращити якість життя пацієнтів у післяопераційний період завдяки достовірному зниженню інтенсивності больового синдрому з вираженим ефектом, починаючи з 7-ї доби спостереження, більш швидкому відновленню функції жувальних м'язів та амплітуди рухів нижньої щелепи, мінімізуючи прояви контрактури.

Таким чином, запропонований модифікований протокол є ефективним, патогенетично обґрунтованим методом, який, забезпечує профілактику запальних ускладнень, прискорює реабілітацію пацієнтів та рекомендується до впровадження у клінічну практику щелепно-лицевих стаціонарів і хірургічних відділень стоматологічних поліклінік, особливо для осіб із локальними запальними проявами або зниженими можливостями щодо репаративної регенерації кісткової тканини та постекстракційних ран.

З навчально-практичною метою цей протокол доцільно включати у клінічні алгоритми лікування, як приклад поєднання стандартної хірургічної техніки видалення зуба з біостимулюючою консервативною терапією, що відповідає сучасним принципам доказової медицини.

Уточнено епідеміологічні дані щодо поширеності запальних ускладнень на основі ретро- та проспективного аналізів, які підтвердили високу частоту запальних ускладнень, зокрема альвеоліту (13,7-15,1%) при видаленні зубів на тлі запального процесу, що обґрунтовує необхідність пошуку та впровадження нових ефективних методів профілактики.

Вперше на основі комплексного клініко-статистичного аналізу за сімома ключовими показниками (гіперемія, набряк, щільність тканин, стан рани, епітелізація, контрактура, больовий синдром) доведено, що запропонований доповнений протокол достовірно ($p < 0,05$) прискорює

репаративні процеси, ефективно зменшує інтенсивність запальної реакції та больового синдрому, запобігаючи розвитку післяопераційних ускладнень. У порівняльному аспекті встановлено, що в 2-й клінічній групі на 7-10-у добу післяопераційного періоду спостерігається статистично значуще зниження показника гіперемії слизової оболонки до $0,50 \pm 0,12$ бала, набряку м'яких тканин до $0,17 \pm 0,07$ бала, а показник щільності тканин зменшується до $0,23 \pm 0,07$ бала ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою). Доведено високу позитивну кореляційну залежність ($p < 0,05$) між застосуванням комбінації кріоконсервованої плаценти з кверцетином та швидкістю і якістю загоєння постекстракційної рани на тлі запального процесу.

Науково обґрунтовано біохімічні механізми остеоіндуктивної дії запропонованої комбінації препаратів. Доведено, що її застосування оптимізує двофазний перебіг репаративного остеогенезу, сприяючи достовірно ($p < 0,05$) вищому рівню маркера остеогенезу остеокальцину (в середньому на 19,1% вище групи контролю) та пригніченню маркера резорбції ММП-8 (у середньому на 20,7% нижче групи контролю) у ключові фази загоєння.

Отримало подальший розвиток уявлення про динаміку біохімічних маркерів у ротовій рідині як індикаторі локальних репаративних процесів. Встановлено, що зміни концентрацій остеокальцину та ММП-8 у ротовій рідині відбуваються раніше та більше виражені (зростання ММП-8 більше ніж удвічі на 10-у добу) порівняно з показниками у сироватці крові, що доводить їх високу діагностичну цінність. Доповнено дані щодо динаміки мінерального обміну та колагенолізу: встановлено тимчасове, але достовірне ($p < 0,05$) локальне зростання іонізованого кальцію в ротовій рідині (на 9,6-33,3%) та системне підвищення гідроксипроліну в сечі (на 35,5-57,8%) у ранній фазі резорбції. Доведено, що застосування кріоконсервованої плаценти в комбінації з кверцетином сприяє швидшій нормалізації цих показників.

Ідентифіковано специфічний мікробний пейзаж інфікованої постекстракційної рани з домінуванням грампозитивних бактерій (64,4%), зокрема *Staphylococcus aureus* (24,4%), та грамнегативних *Sphingomonas spp.* (18,9%). Доведено виражений санаційний ефект запропонованої комбінації: встановлено, що її застосування достовірно ($p < 0,0001$) прискорює ерадикацію патогенів, призводячи до зниження мікробного навантаження у 14 разів та повної санації рани вже на 10-у добу, що в середньому на 3,75 доби швидше, ніж при застосуванні стандартного протоколу лікування.

Практична значимість отриманих результатів

Включення до стандартного протоколу надання хірургічної стоматологічної допомоги комбінованого застосування екстракту кріоконсервованої плаценти та кверцетину з метою пригнічення гострої запальної реакції в ранньому післяопераційному періоді забезпечує більш швидке та достовірне зменшення гіперемії слизової оболонки з наближенням до фізіологічної норми вже на 10-у добу; виражений протинабряковий ефект, що достовірно фіксується, починаючи з 5-ї доби після втручання; прискорене зменшення пастозності та ущільнення м'яких тканин порівняно зі стандартними методами.

Впровадження в практичну охорону здоров'я комбінаторного застосування екстракту кріоконсервованої плаценти та кверцетину для стимуляції та прискорення репаративних процесів у постекстракційній рані сприяє повному загоєнню первинним натягом без ускладнень, прискоренню епітелізації, досягаючи повної епітелізації рани на 10-у добу. Застосування протоколу з доповненням дозволить покращити якість життя пацієнтів у післяопераційний період завдяки достовірному зниженню інтенсивності больового синдрому з вираженим ефектом, починаючи з 7-ї доби спостереження, сприятиме більш швидкому відновленню функції жувальних м'язів та амплітуди рухів нижньої щелепи, мінімізуючи прояви контрактури.

Таким чином, запропонований модифікований протокол є ефективним, патогенетично обґрунтованим методом, який забезпечує профілактику

запальних ускладнень, прискорює реабілітацію пацієнтів та, рекомендується до впровадження у клінічну практику щелепно-лицевих стаціонарів і хірургічних відділень стоматологічних поліклінік, особливо для осіб із локальними запальними проявами або зниженими можливостями щодо репаративної регенерації кісткової тканини та постекстракційних ран.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційне дослідження є самостійною науковою роботою здобувача. Авторка збирила фактичний матеріал, провела його систематизацію, клінічні дослідження, аналіз отриманих результатів, статистичну обробку. Дисертанткою підготовлені отримані наукові результати до публікацій, виступів на конференціях. За консультативної підтримки наукового керівника аргументовано вибір методик обстеження, профілактичних і лікувальних заходів, проведено клінічні методи дослідження. Розроблено технологію клінічної оцінки регенеративних процесів у операційних ранах після планових втручань, яку впроваджено в клінічну практику і навчальний процес. За консультативної підтримки наукового керівника написані розділи дисертації: «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», «Висновки» і «Практичні рекомендації».

Апробація результатів дисертації

Основні наукові положення дисертаційної роботи були представлені у вигляді усних та стендових доповідей на нижчезазначених конференціях: другому міжнародному морфологічному симпозіумі «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» 22–23 червня 2023 року Полтава; Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні методи відновлення зубів». 27–28 квітня 2023 року Полтава; Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2023». 1 грудня 2023 року Полтава; Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми і перспективи стоматології та щелепно-лицевої хірургії в умовах сьогодення» 30 листопада 2023 року Полтава; Всеукраїнській

науково-практичній конференції з міжнародною участю, «Нариси стоматологічної науки та практики – 2023» 19-20 жовтня 2023 року Полтава; Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Профілактика – запорука стоматологічного здоров'я нації» 29 лютого – 01 березня 2024 року Полтава; Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, «Сучасні особливості реабілітації ортодонтичних пацієнтів різного віку» 4-5 квітня 2024 року Полтава; V Всеукраїнській дистанційній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Екстрена та невідкладна медицина в Україні: організаційні, правові, клінічні аспекти» 28 лютого 2025 року Полтава; Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Застосування сучасних протоколів лікування в щелепно-лицевій хірургії та стоматології» 10-11 квітня 2025 року Полтава; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Захворювання скроневопідщелепного суглобу. Мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування» 22 травня 2025 рік Полтава.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 друкованих праць, зокрема: 3 статті в журналах категорії Б, 1 стаття в періодичному науковому виданні, що індексується в наукометричній базі Scopus, 1 стаття в періодичному науковому виданні, що індексується в наукометричній базі Web of science, 2 тез українських та міжнародних конференцій.

Структура та обсяг дисертації

Матеріали дисертації викладені на 205 сторінках друкованого тексту, залікових сторінок 142. Робота складається з анотації, вступу, трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендації списку використаних джерел та додатків. Дисертація ілюстрована 18 рисунками та 21 таблицею. Список використаних джерел містить 337 літературних джерел, з них 31 кирилицею та 306 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕТОДИКИ І АЛГОРИТМИ ВДОСКОНАЛЕННЯ РЕПАРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ТА ПРОФІЛАКТИКУ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ЕКСТРАКЦІЇ ЗУБА (огляд літератури)

1.1. Показання до операції видалення зуба

Процедуру видалення зуба вперше описав Авл Корнелій Цельс (бл. 25 р. до н.е. – 50 р. н.е.) у своїй «De Medicina» [33]. Цікаво, що сучасні описи цієї складної процедури не зазнали суттєвих змін. Howe G.L. (1974) визначає операцію видалення (екстракції) зуба як «хірургічну маніпуляцію, при виконанні якої силоміць руйнується пародонтальний зв'язковий апарат та зуб (або корінь зуба) витягається з альвеоли» [34]. На сьогоднішній день екстракція зуба – це найпоширеніше в амбулаторній практиці хірургічної стоматології втручання, діапазон якого залежить від різних причин, як-то: клінічна картина захворювання, загальний стан пацієнта, досвід лікаря, оснащення хірургічного кабінету тощо [35-37].

У сучасній науковій літературі визначені та обґрунтовані показання до операції екстракції зуба у дорослих пацієнтів, котрі зазвичай розподіляють на абсолютні (невідкладні) та відносні (планові) [38-40].

До невідкладного видалення зуба вдаються у випадках розвитку гострого гнійного запалення періодонта або при загостренні його хронічного запалення (з часткою всіх видалень від 24,8% до 40,4%), що створює небезпеку розвитку остеомієліту кісток щелепи, навколощелепного запального інфільтрату, абсцесів та флегмон, лімфаденітів та синуситів [40-42].

Наявна низка висвітлених у літературі факторів, які зумовлюють показання до невідкладного видалення зуба, а саме: ускладненні

прорізування третіх молярів (зубів мудрості) [43]; нагноєння кістозних форм деяких пухлин щелеп (наприклад, амелобластоми та ін.) та радикулярних кіст [44, 45]; переломи нижньої щелепи, коли зуб знаходиться на лінії перелому та перешкоджає репозиції або загоєнню [46, 47].

Протягом десятиліть описувалися та формулювалися показання до планового видалення зуба в пацієнтів старше 18 років. До них відносять: значне каріозне враження зубів, які неможливо зберегти / відновити консервативно чи за допомогою ендодонтичних процедур [40, 48]; наявність хронічного запального вогнища в періодонті (хронічного гранулюючого та гранулематозного періодонтиту), який неможна усунути шляхом застосування інших хірургічних методів – резекцією верхівки кореня, коронарорадикулярною сепарацією, реплантацією, гемісекцією та ампутацією кореня зуба [39, 49-51]; ускладнення, пов'язані з лікуванням зубів, – перфорація порожнини зуба або його кореня, поломка інструмента у важкодоступних ділянках зуба тощо [52, 53]; косий або повздовжній перелом кореня зуба. Мета цих напрацювань полягає в тому, щоб надати клініцистам доказову, авторитетну інформацію про етіологію, клінічну картину та лікування тріщин і переломів, які зазвичай проявляються вздовж довгої осі коронки та/або кореня [54-56]; про рухливість III ступеня та висування зуба внаслідок резорбції кістки навколо альвеоли при тяжкій формі пародонтиту та пародонтозу. Рішення щодо видалення, які підлягають обговорюванню, в основному стосуються серйозних втрат пародонтальної кістки та звичайних міжрадикулярних уражень. Видалення з пародонтальних причин виникає на декількох етапах лікування: негайне видалення на термінальних стадіях, наприклад, для зубів без будь-якого стратегічного значення, або відкладене видалення, якщо є рішення про очікування відповіді на лікування. Показання до таких рішень різні: функція та стратегічне значення зуба, поширення вогнища ураження, будь-які ендоперіодонтальні ураження, переломи та вивихи, радикальна близькість, наслідки зубів мудрості, еволюція після лікування [57-59]; ортодонтичне лікування зубощелепних аномалій

(неправильно розташовані зуби, які постійно травмують слизову оболонку щоки, язика, крилощелепної складки, викликаючи посттравматичні ерозії та виразки; усунення дефіциту місця в зубному ряді та деформацій прикусу; руйнування значної частини коронки зуба та неможливість використання кореня як опори для ортодонтичної конструкції; одиночні зуби, що перешкоджають стабілізації знімного протезу тощо) [60, 61].

1.2. Попередження ускладнень запального характеру після операції видалення зуба

Операція видалення зуба, як і будь-яке інше хірургічне втручання, може супроводжуватися розвитком локальних ускладнень загального та місцевого, травматичного та запального характерів [62-64]. Прогнозування післяопераційних ускладнень має важливе значення для щелепно-лицевих хірургів [65]. Видалення третіх молярів складає близько 90% запланованих хірургічних втручань. Хірургія зуба мудрості пов'язана з ускладненнями, такими, як пошкодження язикового та нижнього альвеолярного нерва, кровотечі, переломи зубів / щелепи, зміщення зуба в сусідні анатомічні простори, тризм, інфекції та інші. Нижні третинні моляри та необхідність хірургічного видалення з відокремленням кореня – це фактори ризику післяопераційних ускладнень у пацієнтів, які потребують видалення зуба мудрості. Ускладнення після їх видалення найчастіше має запальний характер [66, 67].

Стисло розглянемо питання діагностики, лікування та профілактики локальних запальних ускладнень, що виникають унаслідок проведення операції видалення зуба.

Найпоширенішим постекстракційним ускладненням є альвеоліт – запалення стінок лунки, котре зазвичай розвивається на 2-у–3-ю добу після операції. За даними різних авторів (Гутор, 2013; –Bataineh A, 2025), альвеоліт після видалення зубів складає до 35% усіх випадків ускладнень [68-70].

Основними етіологічними факторами виникнення альвеоліта вважаються: наявність патогенної мікрофлори в періапикальній тканині зуба, у гранулемах та навколокоренових кістах тощо; недостатність кров'яного згустку, зумовлена високою фібринолітичною активністю тканин лунки та слини, або його інфікування та розпад через наявність у лунці сторонніх тіл (уламків зуба, зубного каменю, кісткової тканини та ін.); порушення правил асептики та антисептики; дефекти техніки проведення місцевої інфільтраційної анестезії; травматичне видалення зуба, що може спричинити руйнування природного тканинного бар'єра з подальшою бактеріальною інвазією навколощелепних тканин; зниження загальної резистентності організму та місцевих захисних реакцій тканин ротової порожнини, пов'язане з алергізацією, імунологічними порушеннями та наявністю супутніх соматичних захворювань; незадовільний стан гігієни ротової порожнини, шкідливі звички, вживання оральних контрацептивів тощо [71-73].

Визначальними у профілактиці будь-яких післяопераційних запальних ускладнень, зокрема й альвеоліту, є належна передопераційна підготовка хворого (санація ротової порожнини, лікування каріозних зубів та пародонтальної патології, проведення професійної гігієни ротової порожнини тощо) та правильність проведення хірургічних маніпуляцій видалення зуба (дотримання стерильності [74] та протоколу проведення екстракції, мінімально травматичний спосіб хірургічного втручання [72, 75, 76]).

Місцеве хірургічне лікування альвеоліту передбачає санацію лунки, видалення некротичних залишків тканин, їжі та бактеріального нальоту, інтраопераційний лаваж лунки антисептиками [77-81].

Задля швидкого загоєння постекстракційної рани, зменшення кровотечі та з метою профілактики розвитку альвеоліту місцево застосовують антифібринолітичні засоби, наприклад транексамову, парагідроксибензойну та полімолочну кислоти [82-84]. Зокрема повідомляється, що використання гранул полімолочної кислоти у поєднанні з місцевим гемостатиком (ActCel®)

та піною з окисленої целюлози значно знижує частоту виникнення альвеолярного оститу [85-87].

Останніми роками в арсеналі хірургів-стоматологів з'явилися принципово нові матеріали та медичні вироби у вигляді конусів, губок, гелей, паст-пов'язок тощо, котрі мають знеболюючі, гемостатичні та антисептичні властивості, поліпшують процес регенерації тканин в ділянці лунки або прискорюють процес остеорепарації. Так, швидкому загоєнню рани без ускладнень сприяє заповнення постекстракційної порожнини збагаченим тромбоцитами фібрином або збагаченою тромбоцитами плазмою, котрі стимулюють ангіогенез та васкуляризацію, а також підсилюють остеогенез шляхом збільшення продукування грануляційної тканини та епітелізації [88-90]. Як свідчать дослідження, обробка місця екстракції збагаченим тромбоцитами фібрину та/або комбінування збагаченої тромбоцитами плазми із желатиною губкою покращує процеси загоєння рани та значно знижує частоту альвеолярного оститу [90, 91].

При гнійних та гнійно-некротичних альвеолітах позитивний лікувальний ефект спостерігається при внесенні у постекстракційну порожнину альвеолярних пов'язок протизапальної, анестезуючої та гемостатичної дій, наприклад, йодоформного бинта або пов'язок з евгенолом [92]. Так, Bloomer (2000) повідомляє, що при використанні лікувальної пов'язки Alvogyl[®], що містить евгенол, бутамбен і йодоформ захворюваність на альвеоліт спостерігалася лише у 8% пацієнтів [93].

Інші дослідники оцінили використання пов'язок із медом як спосіб лікування альвеоліту. Встановлено, що гіперосмолярність меду, його бактерицидні властивості та високий вміст поживних речовин значно знижує рівень С-реактивного білка, зменшуючи цим запалення, набряки і біль, а також прискорює процес епітелізації та загоєння тканин [94-97].

Для лікування і профілактики інфекційно-запальних ускладнень та відновлення мікробного біоценозу в хірургічній стоматології застосовують різні лікарські форми антибактеріальних засобів, найпоширенішими серед

яких є антибіотики [98-100]. Експериментально доведено, що застосування тетрацикліну (Oyri, 2019), кліндаміцину (Arteagoitia, 2022), пеніциліну (Marcussen, 2016), амоксициліну в поєднанні з клавулановою кислотою (Arteagoitia, 2016) ефективно знижує частоту альвеолярного остеїту та є дієвим засобом його до- та післяопераційної профілактики [101-104].

Значний ефект при лікуванні альвеолітів спостерігається при поєднанні антибіотиків та стероїдних препаратів [105-107].

За рекомендаціями багатьох дослідників на всіх етапах лікування, а також з метою профілактики післяопераційних запальних ускладнень показано застосування хлоргексидину [108-110]. Як свідчать результати численних досліджень, використання 0,12% розчину або 0,2% біoadгезивного гелю хлоргексидину в комплексі антисептичних до- та післяекстракційних заходів значно попереджає запалення лунки видаленого зуба [111-114].

Для лікування та профілактики альвеолітів досить успішно використовуються поліфенольні рослинні екстракти. Їхній терапевтичний ефект пов'язаний із вираженою антиоксидантною, антибактеріальною, протизапальною та імуномодуючою діями, стимуляцією синтезу білка та прискоренням регенерації пошкоджених клітин. Описані рекомендації застосування при лікуванні альвеоліта звіробою, листя кропиви, бруньок берези, плодів горобини, квіток нагідків та деревію, подорожника, шипшини та шавлії [115]. У хірургічній стоматології при лікуванні альвеоліту з високою ефективністю також використовують куркуму та препарати, що містять екстракт алое [116, 117].

Насамкінець звернемо увагу на фізіотерапевтичні методи, котрі ефективно використовуються при лікуванні альвеоліту, – лазерну терапію та озонотерапію [118-120].

Є чимало інформації про результати опромінення лунки безперервним лазером малої потужності, що сприяє швидкому очищенню альвеоли від грануляційної тканини, прискорює загоєння постекстракційних ран та зменшує запалення [121, 122]. Численні напрацювання вказують на

ефективний вплив озону на зниження частоти прояву альвеолярного оститу завдяки антибактеріальним і протизапальним властивостям, а також здатності поліпшувати доставлення кисню до гіпоксичних тканин через стимуляцію кисневого обміну. При вивченні ефективності озону виявлено, що після його використання спостерігається значне зменшення запалення, болю, скорочується післяопераційний період відновлення, а також покращується загоєння тканин [123, 124].

Іншим ускладненням, що виникає внаслідок неякісного виконання екзодонтичних втручань (Топоров, Скрипніков, Проніна, 2002) та складає, за даними І.М. Готь і Ю.О. Медвідь (2009), 65–75% у статистиці хірургічних стоматологічних захворювань є гострий одонтогенний періостит – серозно-гнійне або гнійне запалення окістя, при якому зона первинного інфекційно-запального процесу в щелепі обмежена одним альвеолярним сегментом із утворенням субперіостного абсцесу [125, 126].

Основним етіологічним фактором гострого гнійного періоститу є полібактеріальна інфекція, представлена як факультативними анаеробами (наприклад, групою *Streptococci viridans* і *Streptococcus anginosus*), так і суворими анаеробами (особливо анаеробними коками *Prevotella* і *Fusobacterium*) [127-129]. Дисемінація мікроорганізмів та продуктів їхньої життєдіяльності з первинного вогнища (як правило, капюшона слизової оболонки) в окістя призводить до розвитку гострого періоститу щелеп (Ogle, 2017) [130].

Невідкладне місцеве хірургічне лікування гострого гнійного одонтогенного періоститу щелеп зазвичай полягає у розтині сформованого підокістного абсцесу з подальшою обробкою післяопераційної рани антисептичними препаратами (0,01% розчином мірамістину, 0,05% хлоргексидину біглюконату, 1% діоксидину, розчином дімексиду з оксациліном у 50 мл дистильованої води, розчином Роккал, 1% спиртовим розчином хлорофіліпту тощо) та її дренажу латексним випускником або гумовою стрічкою [131-133].

Для прискорення процесів регенерації періосту та фізіологічного загоєння післяопераційної рани деякі автори пропонують вводити в порожнину абсцесу після видалення дренажу фібринові згустки з тромбоцитами, виготовлені з аутологічної крові пацієнта шляхом її центрифугування [134-136]. Використання збагачених фібрином згустків стимулює проліферацію остеобластів та фібробластів, що забезпечує швидкий ангіогенез, а захоплені у фібринових згустках лейкоцити та імунні цитокіни (IL 1 β , IL 6, IL 4 і TNF α) зумовлюють протизапальний та імуномодуючий ефект, сприяючи цим оптимальному загоєнню рани [137, 138].

Найважливішою умовою досягнення успіху в лікуванні гострого гнійного одонтогенного періоститу є призначення загальної медикаментозної етіотропної та патогенетичної терапії з обов'язковим урахуванням особливостей перебігу гострого запального процесу. Йдеться насамперед про застосування остеотропних антибіотиків тетрациклінового ряду (тетрацикліну гідрохлорид, доксицикліну гідрохлорид та їхньої комбінації з макролідами), антибіотиків групи лінкозамідів (лінкоміцину гідрохлорид, кліндаміцину), напівсинтетичних пеніцилінів (амоксициліну), макролідів (азитроміцину), препаратів групи фторхінолонів (моксифлоксацину, ципрофлоксацину, норфлоксацину), цефалоспоринів (цефазоліну, цефотаксиму, цефтріаксону, цефурусу у комбінації з метронідазолом) за відповідним протоколом [139-142].

Також до схеми комплексного медикаментозного лікування гострого гнійного одонтогенного періоститу щелеп з метою знеболення та впливу на загальні ланки патогенезу запального процесу рекомендовано включати нестероїдні протизапальні лікарські засоби у поєднанні з антигістамінними препаратами, пробіотиками та імуномодуляторами, ензимами [143, 144].

Позитивний лікувальний ефект у загальній схемі лікування гострого періоститу щелеп пов'язується із застосуванням фізіотерапевтичних методів, зокрема, УВЧ-терапії, лазера, електрофорезу з диметилсульфоксидом 10% та

йодидом калію 2% тощо [145, 146].

Внаслідок неправильного післяопераційного ведення лунки видаленого зуба або її інфікування екзогенним шляхом значно збільшується ризик швидкого розповсюдження запального процесу за межі зубо-альвеолярного сегменту на пародонт сусідніх зубів або тіло щелепи з гнійно-некротичним ураженням усіх структурних компонентів кісткової тканини, що призводить до виникнення остеомієліту [147, 148].

Після операції видалення зуба найчастіше (за даними О.О. Тимофєєва (2012), до 74,2% усіх інших остеомієлітів щелепи) зустрічається гострий одонтогенний остеомієліт, котрий, як правило, розвивається на тлі зниження імунної реактивності, порушення мікроциркуляції та підвищення вірулентності умовно патогенної одонтогенної мікрофлори [149, 150]. І хоча етіологія захворювання у багатьох аспектах залишається маловивченою, більшість дослідників підкреслюють визначальну роль у виникненні гострого одонтогенного остеомієліту умовно-патогенної мікробіоти порожнини рота, котра представлена *Streptococci viridans*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* та ін. Їхній вплив на кісткову тканину призводить до мікроциркуляторних розладів у періапикальній частині альвеоли, сприяючи цим розповсюдженню інфекції безпосередньо у кістково-мозкові простори альвеолярного відростку та тіла щелепи. Перехід запальних процесів на поживні канали остеона зумовлює їхнє гнійне розплавлення з формуванням зони некрозу без демаркації вражених ділянок кістки [151-153].

Зазначені патоморфологічні зміни всіх елементів кістки та оточуючих м'яких тканин, що виникають при гострому одонтогенному остеомієліті, зумовлюють необхідність комплексного підходу до його лікування, котре передбачає як хірургічну санацію вогнища, так і медикаментозну (антимікробну, протизапальну, дезінтоксикаційну) терапію, а також фізіотерапевтичні впливи [154-156].

Хірургічна тактика в ідеалі передбачає широку резекцію вражених

тканин, але через небезпеку значної втрати кістки зазвичай виконується часткова резекція з декортикацією, секвестректомією та сауцеризацією [157]. При веденні післяопераційних ран необхідна ірригація розкритих порожнин антисептичними та протеолітичними розчинами, адекватна антибіотико- та протизапальна терапія [158-163]. Також, як доповнення до хірургічного та протизапального лікування, рекомендується застосування гіпербаричної оксигенації, що здійснює модулюючий вплив на запальний процес при цій формі остеомієліту, сприяючи прискоренню процесів загоєння рани [164-166].

При занедбаному процесі одонтогенного остеомієліта створюються передумови для поширення інфекції в оточуючі клітчасті простори голови та шиї з формуванням обмежених (абсцеси) або розлитих (флегмони) гнійних запалень [167].

Основним етіологічним фактором розвитку абсцесів та флегмон щелепно-лищевої ділянки є одонтогенна та парадонтологічна інфекції, репрезентовані змішаною мікрофлорою з переважанням анаеробних неклостридіальних асоціацій мікроорганізмів, котрі, набуваючи високопатогенних та інвазивних властивостей, розповсюджуються у підшкірну, міжм'язову або міжфасціальну клітковину з формуванням різних за топографією та глибиною гнійно-запальних вогнищ [168-171].

Лікування абсцесів і флегмон щелепно-лищевої ділянки, так само як і одонтогенних остеомієлітів, завжди відбувається в умовах стаціонару та передбачає хірургічний розтин і дренивання гнійного вогнища з проведенням антибактеріальної, протизапальної, дезінтоксикаційної терапії, а також доповнення традиційного післяопераційного лікування озонотерапією та лазерним опроміненням [172-176].

Насамкінець зупинимось на розгляді одонтогенно-верхньощелепного синуситу, котрий у низці випадків є запальним ускладненням екзодонтії та становить близько 10–12% від загальної кількості хірургічних стоматологічних захворювань [177, 178]. Його розвиток може бути

спровокований грубими маніпуляціями під час дентоальвеолярних хірургічних втручань (потраплянням у синус фрагментів коренів видалених зубів, проштовхуванням у нього стоматологічними інструментами інфікованих тканин навколокоренових гранулем тощо) або періапикальною / періодонтальною інфекцією [179-182].

Лікування одонтогенно-верхньощелепного синуситу здійснюється як консервативними, так і хірургічними методами [183, 184]. Консервативне лікування передбачає антибактеріальну терапію амоксициліном у поєднанні з клавуланатом [185-187], а хірургічне – комбінований підхід, за якого ендодонтична терапія кореневого каналу, апікоектомія або видалення причинного зуба поєднується з ендоскопічною операцією на носових пазухах (Aukštakalnis, 2018; –Imbrogno G, 2024) [188-192]. Така тактика лікування одонтогенно-верхньощелепного синуситу забезпечує повне одужання та запобігає рецидивам і ускладненням [191-194].

Незважаючи на чинні комплексні підходи з використанням новітніх медикаментозних, фізико-хімічних та інших засобів, котрі поліпшують якість лікування та попередження ускладнень запального характеру після операції видалення зуба, єдині алгоритми надання допомоги хворим із такими ускладненнями наразі залишаються нерозробленими, що, насамперед, пов'язано з варіабельністю та атипичністю перебігу запального процесу, високою вірулентністю та АБ-резистентністю мікроорганізмів. Також актуальною залишається проблема оптимізації умов регенерації кісткової тканини та отримання її прогнозованого приросту для усунення дефекту. З огляду на це, зупинимось на розгляді методик стимуляції репаративного остеогенезу при заміщенні дефектів щелепи.

1.3. Методики та алгоритми вдосконалення процесу репаративного остеогенезу при заміщенні дефектів щелепи

Стимуляція та регуляція репаративних процесів у кістковій тканині, а

також безпосередній вплив на клітини регенерату кістки здійснюється за допомогою таких методів: ауто-, ало- та ксенотрансплантація кісткової тканини; використання фітогенних та синтетичних замінників кістки, спрямована кісткова регенерація, остеοінженерія [195].

Метод аутотрансплантації кісткової тканини – один із найпоширеніших у щелепно-лицевій хірургії та вважається «золотим стандартом» лікування низки захворювань завдяки можливості отримання прогнозованого репаративного та клінічного результату [196-198]. Аутотрансплантати, зазвичай, отримують із інтраоральних та екстраоральних донорських зон, наприклад, симфізу нижньої щелепи, гілки нижньої щелепи, зовнішнього косоного гребня, гребня клубової кістки, проксимального відділу ліктьової кістки або дистального відділу променевої кістки, котрі є джерелом кортикальної та губчастої кісткової тканини [200, 201].

Для аутотрансплантації найчастіше використовується губчаста кістка, оскільки вона містить остеобласти та клітини-попередники зі значним остеогенним потенціалом. Вони мають відносно великі трабекулярні поверхні, які полегшують створення остеοіндуктивного середовища стимулюючи процеси реваскуляризації. Кортикальна кістка, навпаки, не містить остеобластів та остеοгенних клітин, забезпечуючи, натомість, структурно-механічну цілісність та сприяючи загоєнню кістки через остеокондукцію. Кортикальні трансплантати повільніше інтегруються порівняно з губчастими трансплантатами, що спричинено їх обмеженим потенціалом реваскуляризації. Таким чином, задля максимізації продуктивності ремоделювання кістки використовується комбінація губчастої й кортикальної кісткових тканин або васкуляризовані кісткові аутотрансплантати [202-205].

Разом із тим, незважаючи на позитивні властивості аутологічної кісткової тканини (повна гістосумісність, відсутність імуногенності, здатність до швидкої реваскуляризації тощо), її використання в клінічній практиці має низку недоліків, до яких відносять необхідність створення

додаткової операційної зони та обмежений обсяг донорського матеріалу [206-208]. Тому, як альтернатива аутогенній кістці, запропоновані алогенні трансплантаційні матеріали, котрі дозволяють уникнути необхідності нанесення додаткової операційної травми, скоротити тривалість проведення реконструктивної процедури, отримати відносно доступний та невисокої вартості матеріал для трансплантації [209-211]. Як правило, алотрансплантат отримують або від сумісного живого донора, або з джерел трупної кістки та готують у трьох основних формах – свіжій, замороженій або ліофільно висушеній [212]. Свіжі та заморожені матеріали алотрансплантата мають гарні остеоіндуктивні властивості, проте наразі рідко використовуються через високу ймовірність імуногенної відповіді реципієнта, обмежений термін зберігання та підвищений ризик передачі таких інфекційних захворювань, як ВІЛ, гепатити В і С [213]. Цих проблем можна деякою мірою уникнути шляхом стерилізації, механічного очищення, ультразвукового або гамма-опромінення тканин, але ця обробка матеріалу алотрансплантата знижує його остеоіндуктивний потенціал, структурну міцність та остеointegraцію [212].

Одна з форм алопластичних матеріалів, котра доволі успішно використовується для відновлення висоти та товщини альвеолярної кістки після видалення зуба, а також для заповнення періодонтальних кісткових дефектів – це демінералізований кістковий матрикс [214, 215]. Демінералізований кістковий матрикс (ДБМ) добре зарекомендував себе як матеріал для кісткового трансплантата, який широко визнаний стоматологами та громадськістю завдяки своїй сприятливій остеопровідності та остеоіндуктивному потенціалу (Ren J, 2024) [216]. Він, як правило, синтезується з кортикальної кістки шляхом видалення кислотою мінеральної сітки, внаслідок чого оголюється трабекулярний кістковий каркас, багатий на кістковий морфогенний білок та фактори росту (TGF- β і FGF), які можуть стимулювати диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин в остеобласти, надаючи остеоіндуктивних властивостей, вищих, ніж у

губчастих або кортикальних алотрансплантатів. Разом із цим, незважаючи на відносно високі остеоіндуктивні характеристики, демінералізований кістковий матрикс має погані механічні властивості, для поліпшення яких його часто комбінують з іншими алотрансплантатами або композитними матеріалами-замінниками кістки. Деякі докази підтверджували терапевтичне застосування ДБМ при пародонтальних внутрішньокісткових дефектах, підйомі верхньощелепних пазух, збереженні гребеня, збільшенні гребеня, відновленні альвеолярної щілини, ортогнатичній хірургії та інших регіональних дефектах щелепно-лицевої кістки. Однак при його використанні слід враховувати обмеження ДБМ, включаючи потенційну низьку імуногенність, нестабільність остеоіндуктивного потенціалу, поведінку з матеріалом трансплантата та прийняття його пацієнтом [216].

Незважаючи на те, що використання ауто- та алотрансплантатів дозволяє у ряді випадків досягнути відчутного клінічного поліпшення задля подолання властивих їм обмежень (пов'язаних, насамперед, із ризиком виникнення інфекційних ускладнень та імунологічних реакцій) дослідники-практики звертаються до розробки природних замінників кісткової тканини – ксенотрансплантатів [217, 218]. Найпоширенішим джерелом матеріалів для ксенотрансплантатів є депротейнізована бичача кістка, котра через подібність структурних, механічних та біохімічних властивостей людській кістковій тканині виявляється ефективним остеокондуктивним матеріалом для трансплантації. На сьогодні виготовлені на основі бичачої кістки продукти OsteoGraf™, Cerabone™ та BioOss™ непогано зарекомендували себе в практиці репаративної щелепно-лицевої хірургії, зокрема при проведенні аугментації верхньощелепної пазухи [219, 220].

Іншим поширеним матеріалом для ксенотрансплантації є хітозан – отриманий з екзоскелетів ракоподібних, природний полімер, що складається з глюкозаміну та N-ацетилглюкозаміну (Kozusko et al., 2018) [221]. Він здатний стимулювати регенерацію кісток, забезпечуючи структурний каркас та сприяючи диференціюванню мезенхімальних стовбурових клітин в

остеобласти, проте, через низькі механічні властивості хітозану, з метою отримання міцнішої волокнистої структури з адгезивною гідрофільною поверхнею його часто поєднують з іншими матеріалами – желатином, фосфатами кальцію та біосклом (Nie et al., 2020) [222]. Нещодавні дослідження продемонстрували успішне використання матеріалів на основі хітозану як мембрани для спрямованої кісткової регенерації, регенерації пародонту та відновлення висоти альвеолярної кістки [222, 223]. Для виготовлення ксенотрансплантатів останнім часом почали використовувати шовк – природний біополімер, який переважно складається з білків, фіброїну та серицину [224]. Після видалення серицину фіброїн шовку зазвичай застосовується у формі губки, волокон, плівки та гідрогелю, а також як мембрана для спрямованої кісткової регенерації [224-226].

Незважаючи на багатообіцяючу перспективу клінічного застосування багатьох описаних вище ксенотрансплантаційних матеріалів, усе ще залишаються деякі обмеження щодо їхнього використання, що спонукає дослідників шукати нові остеогенні матеріали рослинного та синтетичного походження [227]. Фітогенні матеріали-замінники кісток зазвичай отримуються з рослин, коралів та морських водоростей (Fernandez de Grado, 2018; Zhao R, 2021) [228, 229]. Наприклад, висушене кореневище багаторічного птеридофіту *Drynaria fortune* – Гусуїбу (Gu-Sui-Bu) є фітопрепаратом, який підвищує каталітичні функції лужної фосфатази, сприяючи процесам кальцифікації кістки та її ремоделюванню через регуляцію активності остеокластів і остеобластів [230]. Карбонат кальцію та кристалічний гідроксиапатит, які містять замінники кісток на основі коралів, сприяють загоєнню кісткових дефектів пародонту, альвеол та верхньощелепних синусів завдяки покращенню процесів васкуляризації та мінералізації [228, 231, 232]. У низці досліджень доведений клінічний ефект отриманого з морських водоростей матеріалу AlgiPore™, що використовувався для верхньощелепної синус-пластики, а також як наповнювач (у поєднанні з іншими матеріалами) постекстракційної

порожнини для запобігання деформації альвеолярного гребня [233, 234]. Разом із цим, попри відносно непогані остеокондуктивні властивості та низьку імуногенність, зауважується, що фітогенні матеріали є крихкими, мають відносно низьку міцність на розрив та погану резорбтивність (Fernandez de Grado, et al., 2018; Santos MS, 2024) [228, 235].

Для стимулювання репаративного остеогенезу при заміщенні дефектів щелеп з мінливим успіхом використовуються також синтетичні аналоги кістки, які точно імітують біологічні властивості натуральної кісткової тканини: фосфати кальцію, полімери, метали [236]. Загальна характеристика використовуваних у щелепно-лицевій хірургії синтетичних замінників кісткової тканини, показання до їхнього застосування, їхні переваги та обмеження подано в таблиці 1.1.

На сьогоднішній день пропонується ще один метод стимуляції регенеративних процесів у кістковій тканині, пов'язаний зі створенням умов, за яких унеможлиблюється вrostання у кістковий регенерат грубоволокнистої сполучної тканини, – спрямована кісткова регенерація. Цей метод полягає у відмежуванні кісткового дефекту від оточуючих м'яких тканин та внесення в нього джерела регенерації [237, 238].

Для ізоляції кісткового регенерату від оточуючої тканини, а також утримання кістково-пластичного матеріалу в правильному положенні використовують напівпроникливі титанові та синтетичні мембрани [239].

Бар'єрні мембрани бувають резорбтивними та нерезорбтивними. Основними недоліком останніх є ризик інфікування при їхньому оголенні в період регенерації кістки. Крім того, слід урахувати, що методика кріплення та видалення обох цих типів мембран вимагає додаткового оперативного втручання, що травмує регенеровану тканину [240].

Таблиця 1.1

Характеристики синтетичних кісткових замінників (Zhao et al., 2021)

[229]

Тип матеріалу 1	Показання 2	Переваги 3	Обмеження 4
Гідроксиапатит	Внутрішньокісткові дефекти та кісткові дефекти періодонта; збереження лунки; горизонтальна або вертикальна аугментація в місцях із низьким навантаженням.	Остеокондукційні властивості; макропориста структура; біосумісність; гідрофільність.	Сповільнена швидкість резорбції; відносно низька механічна міцність.
Бетатрикальцій фосфат	Відновлення крайових пародонтальних та періапікальних дефектів; заповнення альвеолярних ділянок.	Легкість у використанні; рентгеноконтрастність, що дозволяє контролювати процес загоєння; добра остеопровідність завдяки макропористості, що сприяє фіброваскулярному вrostанню та остеогенній адгезії клітин; добра резорбність та низька імуногенність.	Низький механічний опір при стисканні.
Двофазна кальцієво-фосфатна кераміка	Заповнення альвеолярних, пародонтальних та кістозних дефектів; аугментація альвеолярного гребеня; верхньощелепний синус-ліфтинг; замінник кістки в періапікальній хірургії.	Високий остеокондуктивний та остеоіндуктивний потенціал; добра резорбність; кращі, ніж у гідроксиапатиту та бетатрикальцій фосфату механічні властивості.	Низька міцність на стискання.
Біоактивне скло	Збільшення односторонньої щілини альвеолярної кістки; усунення кісткових дефектів періодонту та збереження альвеолярної кістки після видалення зубів; дефекти фуркації; фенестрація.	Добра біосумісність та остеопровідність; антимікробна активність; пориста структура, що сприяє васкуляризації.	Крихкість; низька механічна міцність та слабка стійкість до руйнування.

Продовження таблиці 1.1

1	2	3	4
Кальцій-фосфатні цементи	Наповнювач кісткових дефектів; реконструкція кісткових переломів; дентальна імплантологія.	Здатність до самозакріплення, відтворювання структури та складу кістки; висока біосумісність, гарні остеоіндуктивні властивості.	Низька швидкість клітинної адгезії; потенційна можливість екструзії матеріалу в навколишні тканини та виникнення запальної реакції; крихкість під дією сил розтягування та зсуву.
Сульфати кальцію	Підтримання висоти альвеолярного гребня; дефекти фуркації; заповнення порожнин у кістці.	Гарні остеоіндуктивні та остеоіндуктивні властивості; короткий час схоплювання; низька вартість; висока біосумісність.	Час резорбції перевищує швидкість утворення нової кістки, що призводить до значної втрати механічних властивостей у місці дефекту; підвищений ризик виникнення інфекційних ускладнень, для запобігання чому сульфати кальцію часто комбінують з антибіотиками.
Полімери	Внутрішньокісткові та фуркаційні дефекти пародонта.	Низька імуногенність; контрольована резорбність; пористість структури; біосумісність; рентгеноконтрастність.	Вивільнення кислотних продуктів розпаду призводить до зміни місцевого pH; низька остеоіндуктивність; слабка здатність до клітинної адгезії.
Метали	Аугментація альвеолярної кістки; реконструкція у місцях дефектів альвеолярної кістки; стабілізація розміщення аутотрансплантаційних матеріалів; створення мембранного бар'єру при спрямованій кістковій регенерації.	Добра механічна міцність; створення опорної структури для клітинної адгезії, проліферації та диференціації; біосумісність; стійкість до корозії.	Необхідність повторних хірургічних маніпуляцій; можливість розриву м'яких тканин і оголення мембрани.
Композити	Пародонтальні кісткові дефекти; збереження висоти альвеолярної кістки в місцях видалення; підвищення остеоіндуктивних властивостей аутотрансплантата.	Морфологічна схожість на людську кістку; прискорена адгезія клітин та висока гідрофільність; стабільність об'єму; механічна опірність.	Контакт з кров'ю затримує процес затвердіння матеріалу.

Простір між мембранами заповнюється різними матеріалами, котрі виступають джерелом регенерації або остеокондукції. З цією метою можуть бути використані біоматеріали, які містять фактори стимуляції ангіо- та остеогенезу (Chen X, 2022): васкулярний ендотеліальний фактор росту, морфогенетичні протеїни, тромбоцитарні, фібробластні та інсуліноподібні фактори росту [241-247]. Також у практиці щелепно-лицевої хірургії для оптимізації регенеративних процесів використовуються біоактивні матеріали, які містяться у препаратах крові, зокрема у плазмі, багатій на фактори росту (PRGF), тромбоцити (PRP) та фібрин (PRF) [248, 249].

Спрямована кісткова регенерація дозволяє зберегти геометрію регенерату відповідно до критеріїв реконструкції; мембранні властивості матеріалів, що формують геометрію матеріалу, запобігають вrostанню грануляційної тканини в молодий кістковий регенерат, а застосування біоактивних продуктів із факторами росту може індукувати репаративний остеогенез через підвищення проліферативної активності остеогенного пула та надання накопиченій внаслідок проліферації клітинної маси потенції до остеогенного диференціювання, що в підсумку дозволяє отримати відносно прогнозований клінічний результат. Проте, незважаючи на значну кількість клінічних та експериментальних робіт, присвячених спрямованій кістковій регенерації, наразі залишаються відкритими такі питання: про припустиму ступінь проникливості мембрани та перебіг регенеративних процесів в умовах обмежувальних мембран; щодо остеокондуктивних властивостей використовуваного остеопластичного матеріалу, а також про оптимальне поєднання типу матеріалу та якості мембрани (Sallent et al., 2020) [250].

Подолання однієї з основних проблем, пов'язаної з використанням у щелепно-лицевій хірургії традиційних репаративних методик та остеопластичних матеріалів, – недостатньої структурної та функціональної відповідності кісткових імплантатів живої тканини, – уможлиблюється завдяки остеоінженерії (Bone tissue engineering), котра є напрямом регенеративної медицини та тканинної інженерії зі створення живих

еквівалентів кісткової тканини на основі регенеративних клітинних культур, факторів росту та скафолдів [251-254].

У тканинній інженерії кісткової тканини розробка нових клітинних продуктів побудована на принципі пошуку оптимального джерела преостеобластів. З цією метою використовують мультипотентні стромальні клітини, отримані зі стромальної фракції кісткового мозку, стромально-васкулярної фракції жирової тканини, пульпи зуба, періоста тощо, які можуть помітно поліпшити загоєння та регенерацію альвеолярної кістки [255-258].

Життєздатні остеогенні клітини-попередники нерідко поєднуються з цитокінами та факторами росту насамперед морфогенетичними білками BMP-2 (rhBMP-2) та BMP-7, що поліпшують процеси колонізації клітин, їхню проліферацію та диференціювання, а також утворення позаклітинного матриксу [259, 260].

Як механічний каркас для клітинних культур використовуються скафолди – пористі або волоконні матриці, котрі підтримують протягом необхідного для дозрівання кісткового регенерату часу тривимірний об'єм та не допускають просідання та деформацію анатомічних ліній, необхідних для вирішення клінічних завдань. Крім того, вони також сприяють проліферації, диференціації та біосинтезу клітин, подібних до природного позаклітинного матриксу [261, 262].

У цілому, з огляду на матеріал, що застосовується при виготовленні скафолдів, можна виокремити такі їх основні види: синтетичні керамічні скафолди (гідроксиапатит, трикальцій фосфат, бета-трикальцій фосфат / біоактивне скло, бета-трикальцій фосфат / Mg, кальцій фосфатний цемент; натуральні керамічні скафолди (демінералізована губчаста кістка людини, демінералізований кістковий матрикс); полімерні та некерамічні скафолди (полікапролактон, полікапролактон / колаген, поліуретан, фосфоестер-поліетиленгліколь, полімолочна-L-гліколева кислота, та полі-L-молочна кислота з відкритими клітинами, полігідроксіалканоат); композитні скафолди (полімер+кераміка: полікапролактон / трикальцій фосфат, фібрин-

альгінат-гідроксиапатит, полімолочна- L -гліколева кислота / кальцій фосфат, полімолочна- L -гліколева кислота / біоактивне скло); скафолди на основі металу (титан та титанові сплави); нано-скафолди. Численні експериментальні та клінічні дослідження засвідчили значний регенеративний потенціал тканинно-інженерних конструкцій, їхні унікальні фізико-хімічні властивості, що покращують клітинний ріст, адгезію, проліферацію та диференціацію остеобластів, сприяють ангіогенезу та васкуляризації кісткового регенерату [263-267].

У свою чергу, незважаючи на більш ніж 30-річний досвід досліджень у галузі тканинної інженерії, існують обмеження у використанні клітинних продуктів, зумовлені в основному високою вартістю матеріалів, труднощами (зокрема правовими) їхнього виробництва та зберігання, ступенем їхньої біосумісності, а також проблемами визначення критеріїв ефективності та безпечності osteoінженерних конструкцій [268, 269]. Ці обмеження не безпідставні. Так, деякі класи біоматеріалів хоча і мають певну ступінь біосумісності, тим не менше є джерелом хронічного запалення, що негативно позначається на процесах регенерації. До таких класів матеріалів в основному належать матеріали біологічного походження [270]. Використання синтетичного біоінертного матеріалу (полімери, фосфати кальцію, пластмаси, метали тощо) ксеногенного та алопластичного походження частково вирішує проблеми забезпечення гістосумісності, механічної міцності та інших специфічних вимог до імплантатів, проте їхні osteoіндуктивні та osteoкондуктивні властивості значно поступаються аутологічним та алогенним матеріалам [271-273]. З огляду на це, клінічне використання osteoінженерних конструкцій вимагає подальших досліджень.

Отже, попри достатньо широкий спектр використовуваних матеріалів та різні хірургічні підходи до заміщення постекстракційних кісткових дефектів, проблема репаративної регенерації остаточно не вирішена. З огляду на це, подальша розробка способів підвищення ефективності процесів репаративної регенерації кісткової тканини має неабияке теоретичне та практичне

значення, а пошук кістковопластичного матеріалу, оптимального з точки зору його остеоіндуктивних та остеокондуктивних властивостей, – одне з пріоритетних завдань стоматології та щелепно-лицевої хірургії.

Серед численних засобів, що застосовуються в практиці щелепно-лицевої хірургії з метою стимулювання репаративного остеогенезу, нашу увагу привернули препарати кріоконсервованої плаценти, використання яких при заміщенні кісткових дефектів на тлі запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації вивчене недостатньо. Зупинимось на розгляді цього питання докладніше.

1.4. Застосування препаратів плаценти в репаративній медицині та у стоматології

Успіхи біологічних наук, зокрема розширення знань у царині клітинної біології, гістології та біохімії, потужний розвиток репаративної медицини та тканинної терапії, а також розробка кріобіологічних технологій довготривалого зберігання біологічного матеріалу дозволили дослідникам та клініцистам апробувати нові методи лікування з використанням компонентів плацентарної тканини, специфічний та неспецифічний вплив яких пов'язується зі стимуляцією репаративних та обмінних процесів, вираженим заміщувальним ефектом, відновленням гомеостазу через активізацію нервової, імунної та ендокринної систем [274-277].

Основними компонентами плаценти, котрі виступають джерелом біоматеріалу для регенерації пошкоджених тканин, є плацентарна оболонка, плацентарний диск, пуповина та амніотична рідина. Терапевтичний потенціал тканин плаценти та отриманих із них клітин визначається їхніми антимікробними, протизапальними та імунорегуляторними властивостями, здатністю сприяти епітелізації, а також унікальними структурно-механічними якостями. Зупинимось на їхньому розгляді докладніше.

Антимікробні властивості клітин плаценти є результатом одночасних

молекулярних взаємодій, що перешкоджають росту мікробів та інактивують ендотоксини. Зазначається, що наявні у плацентарній оболонці шари антимікробних пептидів (зокрема, α - та β -дефензин людини, елафін, інгібітор секреторної протеази лейкоцитів, гістони H2A і H2B) регулюють через вплив на $\text{TNF}\alpha$ та IL-1 протимікробні білки HBD1-3 та елафіни, інгібують бактеріальні ліпополісахариди та активність ендотоксинів, пригнічують ріст грампозитивних і грамнегативних бактерій та дріжджів, створюючи в такий спосіб антибактеріальний та ендотоксин-нейтралізуючий бар'єр (Ramuta TŽ, 2021) [276-278].

Серед паракринних дій, що лежать в основі протизапального ефекту клітин плаценти, дослідники зазначають їхню здатність вивільняти цитокіни та виробляти фактори росту, котрі послаблюють запалення та сприяють процесам загоєння [279]. Так, вказується, що протизапальні цитокіни плацентарної оболонки, зокрема такі, як анексин 1, дифензини та інтерлейкіни IL-4, IL-10, взаємодіючи з факторами росту: епітеліальним фактором росту (EGF), фактором росту фібробластів (FGF), фактором росту ендотелію судин (VEGF), трансформуючим фактором росту бета ($\text{TGF}\beta$), фактором росту гепатоцитів (HGF), тромбоцитарними факторами росту (PDGF) та тканинними інгібіторами металопротеїназ (TIMP), – модулюють компоненти запальних реакцій та регулюють численні аспекти каскаду загоєння, у їх числі й ангіогенез та ремоделювання тканин (Roy et al., 2022) [280-282]. Крім того, підкреслюється здатність плацентарних клітин взаємодіяти з імунними клітинами та модулювати імунну відповідь. У численних дослідженнях повідомлялося про здатність клітин плаценти пригнічувати проліферацію активованих Т-клітин, індукувати Т-регуляторні клітини та цільові В-лімфоцити, впливати на диференціацію макрофагів M2, інгібувати нейтрофіли та природні клітини-кілери, що визначає імунорегуляторні властивості перинатальних клітин [283-286].

Інша важлива властивість плацентарної оболонки – її здатність сприяти повторній епітелізації через вироблення факторів bFGF (фактор росту

фіброblastів), HGF (фактор росту гепатоцитів), TGF β (трансформуючий фактор росту бета) та KGF (фактор росту кератиноцитів) [287]. Також припускається, що людські амніотичні мезенхімальні (hAMSC) та епітеліальні клітини (hAEC) можуть секретувати фактори, важливі для загоєння ран: hAMSC експресують EGF (епідермальний фактор росту), який стимулює міграцію кератиноцитів та фіброblastів; IL-8, котрий прискорює проліферацію та міграцію кератиноцитів; IGF-1 (інсуліноподібний фактор росту), який сприяє росту ендотеліальних клітин, фіброblastів та кератиноцитів [288-290].

Насамкінець звернемо увагу на важливу з огляду на проблематику нашого дослідження властивість плацентарної тканини – її структурно-механічні властивості. Вони визначаються специфічною будовою плаценти, котра представлена мережею колагенів I, III, IV, V і VI типів, містить глікопротеїни (ламінін та фібронектин), еластин, глікозаміноглікани (гіалуронієва кислота) та протеоглікани, які забезпечують механічну міцність, еластичність, гнучкість та відповідну жорсткість плацентарних оболонок (Roy et al., 2022; de Laorden EH, 2025) [282, 291]. Висвітлені в науковій літературі спроби використання глікопротеїнів, протеогліканів та глікозаміногліканів, як біоматеріалу при лікуванні ран, засвідчили їхню ефективність щодо забезпечення структурної підтримки та сприяння міжклітинній і внутрішньоклітинній передачі сигналів, адгезії клітин та клітинної міграції, необхідних для зменшення запалення та оптимального ремоделювання рани [292-294].

Значна кількість отриманих протягом останніх двох десятиліть клінічних доказів терапевтичного ефекту плацентарних алотрансплантатів зумовила широке впровадження виготовлених із плаценти матеріалів у різні галузі медичної практики, зокрема у практику хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, де, як свідчать дані літературних джерел, Mohan, 2017), переважно використовуються амніотична та хоріональна оболонки, плацентарні екстракти, амніотична рідина, різні типи диференційованих та

стовбурових клітин, котрі залежно від лікувальних цілей застосовуються або у нативному вигляді, або, зазнавши хіміко-термічної обробки (децелюляризації, дегідратації, ліофілізації, кріоконсервації тощо) [295, 296].

Нещодавно опубліковані звіти надали послідовні докази терапевтичного ефекту оброблених амніотичних та хоріональних мембран для покращення загоєння м'яких тканин пародонту та їхньої регенерації, покриття коренів при їхній фуркації та лікування рецесії ясен, відновлення слизової оболонки порожнини рота та вестибулопластики, закриття ороназальних фістул [295-298]. Механізм клітинної дії цих мембран пояснюється активацією ендогенних цитокінів, які сприяють проліферації, ангіогенезу, клітинній міграції та ремоделюванню тканин, а також стимуляцією EGF, KGF і HGF, що сприяє реепітелізації пошкодженої тканини, зменшує запалення, скорочує час загоєння та перешкоджає розвитку рубцевої тканини [299]. Також зазначається регенеративний потенціал амніотичної мембрани у поєднанні з двофазним фосфатом кальцію при лікуванні внутрішньокісткових дефектів (Venkatesan, 2021) та мембрани хоріона з ліофілізованим кістковим алотрансплантатом при парадонтальній терапії (Barrera V, 2022) [300, 301].

Багаті на широкий спектр білків, мінералів та стероїдних гормонів екстракти плаценти, за даними різних дослідницьких груп, мають протизапальну, анальгетичну та антиоксидантну дію, а також стимулюють проліфераційні та репаративні процеси, сприяють очищенню ран та запобігають утворенню келоїдів [302]. Це зумовлює значний інтерес науковців і клініцистів до застосування екстрактів фетальних клітин і тканин для лікування, зокрема генералізованого пародонтиту, де плацентарні препарати продемонстрували виражений лікувальний ефект на імунний захист та усунення (або ослаблення) клінічних проявів захворювання. Екстракти плаценти були ефективним матеріалом для заміщення післяопераційних кісткових порожнин щелеп [303]. На підставі проведених клініко-рентгенологічних, антропометричних, ехоостеометричних та

біохімічних досліджень Х.Р. Пограничної (2006) встановлено, що композитний остеопластичний матеріал «Остеопор», використаний авторкою для хірургічного лікування білякореневих кіст щелеп та заповнення лунок видалених зубів, виявляє остеоіндукційну дію, забезпечує формування повноцінної кісткової тканини, запобігає атрофії та деформації альвеолярного відростка щелеп, попереджає виникнення післяопераційних ускладнень, пришвидшує терміни ортопедичної реабілітації [304].

Екстракти плаценти виявили виражену ефективність, підтримуючи регенерацію кісткової тканини в комплексному лікуванні перелому нижньої щелепи. Підшкірне введення кріоконсервованої плаценти та цитрату кальцію визначали менший ступінь розвитку некрозу і секвестрування у ділянці травми, що створювало умови для консолідації фрагментів до 30-ї доби за рахунок дрібнопетлистої сітки колагенових волокон [305].

Порівняно з описаними вище плацентарними матеріалами амніотична рідина рідше використовується в експериментально-клінічних дослідженнях через меншу кількість клітин та активних сполук, а також через істотні складнощі її отримання в стерильних умовах [306]. Попри це, останні фундаментальні та клінічні дослідження вказують на те, що місцеве застосування амніотичної рідини може стимулювати імуномодуючі та протизапальні властивості клітин / тканин-мішеней та зумовлювати регенеративний і репаративний ефект, зокрема й у кістковій тканині [307].

Насамкінець розглянемо різні типи диференційованих та стовбурових клітин, котрі використовуються в практиці хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. На цей час успішно виділено клітини з амніотичної та хоріональної оболонок, плацентарних ворсинок та пуповини [308]. Серед цих клітин в експериментальних дослідженнях та клінічних випробуваннях широко використовуються мезенхімальні стромальні клітини, котрі, за даними численних дослідників, зберігають здатність синтезувати хоріонічний гонадотропін та експресувати цитокератин-7 і CD200, диференціюватися в остеогенну мезодермальну лінію, експресувати

споріднені з дентином білки, включаючи сіалопротейн дентину і білок дентинної матриці-1, що значно покращує репаративні та регенеративні процеси у різних дентальних структурах та кістковій тканині [309-311].

Отже, здійснений аналіз наукових публікацій, присвячених фундаментальним та прикладним аспектам використання препаратів плаценти, дозволяє говорити про їхній значний репаративний та остеогенний потенціал, що надає підстави звернутися до експериментальної перевірки ефективності екстракту кріоконсервованої плаценти під час інтра- та постопераційної профілактики ускладнень при заміщенні кісткових дефектів на тлі запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дизайн наукової роботи становили клінічні, біохімічні, молекулярно-біологічні дослідження з використанням методів варіаційної статистики, які проводилися на базі відділення лікувально-хірургічної стоматології з підрозділом екстреної та невідкладної стоматологічної допомоги Комунального підприємства «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна клінічна поліклініка» Полтавської обласної ради, на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії та на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Полтавського державного медичного університету.

Дослідження виконано з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (від 4.04.1997), Гельсінської декларації, всесвітньої медичної декларації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини.

Комісія з етичних питань та біоетики не виявила порушень морально-правових норм при виконанні дисертаційної роботи (протокол № 208 від 22.09.2022)

2.1 Загальна характеристика клінічних спостережень та методи обстеження пацієнтів

Дослідну групу складали 90 пацієнтів, яким була проведена операція видалення зуба на тлі локального запального процесу. В усіх пацієнтів екстракція зуба відбувалася під місцевим знеболенням розчином артикаїну 4%. У всіх випадках виконувалось хірургічне втручання типового видалення зуба без формування слизово-окісного клаптя. Усі пацієнти були ознайомлені з ходом дослідження та підписали інформовану згоду.

Критеріями виключення були наявність у пацієнтів:

загальносоматичної декомпенсованої патології, ендокринних та аутоімунних захворювань, психічних розладів, гострих гнійних запальних процесів м'яких тканин одонтогенного походження, вагітності, лактації, видалення зуба за ортодонтичними показаннями, віку пацієнтів старше 60 років та небажання брати участь у дослідженні.

Усі пацієнти розподілені на 3 клінічні групи по 30 осіб кожна:

1-а група: після видалення зуба застосовувався екстракт кріоконсервованої плаценти;

2-а група: після проведення операції видалення зуба проводилася комбінована терапія екстрактом кріоконсервованої плаценти в поєднанні з кверцетином;

3-я (контрольна) група: видалення зуба проводилося за класичною методикою.

2.2 Застосування кріоекстракту плаценти

Ефективність застосування екстракту плаценти з терапевтичною метою ґрунтується на його складній біохімічній природі. Це комплексний «біологічний коктейль», що містить фактори росту, цитокіни, пептиди, нуклеїнові кислоти та інші регуляторні молекули, які синергічно впливають на ключові процеси в організмі. Гіпотеза його застосування, як профілактики утворення запальних ускладнень, полягає в тому, що цей складний біохімічний комплекс, за умови належної обробки та кріоконсервації, пропонує багатоцільову терапевтичну стратегію для контролю запалення, модуляції імунної відповіді та стимуляції регенерації тканин.

Ефективність кріоекстракту плаценти у профілактиці та лікуванні запальних ускладнень ґрунтується на його здатності комплексно впливати на імунну систему та основні сигнальні шляхи запалення: він діє не як простий інгібітор, а як складний біорегулятор, що модулює активність імунних клітин та відновлює гомеостаз у пошкоджених тканинах.

Екстракт плаценти включається в центральні механізми запальної відповіді на молекулярному рівні, забезпечуючи потужний протизапальний ефект через кілька взаємопов'язаних шляхів: інгібування сигнального каскаду NF-κB, зниження рівня прозапальних медіаторів запалення, активація антиоксидантного захисту. Окрім прямої протизапальної дії, препарат виявляє складні імуномодулюючі властивості, впливаючи на функцію ключових клітин імунної системи та скеровуючи імунну відповідь від деструктивної до репаративної.

Молекулярні механізми дії екстракту плаценти трансформуються в конкретні регенеративні ефекти на рівні тканин, що знаходить своє підтвердження в клінічній практиці. Здатність препарату стимулювати відновлення пошкоджених структур робить його перспективним засобом у різних галузях медицини і стоматології.

Також доведено, що цей засіб прискорює та оптимізує процес загоєння ран, впливаючи на всі його основні фази, завдяки багатому складу біоактивних молекул, а саме: на ангиогенез і васкулогенез, проліферацію фібробластів і синтез матриксу, реепітелізацією (сприяє міграції та проліферації кератиноцитів, що призводить до швидшого відновлення епітеліального бар'єру та зменшення ризику інфікування).

Різнобічні біологічні ефекти екстракту плаценти надають йому особливої привабливості та важливості для використання в хірургічній стоматології, де успіх лікування переважно залежить від контролю запалення та якості регенерації як м'яких, так і твердих тканин. Захворювання періодонта характеризуються хронічним запаленням, що призводить до руйнування тканин, які утримують зуб. За умови створення доказової бази впливу екстракту кріоконсервованої плаценти на тканини періодонта можна винайти новий підхід до лікування і профілактики запальних ускладнень, спрямований на модуляцію місцевої імунної відповіді та стимуляцію регенерації.

Хоча даних прямих клінічних випробувань екстракту кріоконсервованої плаценти для профілактики та лікування запальних ускладнень після операції видалення зуба нами не знайдено, можна сформулювати попереднє обґрунтування його потенційної ефективності. Потужні протизапальні, знеболювальні прорегенеративні властивості (стимуляція остеогенезу та проліферації фібробластів) безпосередньо протидіють ключовим патологічним процесам, що лежать в основі запальних ускладнень, зокрема, альвеоліту. Теоретично внесення препарату в постекстракційну лунку може стабілізувати кров'яний згусток, зменшити запалення та біль, а також прискорити формування грануляційної тканини для захисту оголеної кістки.

З огляду на зазначене можна дійти висновку, що кріоконсервований екстракт плаценти – це перспективний біотерапевтичний агент із доведеною та потенційною корисністю в широкому спектрі запальних та регенеративних проблем у хірургічній стоматології.

Місцеве введення екстракту кріоконсервованої плаценти проводили з використанням колагенової губки / колагенового конусу, попередньо просоченим цим препаратом, який уводиться в постекстракційну рану після ревізії лунки з накладанням коригуючих швів (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Зовнішній вигляд колагенової губки, просоченої екстрактом

кріоконсервованої плаценти.

2.3 Застосування кверцетину

Кверцетин – це один із найбільш вивчених та поширених представників класу поліфенольних сполук, відомих як флавоноїди. З біохімічної точки зору, він належить до підкласу флавонолів, що характеризуються специфічною структурою. Визначальною особливістю молекули кверцетину, яка лежить в основі її різнобічної біологічної активності, є наявність п'яти гідроксильних груп – саме ця пентагідроксифлавонова структура забезпечує здатність молекули виступати донором електронів та протонів, що є ключовим для її антиоксидантних властивостей.

Фізико-хімічні властивості кверцетину є визначальними факторами, що обмежують або, навпаки, сприяють його біологічній активності та терапевтичному застосуванню. Терапевтичний потенціал кверцетину ґрунтується на його здатності включатися у фундаментальні біохімічні процеси, які лежать в основі запалення, оксидативного стресу та клітинної проліферації. Оксидативний стрес, спричинений дисбалансом між продукцією активних форм кисню та здатністю організму їх нейтралізувати, є центральним патогенетичним фактором у розвитку багатьох захворювань, включаючи запальні процеси в ротовій порожнині. Кверцетин один із найпотужніших природних антиоксидантів, його захисна дія реалізується на кількох рівнях.

Фундаментальні антиоксидантні та протизапальні властивості кверцетину відкривають широкі перспективи для його застосування в різних галузях стоматології та щелепно-лицевій хірургії. Його здатність модулювати основні патологічні процеси, такі як запалення, резорбція кістки, бактеріальна інвазія та регенерація тканин, надає йому привабливості для профілактики та лікування широкого спектру захворювань ротової порожнини.

Втрата альвеолярної кістки – це кардинальна ознака пародонтиту і результат дисбалансу між діяльністю остеобластів (формування кістки) та остеокластів (резорбція кістки) на користь останніх. Цей процес стимулюється прозапальними цитокінами, зокрема IL-1 β та TNF- α , які продукуються у відповідь на бактеріальну інфекцію. Ці цитокіни активують сигнальний шлях RANKL, що є ключовим для диференціації та активації остеокластів. В експерименті на тваринах доведено, що кверцетин, пригнічує продукцію цих цитокінів. Систематичний огляд та метааналіз доклінічних досліджень на тваринних моделях пародонтиту переконливо продемонстрували, що системне або місцеве введення кверцетину значно зменшує запальну інфільтрацію в тканинах ясен та, як наслідок, суттєво знижує втрату альвеолярної кістки.

Також кверцетин демонструє пряму антибактеріальну активність проти основних пародонтопатогенів. Дослідження *in vitro* продемонстрували його здатність інгібувати ріст таких агресивних бактерій, як *Porphyromonas gingivalis* та *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Окрім прямої бактерицидної / бактеріостатичної дії, кверцетин сприяє відновленню здорового симбіотичного мікробіому. Дослідження на тваринах довели: прийом кверцетину призводить до зменшення кількості патогенних видів (наприклад, *Enterococcus*, *Neisseria*) та збільшення частки коменсальних бактерій (наприклад, *Streptococcus sp.*), що асоціюються зі здоров'ям порожнини рота.

Також доведено: кверцетин підвищує експресію гену колагену I типу, критично важливого для формування нової сполучної тканини. Дослідження на експериментальних моделях шкірних ран підтвердили, що місцеве застосування кверцетину прискорює закриття рани, зменшує запальний інфільтрат та стимулює утворення грануляційної тканини.

Загоєння ран у порожнині рота після хірургічних втручань, таких як видалення зубів, є складним процесом, який включає фази запалення, проліферації та ремоделювання. Порушення цього процесу може призвести

до ускладнень, зокрема й запального характеру. Альвеоліт – це найрозповсюдженіше ускладнення, що виникає після видалення зубів. Його патогенез пов'язаний із передчасним фібринолізмом кров'яного згустку, який має захищати кістку та слугувати матриксом для загоєння. Втрата згустку залишає альвеолярну кістку оголеною, що призводить до сильного болю, запалення та затримки загоєння.

Враховуючи наведене вище, кверцетин є «ідеальним кандидатом» для профілактики ускладнень запального характеру завдяки своїй багатофакторній дії, спрямованій на ключові ланки патогенезу цього ускладнення:

- протизапальна дія (потужне пригнічення запальних медіаторів зменшує локальне запалення, яке може сприяти лізису згустку);
- антимікробна дія (інгібування росту бактерій у лунці запобігає бактеріальній контамінації та виділенню фібринолітичних ферментів);
- прорегенеративна дія (стимуляція фібробластів та ангіогенезу прискорює організацію згустку та формування грануляційної тканини).

Таким чином, місцеве застосування гелю з кверцетином безпосередньо в лунку після видалення зуба може стабілізувати кров'яний згусток, контролювати запалення та біль, чим значно знизить ризик розвитку альвеоліту та інших ускладнень запального характеру, а його інтеграція в практику хірургічної стоматології може стати значним кроком уперед у профілактиці запальних ускладнень, пропонуючи безпечну та ефективну стратегію, засновану на модуляції фундаментальних біологічних процесів.

«Кверцетин» призначали місцево і перорально. При місцевому введенні 2 грами гранул препарату розчиняються в 5 мл води для ін'єкцій нагрітої до температури 45-50°C до утворення гелю і разом з екстрактом кріоконсервованої плаценти вводяться в постекстракційну рану за допомогою просоченої зазначеним розчином колагенової губки / колагенового конусу (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Уведення колагенової губки, просоченої екстрактом кріоконсервованої плаценти та кверцетин-гелем. Інтраопераційне фото.

З 1-ї по 5-у добу після екстракції зуба проводиться 1 раз на добу аплікація гелем, який попередньо наноситься на стерильну серветку. Пероральне уведення: по 1 граму гранул препарату 2 рази на добу впродовж 14 діб, попередньо розчинивши у 10 мл теплої води, настоявши до утворення гелю (рис. 2.3).



Рис. 2.3. Зовнішній вигляд постекстракційної рани після уведення губки, просоченої екстрактом кріоконсервованої плаценти та кверцетин-гелем. Гемостаз. Інтраопераційне фото.

2.4 Характеристика оцінки клінічних показників

Усі клінічні показники оцінювали на 1-у, 3-ю, 5, 7 та 10-у добу після проведення операції видалення зуба та інтерпретували згідно зі шкалою балів (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Клінічні показники репарації постекстракційної рани

№ з/п	Показник	Кількість балів
1	2	3
1	П1 – гіперемія слизової оболонки порожнини рота: • відсутність гіперемії; • крайова гіперемія в ділянці видаленого зуба; • гіперемія лунки видаленого зуба; • гіперемія в ділянці щоки; • гіперемія лунки видаленого зуба та під'язикової ділянки.	0 1 2 3 4
2	П2 – післяопераційний набряк м'яких тканин: • відсутність набряку; • набряк у межах лунки видаленого зуба; • набряк у ділянці видаленого зуба, що доходить до перехідної складки; • набряк навколо постекстракційної рани, що розповсюджується в ділянку щоки; • набряк у межах попередньо наведених топографоанатомічних орієнтирів із дифузією інфільтрату в під'язикову ділянку.	0 1 2 3 4

Продовження таблиці 2.1

1	2	3
3	ПЗ – пальпаторна оцінка щільності м'яких тканин: • відсутність пастозності; • пастозність м'яких тканин у межах постекстракційної лунки; • пастозність розповсюджується до перехідної складки; • пастозність розповсюджується до ділянки щоки; • пастозність розповсюджується до під'язикових та крилощелепних складок; • пальпаторне ущільнення періосту.	0 1 2 3 4 5
4	П4 – стан післяопераційної рани в ділянці лунки видаленого зуба: • загоєння лунки видаленого зуба первинним натягом; • часткове розходженням країв рани без наявності виділень із лунки; • розходженням країв рани з наявним геморогічно-серозним виділенням; • повне розходження швів із виділеннями із лунки гнійного ексудату.	0 1 2 3
5	П5 – епітелізація рани: • повна епітелізація поверхні постекстракційної рани; • епітелізація більше $\frac{3}{4}$ поверхні рани; • епітелізація $\frac{1}{2}$ поверхні рани; • початкові ознаки крайової епітелізації рани; • повна відсутність епітелізації рани.	0 1 2 3 4

Продовження таблиці 2.1

1	2	3
6	П6 – контрактура жувальних м'язів: • відкривання рота в повному обсязі; • обмеження відкривання рота до 3,0 см; • обмеження відкривання рота до 1,5 см.	0 1 2
7	П7 – біль за шкалою ВАШ: • болю немає; • слабкий біль; • помірний біль; • сильний біль; • дуже сильний біль; • нестерпний біль.	0 1 2 3 4 5

Таким чином, мінімальна загальна кількість балів, що характеризують динаміку змін загального стану хворих, дорівнює 0, максимальна – 27. За кожним показником вираховувався середній бал: його зменшення свідчило про позитивну динаміку репаративних процесів у постекстракційній рані.

2.5 Характеристика біохімічних методів дослідження

Визначення біохімічних показників проводилося на 1, 10, 20, 30, 90 та 180-у добу після проведення операції видалення зуба. Забір венозної крові відбувався зранку натщесерце. Забір ротової рідини проводили зранку, натщесерце, без стимуляції за допомогою стерильної пробірки із дна порожнини рота.

Визначення *остеокальцину* проводилося за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу. Принцип цього методу ґрунтується на додаванні до зразка крові антитіл до остеокальцину та реагенту із агентом, який зв'язується з комплексом остеокальцин-антитіла. Концентрація

остеокальцину вимірюється аналізатором відповідно до інтенсивності випроміненого світла.

ММП-8 визначали за допомогою імуноферментного аналізу. Принцип методу базується на зв'язуванні ММП-8 із специфічними антитілами та ферментом (пероксидазою), що дозволяє визначити оптичну щільність осередків при 450 нм. Інтенсивність отриманого кольору є прямо пропорційна кількості ММП-8.

Загальний кальцій у крові та ротовій рідині визначали колориметричним методом, в основі якого лежить порівняння оптичної щільності із калібрувальним стандартом сполуки, яка утворюється при взаємодії кальцію у зразку крові з реагентом.

Іонізований кальцій визначали іоноселективним методом. Цей метод заснований на визначенні електричного потенціалу, що виникає на спеціальному іоноселективному електроді, коли він контактує з іонами кальцію у крові.

Визначення *гідроксипроліну* в сечі проводили методом, який ґрунтується на окисненні в лужному середовищі гідроксипроліну пероксидом водню до піролу за наявності іонів міді, після чого відбувається видалення надлишку пероксиду водню й утворення рожевого забарвлення з парадиметиламінобензальдегідом у кислому середовищі. Інтенсивність забарвлення розчину є пропорційною концентрації гідроксипроліну.

2.6 Характеристика мікробіологічних методів дослідження

Мікробіологічне дослідження проводилося на 1-у, 3-ю, 5, 7, 10 та 14-у добу після проведення операції видалення зуба.

Зразки матеріалу від пацієнтів отримували із лунки видаленого зуба шляхом використання стерильного зонду-тампоному. Отриманий матеріал переносили у стерильні пробірки з транспортним поживним середовищем Amies та транспортували до бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології, вірусології та імунології.

Отримані зразки культивували на м'ясо-пептонному агарі, жовтково-сольовому агарі та Колумбійському агарі з 5% овечої крові (bioMarieux, Франція) в аеробних умовах при температурі 37°C 24–48 годин.

Для виділення та підрахунку загальної кількості бактеріальних агентів у досліджуваних зразках матеріалу з лунки видаленого зуба здійснювали його посів із використанням кількісної техніки штрихового розведення за допомогою каліброваної 10 μL бактеріологічної петлі, проводили підрахування кількості колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 μL вмісту постекстракційної лунки згідно зі стандартною методикою. Отриманий результат виражали в lg КУО/ μL . Висновок щодо етіологічної значущості мікроорганізму в розвитку ускладнень видалення зуба запального характеру робили за умови його виділення у матеріалі в кількості не менше 10^6 lg КУО/ μL .

Заключну видову ідентифікацію мікроорганізмів проводили на основі морфологічних, тинкторіальних та біохімічних властивостей збудників, які визначали за допомогою автоматичного бактеріологічного аналізатора Vitek2 compact (bioMerioux, Франція) з використанням стандартних наборів карток Vitek 2 GN, Vitek 2 GP згідно з інструкцією виробника.

2.7 Характеристика статистичних методів дослідження

Статистична обробка результатів здійснювалася за допомогою ліцензійного пакету програми 2024 GraphPad Software (GraphPad Software, Inc., США). Результати трьох і більше груп даних порівнювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA: один фактор із поправкою Бонферроні. Різницю результатів вважали достовірною при р-значенні менше 0,05, та 0,01.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ ВИДАЛЕННЯ ЗУБА І ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАГОЄННЯ ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОЇ РАНИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ СТАНДАРТНОГО ПРОТОКОЛУ НАДАННЯ ХІРУРГІЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ТА ПРОТОКОЛУ З ДОПОВНЕННЯМ У ПОРІВНЯЛЬНОМУ АСПЕКТІ

3.1. Частота та причини ускладнень після видалення зуба на тлі запального процесу

Операція видалення зуба, особливо якщо вона проведена на тлі наявного запального процесу (періодонтит, періостит, гранульома, кістогранульома), може супроводжуватися низкою післяопераційних ускладнень. Найпоширенішим із них є постекстракційний альвеоліт («суха лунка») – запальне ускладнення у лунці видаленого зуба, що характеризується інтенсивним болем. Окрім альвеоліту, до запальних післяопераційних ускладнень належать гнійні інфекції рани (постекстракційні абсцеси, флегмони) та остеомієліт щелепи. Існують також ятрогенні ускладнення – травматичні пошкодження, спричинені власне втручанням (наприклад, пошкодження нервів, перфорація гайморової пазухи, переломи кістки щелепи тощо).

Частота постопераційного альвеоліту, за нашими даними, варіює залежно від умов та категорій зубів і становить приблизно 3,5–5% випадків після операції видалення зуба. Однак цей показник значно зростає при складних або інфікованих видаленнях: для видалення нижніх третіх молярів частота альвеоліту може досягати 25–30%. Значна варіабельність у даних пояснюється різними критеріями діагностики альвеоліту та умовами операції.

Ретроспективний аналіз клінічних випадків також підтверджує істотну

частоту запальних ускладнень при наявності попереднього запалення в зоні видалення: альвеоліт було діагностовано у 12,1–14,5% випадків. Їх більшість стосувалася видалення зубів на тлі хронічного запалення: 55–60% випадків альвеолітів розвинулися після видалення зубів через хронічний гранулюючий чи гранулематозний періодонтит, тобто наявність періапикальної інфекції різко підвищує ризик «сухої лунки». Також встановлено залежність від локалізації: альвеоліти частіше виникають після видалення зубів нижньої щелепи (близько 57–62% усіх випадків), особливо в ділянці нижніх молярів і ретинованих нижніх третіх молярів (до 27–33% випадків). На верхній щелепі альвеоліт розвивається рідше, що пов'язується з анатомічними особливостями кровопостачання та механізмом відтоку ексудату. Доведено, при видаленні зуба, на тлі періодонтиту, періоститу чи кістогранульоми, частота запальних післяопераційних ускладнень значно вища за середню (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Частота виникнення постекстракційного альвеоліту

Клінічна ситуація	Зареєстрована частота
Загальна частота після видалення зуба (середня)	3,5–5,0%
Видалення нижніх третіх молярів (складне / інфіковане)	25,0–30,0%
На тлі попереднього запалення (ретроспективний аналіз)	12,1–14,5%
На тлі попереднього запалення (аналіз медкарт)	13,7–15,1%

Проведене нами дослідження показало, що виникнення альвеоліту та інших запальних ускладнень є мультифакторним процесом, перебіг якого залежить як від стану пацієнта, так і від техніки проведення оперативного втручання. Серед численних місцевих і загальних чинників провідну роль відіграють травматичність і тривалість хірургічного втручання, наявність

інфекції в зоні видалення, а також індивідуальні особливості перебігу репаративних процесів у пацієнта. Ретроспективний аналіз причин альвеоліту виявив основні тригери: травматичне видалення ретенуваних і дистопованих зубів, гострі або загострені хронічні запальні процеси, на тлі яких проводилась операція видалення зуба, тобто технічно складне видалення та інфікована рана – дві ключові передумови розвитку альвеоліту.

Мікробний фактор також відіграє значущу роль, адже під час видалення зруйнованого інфікованого зуба бактерії проникають у рану і навіть ретельна антисептична обробка лунки не завжди запобігає розвитку локального запалення. Бактеріальна контамінація лунки призводить до передчасного фібринолізу та виникнення «сухої лунки». Встановлено, що при наявності періапикальної інфекції ризик післяопераційного альвеоліту значно підвищений. Проспективні дослідження підтверджують цю залежність: так наявність попереднього запалення в ділянці видалення зуба підвищує ймовірність альвеоліту більше ніж у 2,8–3,2 рази. Іншим вагомим фактором є травматичне видалення (складна екстракція, значна трепанація кістки, грубе руйнування тканин), яке асоціюється з багаторазовим зростанням ризику альвеоліту. До локальних факторів ризику також належать погана гігієна ротової порожнини та відсутність належного догляду за раною після операції.

До індивідуальних особливостей пацієнта, що впливають на перебіг загоєння, належать: вік, стать, шкідливі звички та загальний стан здоров'я. Встановлено гендерні особливості щодо розвитку альвеоліту: 57% випадків припадає на жінок проти 43% чоловіків, що, на нашу думку, пов'язано з гормональними факторами або прийомом оральних контрацептивів. Вік пацієнта може впливати на ризик: із віком (понад 40–45 років) підвищується частота виникнення «сухої лунки» і водночас зростає ризик інших ускладнень, зокрема травматичних переломів щелепи при видаленні зубів мудрості.

Куріння традиційно вважається фактором ризику повільного загоєння:

встановлено понад трикратне зростання шансів виникнення альвеоліту в курців, хоча оглядові статті світової наукової літератури зазначають відсутність консенсусу щодо ролі тютюнопаління. Зниження імунологічної реактивності та супутні захворювання (цукровий діабет, імунодефіцити) також потенціюють розвиток інфекційних ускладнень (табл. 3.2)

Таблиця 3.2

Розподіл випадків альвеоліту та фактори ризику

Фактор	Частота випадків
Причина:	
Розвиток на тлі хронічного періодонтиту	55,0–60,0%
Локалізація:	
Нижня щелепа	57,0–62,0%
Ділянка нижніх молярів / ретенуваних третіх молярів	27,0–33,0%
Стать:	
Жінки	57,0%
Чоловіки	43,0%

З огляду на зазначене причини післяопераційних запальних ускладнень можна узагальнити таким чином:

- інфекція у зоні видалення зуба: періапікальне запалення, загострений періодонтит, періостит або наявність кістогранульоми значно підвищують імовірність розвитку альвеоліту – інфекція спричиняє активний фібриноліз згустка та контамінацію рани бактеріями, що перешкоджає нормальному перебігу процесу репарації;
- травматичність операції: грубе, тривале видалення, особливо ретенуваних чи дистопованих зубів, асоціюється з пошкодженням кістки і ясен, порушенням кровопостачання та утворенням гематоми, що створює умови для виникнення альвеоліту;

- порушення догляду за ранною: висмоктування або вимивання кров'яного згустка, нехтування полосканнями антисептиком та погана гігієна рота в перші дні після екстракції зуба призводять до додаткового інфікування лунки і розпаду тромбу;

- індивідуальні фактори: літній вік (уповільнена регенерація), жіноча стать (за деякими даними), тютюнопаління (сухість і судинні зміни у ротовій порожнині), наявність системних захворювань (імунодефіцит, неконтрольований діабет), що знижують здатність до загоєння.

Усвідомлення цих причин має лягти в основу профілактичних заходів – від вдосконалення хірургічної техніки до призначення додаткових засобів загальної та місцевої дії.

У випадку дуже агресивного або недолікованого інфекційного процесу після видалення зуба запалення може поширитися на навколишні тканини. Постекстракційний абсцес або флегмона виникають, якщо гнійний ексудат не отримав адекватного відтоку через лунку. Таке трапляється рідко, бо сама екстракція зазвичай дренує осередок інфекції, однак в ослаблених пацієнтів чи при недостатній санації рани можливе утворення нового абсцесу в післяопераційному періоді.

Більш рідкісним, але небезпечним ускладненням є остеомієліт щелепи – гнійно-некротичне ураження кістки. За нашими даними, остеомієліт після видалення зуба нині спостерігається вкрай рідко (1 на 100–120 тисяч випадків), переважно у пацієнтів із суттєвим імунним дисбалансом або при інфекції, стійкій до консервативної терапії. Встановлено, що екстракція зуба – це один із головних чинників розвитку одонтогенного остеомієліту (58,3–63,5% випадків), оскільки видалення зуба може призвести до поширення інфекції вглиб кісткової тканини. Такі сценарії розвитку потребують негайної консервативної терапії (антибіотики, хірургічна обробка, застосування антиоксидантів та антигіпоксантив). Таким чином, альвеоліт лишається домінуючим запальним ускладненням, тоді як важкі гнійно-септичні наслідки (флегмони, остеомієліт) трапляються вкрай рідко,

переважно за несприятливого збігу обставин (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Кількісна оцінка факторів ризику та інших ускладнень

Ускладнення / фактор ризику	Показник
Фактори ризику альвеоліту:	
Наявність попереднього запалення	Підвищує ризик у 2,8–3,2 рази
Куріння	Підвищує ризик у 3,0–3,4 рази
Вік	Підвищує ризик у пацієнтів старше 40–45 років
Інші ускладнення запального характеру:	
Частота остеомієліту після видалення зуба	1 випадок на 100 000–120 000
Частота одонтогенного остеомієліту, спричиненого екстракцією	58,3–63,5%

Окрім запальних, після видалення зубів (особливо складних і уражених патологічним процесом) можливі ускладнення, пов'язані з механічним травмуванням анатомічних структур, і спричинені власне хірургічним втручанням, але в межах цього дослідження вони нами не розглядались.

Аналіз медичних карт стоматологічних пацієнтів та історій хвороб стаціонарних хворих дозволив оцінити реальну поширеність ускладнень та виявити асоційовані фактори. За цими даними нами встановлено частоту виникнення альвеоліту від 13,7% до 15,1%, причому у 55–60% цих випадків мала місце передопераційна хронічна інфекція. Таким чином, доведено, що наявність запального осередку є предиктором післяопераційних ускладнень, зокрема запального характеру.

Проспективні дослідження дають можливість статистично підтвердити фактори ризику, контрольовано порівнюючи групи. Серед 1423 проведених

операцій видалення зуба визначили 80 випадків альвеоліту, що доводить вірогідно достовірний зв'язок альвеоліту з такими факторами як попередня інфекція лунки, травматичне видалення та куріння, а на основі аналізу літературних даних встановлено: найзагальнішими предиспозиційними факторами виникнення «сухої лунки» є важкий травматичний характер видалення, наявність інфекції та літній вік пацієнта. Даних щодо статі та паління не мають одностайного підтвердження як ризик-фактори альвеоліту (результати різних досліджень суперечливі). Таким чином, поєднання ретроспективного аналізу клінічних випадків і проспективних доказових досліджень дозволяє всебічно охарактеризувати проблему: запальні ускладнення після видалення зубів на тлі наявного запалення є відносно поширеними, а головні причини їх розвитку – місцева інфекція та травматизм втручання, доповнені індивідуальними факторами пацієнта.

3.2. Динаміка клінічних показників загоєння постекстракційної рани

На етапі клінічних досліджень нами встановлено якісні та кількісні показники, які, на нашу думку, характеризують основні фази репаративного процесу загоєння постекстракційної рани на тлі запального компоненту. Нами враховано той факт, що за умови мікробної колонізації всі процеси пов'язані з регенеративними властивостями тканин пародонту уповільнюються, а за деяких умов можуть виникати постопераційні ускладнення, здебільшого запального характеру.

Досліджуючи динаміку показника П1 (гіперемія слизової оболонки порожнини рота), основну увагу для диференціювання цього стану нами приділено наявності крайової гіперемії в ділянці видаленого зуба, лунки, щоки, та найбільш дифузний варіант – ділянка лунки та під'язикова ділянка.

Слід відзначити, що на 1-у добу післяопераційного періоду цей показник спостерігався найбільшим у 2-й групі та в середньому складав $1,47 \pm 0,16$, а в інших групах – $1,37 \pm 0,14$ та $1,43 \pm 0,14$ відповідно (табл.3.4).

Звертає на себе увагу той факт, що на 3-ю добу післяопераційного періоду нами зафіксовано лінійний синергізм, що до вірогідного підвищення цього показника у всіх трьох клінічних групах, але найменшим він зафіксований у 2-й клінічній групі і складав $0,630 \pm 0,070$ бала, а в 1-й і 3-й досліджуваних групах різниця в даних складала $0,93 \pm 0,08$ та $0,97 \pm 0,09$ відповідно.

Починаючи з 3-ї доби нами візуалізоване постійне зменшення зазначеного показника, але в різних клінічних групах спостерігалися відмінні цифрові дані, а саме: на 5-у добу після екстракції зуба цей показник набував найбільшого значення у 3-й групі та в середньому складав $2,10 \pm 0,14$. У 1-й та 2-й досліджуваних групах нами зафіксовані вірогідно нижчі цифрові показники з різницею між ними в середньому $0,03$ бала.

Таблиця 3.4

Динаміка клінічного показника П1 у різні доби післяопераційного періоду (M+m)

Група / Доба	Група 1	Група 2	Група 3
1	$1,37 \pm 0,14$	$1,47 \pm 0,16$	$1,43 \pm 0,14$
3	$2,30 \pm 0,16$ *	$2,10 \pm 0,16$	$2,40 \pm 0,13$ *
5	$1,87 \pm 0,17$	$1,90 \pm 0,16$	$2,10 \pm 0,14$
7	$0,80 \pm 0,15$ *	$0,50 \pm 0,12$ *	$0,83 \pm 0,14$ *
10	$0,13 \pm 0,06$ *	$0,10 \pm 0,05$ *	$0,30 \pm 0,10$ *

Примітка: * $p \leq 0,05$ відносно попереднього терміну спостереження.

Найбільші межі вірогідного зменшення встановлено нами на 7-у добу, майже в усіх трьох клінічних групах спостерігалось максимальне його

вірогідне зниження, але, якщо в 1-й і 3-й групах величина показника складала $0,80 \pm 0,15$ та $0,83 \pm 0,14$ відповідно, то в 2-й клінічній групі цей показник зафіксований нами у межах $0,50 \pm 0,12$, що, на нашу думку, свідчить про доцільність застосування запропонованого протоколу лікування з доповненням. Лише в 5% випадків у 2-й клінічній групі нами зафіксовано крайову гіперемію в ділянці лунки видаленого зуба, де на відміну від 1-ї групи, в якій кількість випадків спостерігалася в середньому 8,5%, та 3-й групі, де в 11–13% випадків спостерігалася гіперемія слизової оболонки як в ділянці постекстракційної лунки, так і в ділянці щоки.

На 10-у добу спостереження можна свідчити про наближення показника П1 до фізіологічної норми, але максимальне наближення зафіксовано у 2-й клінічній групі та складало $0,10 \pm 0,05$ бала. У 3-й досліджуваній групі цей показник, зазнавши найбільших значень, складав $0,30 \pm 0,10$ бала, а в 1-й групі він набував середніх значень та складав $0,13 \pm 0,07$ бала.

Окрім показників гіперемії, на нашу думку, стан поширення набряку м'яких тканин є одним із головних індикаторів ефективності проведення, як оперативного втручання, так і профілактичної дії. За аналогією з попереднім показником нами вивчено наявність післяопераційного набряку в межах лунки видаленого зуба, в ділянці видаленого зуба, що доходить до перехідної складки, набряк навколо постекстракційної рани, який розповсюджується в ділянку щоки та набряк, що знаходився в межах попередньо наведених топографоанатомічних орієнтирів із дифузією інфільтрату в під'язикову ділянку, та відповідає найбільшій кількості балів.

Дослідивши зазначений показник, ми відзначили, що на 1-у добу післяопераційного періоду суттєвих розходжень у цифрових даних показника не знайдено, але, необхідно зауважити, що його максимальне значення зафіксовано в 3-й клінічній групі, яке складало $1,93 \pm 0,14$ на відміну від 2-ї та 1-ї клінічних груп, де він становив $1,9 \pm 0,14$ та $1,85 \pm 0,13$ бала відповідно.

На 3-ю добу нами зафіксовано вірогідне збільшення цього показника як

реакція на проведенне оперативне втручання, але, слід відмітити, що аналогічно до попередньої доби спостереження найбільші цифрові дані зафіксовані у 3-й клінічній групі і в середньому складали $2,66 \pm 0,12$ бала, а в перших двох групах дорівнювали $2,63 \pm 0,12$ та $2,30 \pm 0,14$ бала відповідно. Звертає на себе увагу факт: за умови дотримання однакової оперативної техніки видалення зуба найменший цифровий показник саме в 2-й клінічній групі, а це, на нашу думку, може слугувати клінічною доказовою базою ефективності застосування протоколу надання хірургічної стоматологічної допомоги з доповненням навіть у ранньому післяопераційному періоді.

Варто зауважити, що найбільш вірогідні зміни щодо зменшення досліджуваного показника почали відбуватись на 5-у добу післяопераційного періоду, де його середнє значення в 2-й клінічній групі зменшилося з $2,30 \pm 0,14$ до $1,90 \pm 0,16$ бала (різниця становила $0,40 \pm 0,02$ бала). У 1-й і 3-й клінічних групах також зафіксовано зниження середнього показника, але в 1-й групі різниця складала в середньому $0,53 \pm 0,06$, а в 3-й клінічній групі – $0,06 \pm 0,04$ бала відповідно.

На 7-у добу післяопераційного періоду спостерігалась аналогічна картина: найкращий результат щодо вірогідного зменшення показника нами зафіксовано в 2-й досліджуваній групі. У 3-й клінічній групі відмічено найбільшу величину середнього показника, а в 1-й групі – середнє значення. Також слід відзначити, що найбільш вірогідна цифрова різниця в зниженні середнього показника зафіксована в 2-й клінічній групі, а найбільша – в 3-й групі.

За аналогією з попереднім показником у проміжках 7–10-ї доби післяопераційного періоду спостерігається лінійне зниження середніх значень, а до фізіологічної норми наближаються цифрові дані в 2-й клінічній групі, які на 10-у добу складали $0,17 \pm 0,07$ бала на відміну від 1-ї групи, де цей показник складав $0,23 \pm 0,07$. Найбільш віддаленим від норми зазначений показник спостерігався в 3-й клінічній групі і становив $0,36 \pm 0,10$, що, ймовірно, свідчить про недостатність проведення лише хірургічного

втручання на тлі запального процесу (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Динаміка клінічного показника П2 в різні доби післяопераційного періоду (M+m)

Група / Доба	Група 1	Група 2	Група 3
1	1,85±0,13	1,90±0,14	1,93±0,14
3	2,63±0,12 *	2,30±0,14	2,66±0,12
5	2,10±0,17	1,90±0,15	2,60±0,123
7	0,93±0,13 *	0,57±0,12 *	1,03±0,162 *
10	0,23±0,07 *	0,17±0,07	0,36±0,10 *

Примітка: * $p \leq 0,05$ відносно попереднього терміну спостереження.

Пальпаторна оцінка щільності тканин включала в себе відсутність або присутність пастозності м'яких тканин у межах постекстракційної лунки з різними варіантами розповсюдження, а саме: до перехідної складки, ділянки щоки, під'язикових та крилощелепних складок, також пальпаторно оцінювалось ущільнення періосту.

На 1-у добу післяопераційного періоду величина розбіжності в цифрових показниках спостерігалась ідентично з попередніми показниками, звертає на себе увагу той факт, що в 2-й клінічній групі цей показник фіксувався вірогідно більшим ніж в 1-й досліджуваній групі, а в 30% випадків – у третій групі, а це, на наш погляд, пов'язано з поєднаним введенням додаткових препаратів та ранньою місцевою реакцією слизової оболонки на її введення.

Найменшим досліджуваний показник виявився в 1-й клінічній групі та становив $1,90 \pm 0,14$ бала, а найбільшим – у 2-й групі ($2,16 \pm 0,14$ бала), у 3-й дослідній групі було зафіксовано його середнє значення, що складало $2,13 \pm 0,15$ бала.

Звертає на себе увагу той факт, що, як і в попередніх випадках, на 3-ю добу найменше значення цього показника відмічено у 2-й клінічній групі та становило $2,30 \pm 0,14$ бала на відміну від 1-ї та 3-ї груп, де цей показник був $2,50 \pm 0,11$ і $2,70 \pm 0,13$ бала відповідно.

Більш вірогідні зміни відбувалися на 5-у добу післяопераційного періоду з максимальним вірогідним зменшенням цього показника в усіх трьох клінічних групах, але найнижчий середній показник у 2-й досліджуваній групі становив $1,46 \pm 0,13$ бала на відміну від 3-ї групи, де він досягав максимального значення $1,96 \pm 0,13$. У 1-й клінічній групі було зафіксовано його середнє значення, яке дорівнює $1,66 \pm 0,15$ бала.

На 7-у добу в усіх трьох групах відбувалось лінійне поступове зниження зазначеного показника, яке досягло величини меншої ніж одиниця, але звертає увагу на себе велика розбіжність у цифрових даних, особливо між середніми показниками 2-ї та 3-ї клінічних груп, які складали $0,46 \pm 0,09$ та $0,93 \pm 0,15$ відповідно, що свідчить про необхідність включення в консервативну терапію засобів профілактики. У 1-й досліджуваній групі цей показник набував середніх значень та становив $0,60 \pm 0,11$ бала.

Варто зазначити, що серед отриманих показників, показник ПЗ на 10-у добу післяопераційного періоду, незважаючи на своє вірогідне зменшення, у меншому ступені досягав фізіологічної норми на відміну від двох попередніх показників, але найбільше наближався до норми середній показник 2-ї клінічної групи та становив $0,23 \pm 0,07$ бала.

У 1-й дослідній групі нами зафіксовано його більше значення, яке складало $0,33 \pm 0,09$ бала, а в 3-й клінічній групі – найвища константа, яка дорівнювала $0,56 \pm 0,12$ бала (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Динаміка клінічного показника ПЗ в різні доби післяопераційного
періоду
(М+m)**

Група / Доба	Група 1	Група 2	Група 3
1	1,90±0,14	2,16±0,14	2,13±0,15
3	2,5±0,11 *	2,3±0,14	2,70±0,13
5	1,66±0,15 *	1,46±0,12 *	1,96±0,13 *
7	0,6±0,11 *	0,46±0,09 *	0,93±0,15 *
10	0,33±0,09	0,23±0,07	0,56±0,12

Примітка: * $p \leq 0,05$ відносно попереднього терміну спостереження.

Наступним клінічним показником, що вивчався, став показник П4, який кількісно візуалізував стан післяопераційної рани в ділянці лунки видаленого зуба. Нами досліджено та проаналізовано стани ран за умов загоєння лунки видаленого зуба первинним натягом, частковим розходженням країв рани, без наявності виділень з лунки, розходженням країв рани з наявним геморогічно-серозним виділенням та повне розходження швів з виділеннями із лунки гнійного ексудату.

Необхідно відмітити, на 1-у добу післяопераційного періоду в усіх трьох групах спостерігалися наближені один до одного цифрові дані, але найбільша межа їх зафіксована в 3-й клінічній групі та складала 0,50±0,14 бала на відміну від 1-ї та 2-ї груп, де зафіксовані цифрові показники в середньому менше на 0,04 та 0,17 бала відповідно.

На 3-ю добу післяопераційного періоду нами відмічене невелике

кількісне зростання цього показника, вірогідно пов'язане з наявністю післяопераційного набряку, але, варто зауважити, що найбільше його значення нами зафіксовано в 3-й клінічній групі, яке складало $0,73 \pm 0,19$ бала, а в 1-й та 2-й фіксувалось значення $0,50 \pm 0,19$ та $0,43 \pm 0,11$ бала відповідно, що є меншим, ніж в третій клінічній групі в середньому на 0,23 та 0,30 бала.

Звертає на себе увагу факт: на 5-у добу післяопераційного періоду нами зафіксовано вірогідне зменшення зазначеного показника у 2-й клінічній групі в середньому на 0,07 бала, тоді як в 1-й і 3-й групах зафіксовано вірогідне зменшення на 0,03 та 0,13 бала відповідно до 1-ї та 3-ї клінічних груп. Незважаючи на те, що максимальне клінічне зменшення зафіксовано в 3-й досліджуваній групі, в 2-й клінічній групі зафіксовано найнижче цифрове значення цього показника, яке становило $0,36 \pm 0,09$ бала, а в 1-й групі зафіксовано середнє значення, яке складало $0,47 \pm 0,14$ бала.

На 7-у добу післяопераційного періоду в 1-й та 3-й клінічних групах відбулось незначне зменшення досліджуваного показника в середньому на 0,04 та 0,14 бала відповідно, та складало $0,43 \pm 0,09$ та $0,46 \pm 0,10$ бала, хоча в 2-й групі на 7-у добу зафіксовано майже стале значення цього показника відносно попередньої доби, але, порівнюючи його з аналогічними показниками в 1-й та 3-й клінічних групах, нами встановлено його найменше значення, яке становило $0,36 \pm 0,08$ бала, що свідчить про ефективність поєднаного використання екстракту кріоконсервованої плаценти та кверцетину.

На останній термін спостереження у пацієнтів 1-ї та 3-ї клінічних груп цифрові показники складалі нульове значення, що цілком візуалізувалось зі станом постекстракційної рани на 10-у добу післяопераційного періоду, а от серед пацієнтів 3-ї досліджуваної групи у однієї особи зафіксовано часткове розходження рани без видимих виділень із лунки, а у іншої особи – розходження країв рани з геморагічно-серозними виділеннями, що, ймовірно, свідчить, про необхідність додаткової консервативної терапії в післяопераційний період (таблиця 3.7)

Таблиця 3.7

**Динаміка клінічного показника П4 в різні доби післяопераційного
періоду
(M+m)**

Група / Доба	Група 1	Група 2	Група 3
1	0,46±0,11	0,33±0,11	0,5±0,14
3	0,50±0,19	0,43±0,11	0,73±0,19
5	0,47±0,14	0,36±0,09	0,6±0,16
7	0,43±0,09	0,36±0,08	0,46±0,10
10	0,00 *	0,00 *	0,12±0,02 *

Примітка: * $p \leq 0,05$ відносно попереднього терміну спостереження.

Досліджуючи показник П5, нами вивчено різні клінічні стани щодо епітелізації рани, а саме звертали на себе увагу повна епітелізація поверхні, більше $\frac{3}{4}$ та $\frac{1}{2}$ поверхні рани, початкові ознаки крайової епітелізації рани та її повна відсутність .

На 1-у добу післяопераційного періоду нами зафіксовано найменші за всі періоди спостереження показники: найменший спостерігався в 3-й клінічній групі і становив $3,58 \pm 0,09$ бала, найбільший у 1-й групі ($3,90 \pm 0,12$), а в 2-й групі виявилось середнє значення, яке складало $3,72 \pm 0,10$ бала.

Слід відмітити зміну клінічної ситуації на 3-ю добу з мінімальним, але вірогідним зменшенням цього показника в 1-й та 2-й клінічних групах у середньому на 0,20 та 0,19 бала відповідно. На відміну від попередніх показників у 3-й досліджуваній групі цей показник зафіксував незначне збільшення в середньому на 0,05 бала, що, на нашу думку, свідчить на користь застосування протоколу надання хірургічної стоматологічної допомоги з доповненням.

На 5-у добу післяопераційного періоду в усіх трьох клінічних групах відбувалося лінійне поступове зниження досліджуваного показника, але мінімальних значень воно досягло у 2-й дослідній групі і становило $2,6 \pm 0,10$ бала. Варто відзначити мінімальне зменшення цього показника в середньому на 0,07 бала в 1-й клінічній групі (табл. 3.8).

Найбільш вірогідні зміни щодо зменшення показника зафіксовані на 7-у добу післяопераційного періоду в 1-й та 2-й клінічних групах, яке становило $0,83 \pm 0,10$ та $0,50 \pm 0,11$ відповідно, причому максимальна величина зменшення показника зафіксована в 2-й клінічній групі на $2,10 \pm 0,11$ бала. Також слід відмітити його вірогідне зменшення на 2,00 бали в 1-й клінічній групі і відповідне максимальне зменшення в 3-й клінічній групі (на 1,90 бала).

Таблиця 3.8

**Динаміка клінічного показника П5 у різні доби післяопераційного
періоду
(М+m)**

Група / Доба	Група 1	Група 2	Група 3
1	$3,90 \pm 0,12$	$3,72 \pm 0,10$	$3,58 \pm 0,09$
3	$3,70 \pm 0,08$	$3,53 \pm 0,09$	$3,63 \pm 0,08$
5	$2,83 \pm 0,10$ *	$2,60 \pm 0,10$ *	$2,63 \pm 0,11$ *
7	$0,83 \pm 0,10$ *	$0,50 \pm 0,11$ *	$0,73 \pm 0,12$ *
10	0 *	0 *	$0,14 \pm 0,02$ *

Примітка: * $p \leq 0,05$ відносно попереднього терміну спостереження.

На 10-у добу післяопераційного періоду в 1-й та 2-й клінічних групах нами зафіксовано повну епітелізацію поверхні, яка в цифровому виді

візуалізувалось даними рівними 0, лише в 3-й досліджуваній групі в одному випадку зафіксовано неповну епітелізацію (більше $\frac{3}{4}$ поверхні рани), що також свідчить на користь запропонованої модифікованої методики консервативного лікування.

Виникнення контрактури жувальних м'язів у післяопераційному періоді, що візуалізується обмеженням рухів нижньої щелепи, на нашу думку, є ваговим показником інвазивності проведеного втручання. На різних стадіях післяопераційного періоду нами фіксувалися такі функціональні стани, як відкривання рота в повному обсязі та його обмеження від 3,0 до 1,5 см.

Слід зауважити, що вже на 1-у добу післяопераційного періоду нами отримано майже однакові показники в 1-й та 3-й клінічних групах, які дорівнювали $0,43 \pm 0,11$ та $0,40 \pm 0,11$ відповідно, тоді як у 2-й групі цей показник візуалізувався вірогідно вже в середньому на $0,11 \pm 0,02$ бала.

Така тенденція простежувалась і на 3-ю добу післяопераційного періоду, де показник у 2-й досліджуваній групі ($0,70 \pm 0,14$) перевищував аналогічний показник у 1-й та 3-й клінічних групах, і дорівнював $0,66 \pm 0,14$ та $0,60 \pm 0,14$ відповідно.

Достовірних відмінностей у різниці показників як на 5-у добу, так і в попередні доби спостереження нами не знайдено: спостерігалось подальше лінійне зменшення досліджуваного показника у всіх трьох клінічних групах, але найбільших значень він досягав у 2-й групі і становив $36 \pm 0,10$ бала. У 1-й та 3-й групах зафіксовано вірогідно менше значення в середньому на $0,03 \pm 0,01$ та $0,09 \pm 0,03$ відповідно.

Аналогічна тенденція простежувалась і на 7-у добу післяопераційного періоду, де в 2-й клінічній групі цей показник візуалізувався вірогідно більшим на $0,03 \pm 0,01$ бала в 1-й групі, та $0,06 \pm 0,02$ бала в 3-й відповідно.

Найбільш вірогідно значимі зміни відбулися в динаміці показника на 10-у добу спостереження, де в 1-й та 2-й досліджуваних групах зафіксовано сталий показник, який дорівнював $0,03 \pm 0,03$ бала. Звертає на себе увагу, що

найбільше значення зафіксовано у пацієнтів 3-ї клінічної групи, яке складало $0,06 \pm 0,04$ бала, це, на нашу думку, пов'язано з проведенням операційного втручання згідно зі стандартним протоколом надання хірургічної стоматологічної допомоги (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Динаміка клінічного показника П6 у різні доби післяопераційного періоду (M+m)

Група / Доба	Група 1	Група 2	Група 3
1	$0,43 \pm 0,11$	$0,53 \pm 0,13$	$0,40 \pm 0,11$
3	$0,66 \pm 0,14$	$0,70 \pm 0,14$	$0,60 \pm 0,13$
5	$0,33 \pm 0,08$	$0,36 \pm 0,10^*$	$0,30 \pm 0,09^*$
7	$0,10 \pm 0,05^*$	$0,13 \pm 0,06^*$	$0,06 \pm 0,04^{**}$
10	$0,03 \pm 0,03^*$	$0,03 \pm 0,03^*$	$0,06 \pm 0,04$

Примітка: * $p \leq 0,05$ відносно попереднього терміну спостереження.

Аналізуючи дані показника П7, варто звернути увагу, що наявність болю або больового синдрому є важливим предиктором наявності запального процесу, так як він супроводжується активацією больових рецепторів, які реагують на вивільнення цитокінів та простагландинів з одночасними змінами в механізмах мікроциркуляції, а це впливає на чутливість до болю, тому нами під час досліджень клінічних характеристик визначеного показника розраховувався середній показник балів за шкалою ВАШ від нуля до десяти балів.

Динаміка цього показника на 1-у добу після хірургічного втручання не викликала суттєвих цифрових розходжень у 1-й та 3-й клінічних групах, зафіксована сталою і дорівнювала $1,50 \pm 0,13$ бала на відміну від 2-ї групи, де

цей показник спостерігався вірогідно більшим на $0,10 \pm 0,01$ бала.

На 3-ю добу післяопераційного втручання нами зафіксоване поступове збільшення цього показника від 1-ї групи ($1,70 \pm 0,11$) до 3-ї $2,06 \pm 0,12$ бала відповідно. У 2-й клінічній групі зафіксоване середнє значення, яке дорівнювало $1,90 \pm 0,13$ бала (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Динаміка клінічного показника П7 у різні доби післяопераційного періоду (M+m)

Група / Доба	Група 1	Група 2	Група 3
1	$1,50 \pm 0,13$	$1,60 \pm 0,14$	$1,50 \pm 0,13$
3	$1,70 \pm 0,11$	$1,90 \pm 0,13$	$2,06 \pm 0,12$
5	$1,16 \pm 0,50$	$0,83 \pm 0,11$ *	$0,76 \pm 0,12$ *
7	$0,10 \pm 0,05$ *	$0,06 \pm 0,04$ *	$0,10 \pm 0,05$ *
10	0	0	0

Примітка: * $p \leq 0,05$ відносно попереднього терміну спостереження.

Якщо порівнювати динаміку показників на 5-у добу післяопераційного періоду відповідно до попередньої доби спостереження, необхідно відзначити, що найбільші зміни щодо зменшення відбулися в 1-й та 3-й клінічних групах у середньому на $1,01 \pm 0,08$ та $1,29 \pm 0,08$ бала відповідно, на нашу думку, це доводить факт незалежності пролонгації болю та больових відчуттів у ранньому післяопераційному періоді від методу профілактики запальних ускладнень.

Але вже на 7-у добу післяопераційного періоду в 2-й досліджуваній групі, де застосовувалась комбінація кріоконсервованої плаценти з кверцетином, зафіксоване найбільш вірогідне зменшення зазначеного показника в середньому на $0,77 \pm 0,09$ бала на відміну від 1-ї та 3-ї клінічних

груп, де він складав $0,10 \pm 0,05$ і спостерігався сталим, таким чином, опосередкований вплив запропонованого консервативного лікування на цей показник зафіксовано, починаючи із 7-ї доби післяопераційного періоду.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ

1. Проведене клінічне дослідження довело, що включення до стандартного протоколу надання хірургічної стоматологічної допомоги елементів доповнення у виді комбінації екстракту кріоконсервованої плаценти та кверцетину сприяє достовірному прискоренню репаративних процесів у зоні постекстракційної рани ($p < 0,05$).

2. За показником П1 (гіперемія слизової оболонки) на 7-у добу післяопераційного періоду в пацієнтів 2-ї клінічної групи зафіксовано достовірне зниження ступеня запальної реакції до $0,50 \pm 0,12$ бала, що вірогідно нижче, ніж у групах порівняння ($p < 0,05$). На 10-у добу показник наближався до фізіологічної норми – $0,10 \pm 0,05$ бала, що свідчить про ефективність запропонованого протоколу.

3. Показник П2 (набряк м'яких тканин) у 2-й клінічній групі зменшився з $2,30 \pm 0,14$ до $1,90 \pm 0,16$ бала на 5-у добу ($p < 0,05$) та досяг мінімального значення $0,17 \pm 0,07$ бала на 10-у добу, що є статистично достовірним у порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

4. За показником П3 (щільність тканин і наявність пастозності) на 7-у добу відмічено достовірне зменшення середнього значення у 2-й клінічній групі до $0,46 \pm 0,09$ бала, тоді як у 3-й групі – $0,93 \pm 0,15$ бала ($p < 0,05$), що свідчить про більш швидке відновлення структури м'яких тканин при використанні протоколу з доповненням.

5. Показник П4 (стан післяопераційної рани) продемонстрував стабільне покращення у динаміці. На 7-у добу він становив $0,36 \pm 0,08$ бала у 2-й групі проти $0,43 \pm 0,09$ та $0,46 \pm 0,10$ у 1-й та 3-й групах відповідно ($p < 0,05$). На 10-у добу у пацієнтів 2-ї групи відмічено повне загоєння рани первинним натягом без наявності гнійних виділень.

6. Встановлено, що П5 (ступінь епітелізації) у 2-й клінічній групі вже на 7-у добу післяопераційного періоду зменшився до $0,50 \pm 0,11$ бала, що достовірно свідчить про прискорення процесів крайової та повної епітелізації ($p < 0,05$). На 10-у добу в пацієнтів цієї клінічної групи повна епітелізація рани спостерігалась у всіх випадках, тоді як у 3-й групі у 12% випадків спостерігалась неповна епітелізація.

7. Визначено тенденцію до більш швидкого відновлення амплітуди рухів нижньої щелепи показника П6 (наявність контрактури жувальних м'язів) у пацієнтів 2-ї клінічної групи. На 7-у добу середній показник склав $0,13 \pm 0,06$ бала, що достовірно менше показників 1-ї та 3-ї клінічних груп. ($p < 0,05$).

8. Показник П7 (больовий синдром за шкалою ВАШ) демонструє достовірне зниження інтенсивності болю пацієнтів 2-ї клінічної групи починаючи з 7-ї доби ($0,06 \pm 0,04$ бала) відносно групи контролю ($0,10 \pm 0,05$ бала; $p < 0,05$). На 10-у добу больові відчуття відсутні в усіх пацієнтів.

9. Проведений комплексний аналіз усіх семи клінічних показників (П1–П7) виявив чітку позитивну кореляцію між використанням запропонованого доповненого протоколу лікування та швидкістю загоєння постекстракційної рани: комбіноване застосування екстракту кріоконсервованої плаценти з кверцетином забезпечує достовірне прискорення епітелізації, зменшення запального компонента, больового синдрому та профілактику розвитку ускладнень.

РОЗДІЛ 4

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА РОТОВІЙ РІДИНІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДЕФЕКТАМИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ ВИДАЛЕННЯ ЗУБА НА ТЛІ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ

4.1. Динаміка маркерів утворення кісткової тканини та остеорезорбції у сироватці крові пацієнтів з післяопераційними дефектами кісткової тканини нижньої щелепи на тлі запальних процесів

З метою дослідження стану репаративної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи при наявності післяопераційного дефекту кісткової тканини нижньої щелепи був проведений аналіз вмісту остеокальцину та матричної металопротеїнази-8 у сироватці крові пацієнтів. Остеокальцин (кістковий глутаміновий білок – BGP) є найпоширенішим неколагеновим білком кісткової тканини, який бере участь у процесі зв'язування кальцію і гідроксилапатиту з колагеном, що, у свою чергу, сприяє організації позаклітинного матриксу кісткової тканини, забезпечує метаболізм та мінералізацію, виконує роль маркера кісткоутворення. Це обумовлено тим, що остеокальцин експресується остеобластами переважно під час фази формування кістки в регенераті, залучаючись до процесу мінералізації остеїду.

На момент проведення оперативного втручання вміст цього маркера в сироватці крові пацієнтів не зазнавав суттєвих змін у всіх трьох досліджуваних групах (табл. 4.1), відсутність різниці зазначеного показника у порівнянні між групами пояснюється відсутністю протоколів лікування на зазначеному етапі спостереження.

На 10-ту добу після проведення оперативного втручання відмічали статистично значуще зниження вмісту остеокальцину в сироватці крові

пацієнтів усіх трьох досліджуваних груп на 32,7%, 28,5% та 40,4% відповідно, що свідчить про перебіг активізації процесів резорбції кісткової тканини нижньої щелепи. При цьому у 2-й клінічній групі показник був достовірно вищим за контроль на 25,8% на аналогічний термін спостереження.

Таблиця 4.1

Вміст остеокальцину в сироватці крові пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів ($M \pm m$, нг/мл)

	1-а група	2-а група	3-я група
1-а доба	28,05 $\pm$ 1,037	27,43 $\pm$ 1,051	26,17 $\pm$ 0,949
10-а доба	18,87 $\pm$ 0,926 *	19,61 $\pm$ 1,048 * **	15,59 $\pm$ 0,766*
20-а доба	15,67 $\pm$ 0,853	17,26 $\pm$ 0,725 **	13,81 $\pm$ 0,568
30-а доба	14,70 $\pm$ 0,608	16,64 $\pm$ 0,657	13,22 $\pm$ 0,401
90-а доба	19,65 $\pm$ 0,859 *	20,73 $\pm$ 0,731 * **	17,40 $\pm$ 0,746 *
180-а доба	23,59 $\pm$ 0,822 *	25,09 $\pm$ 1,247 *	23,16 $\pm$ 1,119 *

Примітки:

* – $p \leq$ відносно попереднього терміну;

** – $p \leq$ відносно контролю (3-я група).

При аналізі даних досліджуваного показника на 20-у та 30-у добу після видалення зуба не відмічали статистично значущих змін у клінічних групах. Лише у 2-й досліджуваній групі вміст остеокальцину був достовірно вищим на 25,0% відносно даних контрольної групи на той самий термін спостереження. Отримані результати можуть бути обумовлені тим, що остеокальцин не є специфічним маркером кісткоутворення, а його вміст у сироватці крові пацієнтів може характеризуватися суттєвою варіабельністю.

На 90-у добу після проведення хірургічного втручання відмічали поступове статистично значуще підвищення рівня остеокальцину сироватки крові на 33,7%, 24,6% та 31,6% відповідно для 1, 2 та 3-ї клінічних груп, що може слугувати відновленню процесів кісткоутворення на зазначеному етапі спостереження. При цьому рівень досліджуваного показника за умов

використання кріоконсервованої плаценти у поєднанні з кверцетином був достовірно вищим на 19,1% за показники групи контролю, у якій хірургічне втручання проведене за класичною методикою.

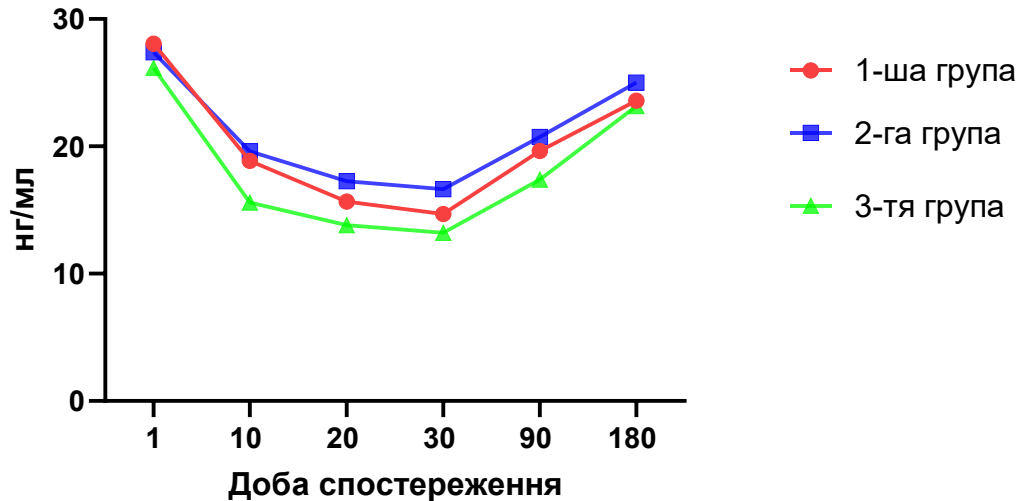


Рис. 4.1. Динаміка остеокальцину в сироватці крові пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів

На 180-у добу після проведення хірургічного втручання вміст сироваткового остеокальцину продовжував зазнавати поступового, проте статистично значущого підвищення, на 20,1%, 21,0% та 33,1% відповідно в усіх трьох досліджуваних групах, ймовірно характеризуючи поступову мінералізацію кісткової тканини в ділянці післяопераційного дефекту нижньої щелепи.

Для оцінки репаративного остеогенезу після формування післяопераційного дефекту чи лунки видаленого зуба нижньої щелепи на тлі запального процесу у сироватці крові визначали вміст матриксної металопротеїнази-8, яка являє собою ключовий фермент, що починає руйнування екстрацелюлярного матриксу при запальних процесах та має вплив на деструкцію кісткової тканини.

При аналізі результатів дослідження цього маркера не було відмічено статистично значущої відмінності між різними клінічними групами на 1-у та 10-у добу спостереження (табл. 4.2). Недостовірність отриманих результатів

ймовірно обумовлена значною варіабельністю вмісту ММП-8 у сироватці крові пацієнтів та корелювало із показниками сироваткового остеокальцину.

Таблиця 4.2

Вміст ММП-8 у сироватці крові пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів ($M \pm m$, нг/мл)

	1-а група	2-а група	3-я група
1-а доба	32,60 $\pm$ 1,629	34,49 $\pm$ 1,656	33,827 $\pm$ 1,773
10-а доба	38,38 $\pm$ 1,947	37,69 $\pm$ 1,896	39,35 $\pm$ 1,758
20-а доба	53,95 $\pm$ 1,917 *	45,80 $\pm$ 1,943 * ** ***	57,98 $\pm$ 1,755 *
30-а доба	55,03 $\pm$ 1,757	44,52 $\pm$ 1,507 ** ***	58,72 $\pm$ 1,543
90-а доба	39,74 $\pm$ 1,412 *	33,76 $\pm$ 1,755 * **	42,56 $\pm$ 1,735 *
180-а доба	35,68 $\pm$ 1,632	34,22 $\pm$ 1,519	36,47 $\pm$ 1,489

Примітки:

* – $p \leq$ відносно попереднього терміну;

** – $p \leq$ відносно контролю (3-я група);

*** – $p \leq$ відносно 1-ї групи.

Статистично значуще підвищення рівня ММП-8 у сироватці крові пацієнтів, яким було проведено оперативне втручання на тлі запального процесу, що призвело до формування часткового дефекту кісткової тканини, фіксували на 20-у добу спостереження на 40,6%, 21,5% та 47,3% відповідно для 1, 2 та 3-ї клінічних груп. Слід зазначити, за умови комбінованого використання кріоекстракту плаценти із кверцетином відмічали достовірне зниження досліджуваного показника на 21,0% у порівнянні з групою пацієнтів, яким хірургічне лікування проводилося за класичною методикою, та на 15,1% – за умови застосування кріоконсервованої плаценти у монотерапії. Отримані дані можуть обумовлювати менш виражені процеси деструкції кісткової тканини щелепи за умови використання зазначеного протоколу лікування порівняно із іншими методиками лікування.

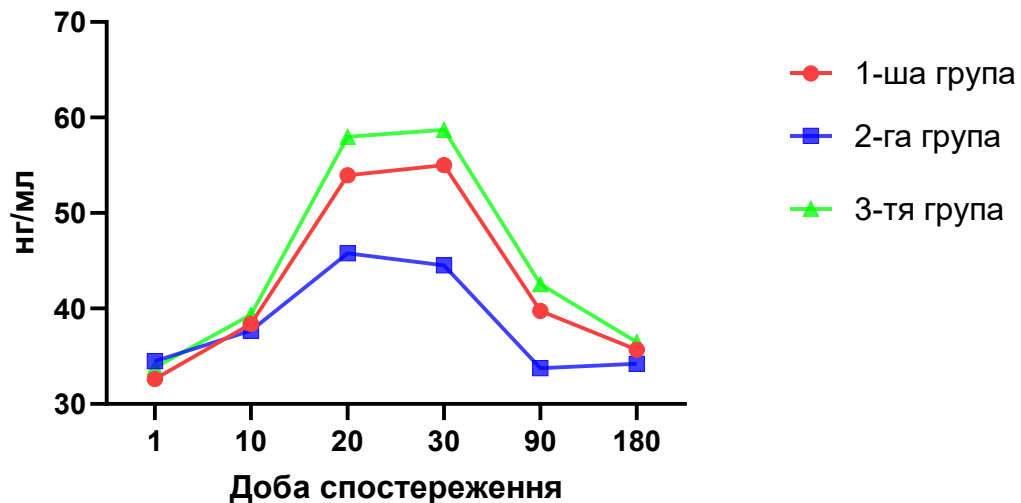


Рис. 4.2. Динаміка ММП-8 у сироватці крові пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів

На 30-у добу спостереження зміни рівня ММП-8 у сироватці крові пацієнтів не мали статистично значущого характеру, проте показник 2-ї клінічної групи був достовірно нижчим за дані групи контролю та 1-ї дослідної групи на 24,2% та 19,1% відповідно. Подібні результати можуть бути отримані завдяки зниженню активності процесів резорбції кісткової тканини в ділянці післяопераційного дефекту нижньої щелепи за умови комбінованого використання кріоекстракту плаценти із кверцетином у порівнянні з результатами за умови використання інших методик лікування.

Через три місяці після проведення хірургічного лікування відмічали статистично значуще зниження вмісту ММП-8 у сироватці крові в усіх досліджуваних групах на 27,8%, 24,2% та 27,5% відповідно. У 2-й клінічній групі рівень ММП-8 був на 20,7% нижчим за результати контрольної групи на аналогічний термін спостереження.

На 180-у добу дослідження зміни рівня ММП-8 уже не мали статистично значущого характеру в усіх групах при будь-якому порівнянні. Такі дані, ймовірно, обумовлені поступовим гальмуванням процесів резорбції кісткової тканини щелепи на більш пізніх етапах репаративної остеорегенерації при утворенні післяопераційного дефекту кісткової тканини

нижньої щелепи в незалежності від застосованої методики лікування таких пацієнтів.

Отже, встановлено, що динаміка вмісту маркера кісткоутворення – остеокальцину та маркера остеорезорбції ММП-8 – у сироватці крові після проведення хірургічного лікування на тлі запального процесу, що призводило до формування дефекту кісткової тканини, мала антагоністичний характер, при наявності найкращих результатів у 2-й клінічній групі, де видалення зуба на тлі запального процесу проводилося за авторською методикою з комбінованим використанням кверцетину з кріоекстрактом плаценти.

Варто відмітити, що зміни досліджуваних показників у всіх групах мали схожий характер, але різну амплітуду, яка була мінімально виражена у 2-й дослідній групі, де в процесі лікування застосовувалася кріоконсервована плацента у комбінації з кверцетином, а максимальна динаміка маркерів кісткоутворення та остеорезорбції була відмічена у контрольній групі, в якій оперативне втручання було проведене за класичною методикою.

4.2. Динаміка маркерів утворення та остеорезорбції у ротовій рідині пацієнтів із післяопераційними дефектами кісткової тканини нижньої щелепи на тлі запальних процесів

Для визначення локальних змін, що виникають в організмі пацієнтів після операції видалення зуба на тлі запального процесу за класичною методикою та при введенні кріоекстракту плаценти, а також при комбінації цього препарату із прийомом кверцетину, оцінювали вміст остеокальцину та ММП-8 у ротовій рідині пацієнтів.

На момент проведення оперативного втручання вміст остеокальцину в ротовій рідині не зазнавав змін при порівнянні між групами (табл. 4.3), що було аналогічним при порівнянні із вмістом названого маркера у сироватці крові.

Таблиця 4.3

Вміст остеокальцину в ротовій рідині пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів ($M \pm m$, нг/мл)

	1-а група	2-а група	3-я група
1-а доба	2,40 $\pm$ 0,049	2,37 $\pm$ 0,058	2,45 $\pm$ 0,059
10-а доба	1,97 $\pm$ 0,068 * **	1,98 $\pm$ 0,071 * **	1,72 $\pm$ 0,055 *
20-а доба	1,71 $\pm$ 0,055 *	1,84 $\pm$ 0,062	1,65 $\pm$ 0,058
30-а доба	1,68 $\pm$ 0,062	1,74 $\pm$ 0,057 **	1,50 $\pm$ 0,042
90-а доба	1,98 $\pm$ 0,067 *	2,10 $\pm$ 0,069 *	1,88 $\pm$ 0,066 *
180-а доба	2,21 $\pm$ 0,064	2,38 $\pm$ 0,051 * **	2,10 $\pm$ 0,065

* – $p \leq$ відносно попереднього терміну;

** – $p \leq$ відносно контролю (3-я група).

На 10-у добу спостереження мало місце статистично значуще зниження вмісту зазначеного маркера кісткоутворення в усіх трьох досліджуваних групах на 17,9%, 16,5% та 29,8% відповідно. Слід відмітити, що за умов використання кріоекстракту плаценти цей маркер кісткоутворення на 14,5% нижче за контрольні дані, а за умов комбінованого використання кріоекстракту плаценти із кверцетином – на 15,1% відповідно. Порівнюючи зміни досліджуваного показника з його динамікою в сироватці крові, відмічено, що амплітуда змін зазначеного маркера остеогенезу в ротовій рідині була більш яскраво виражена в усіх клінічних групах, ймовірно, обумовлена локальністю репаративного процесу.

Через 20 діб після хірургічного втручання фіксували статистично значуще зниження вмісту остеокальцину лише у 1-й дослідній групі на 13,2% відносно попереднього терміну спостереження. А через 30 діб зниження вмісту остеокальцину не мало достовірного характеру. При цьому зазначений показник був достовірно вищим на 16,0% у 2-й клінічній групі відносно результатів групи контролю на аналогічний термін спостереження.

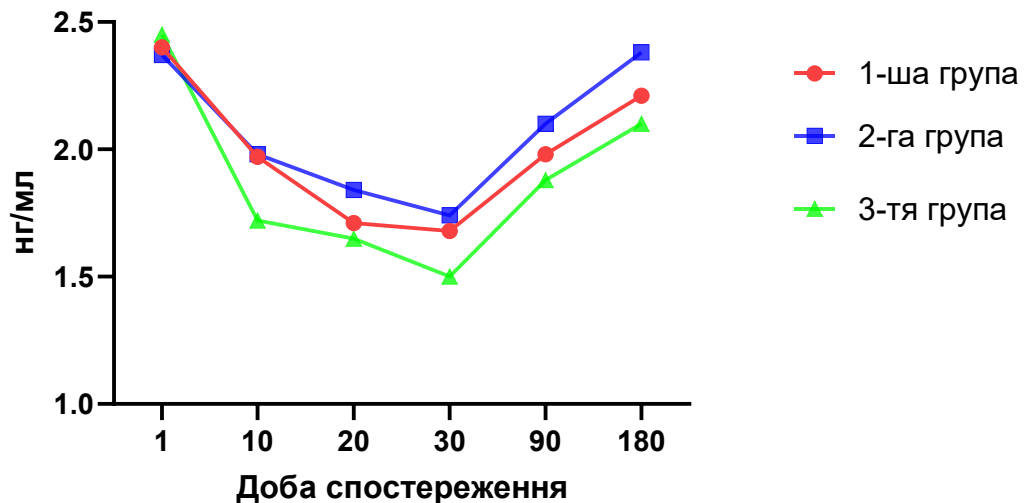


Рис. 4.3. Динаміка остеокальцину в ротовій рідині пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів

У тримісячний термін після оперативного втручання в усіх досліджуваних групах відмічали статистично значуще підвищення названого маркера у ротовій рідині пацієнтів трьох досліджуваних груп на 17,9%, 20,7% та 25,3% відповідно, що може опосередковано свідчити про певну активацію процесів кісткоутворення на цьому етапі спостереження.

Поступове підвищення рівня остеокальцину в ротовій рідині після формування післяопераційного дефекту нижньої щелепи було статистично значущим лише за умови комбінованого використання кріоекстракту плаценти та кверцетину на тлі стандартного протоколу лікування, яке становило 13,3%. При цьому відносно результатів контрольної групи на аналогічний термін спостереження цей показник також був достовірно вищим на 13,3%.

Динаміка вмісту остеокальцину в ротовій рідині пацієнтів із післяопераційними дефектами нижньої щелепи корелювала із результатами досліджуваного показника у сироватці крові. Проте, варто зауважити, що показники ротової рідини зазнавали більш динамічних змін, особливо на більш ранніх термінах спостереження.

Аналізуючи вміст ММП-8 у ротовій рідині, не відмічали статистично

значущої відмінності між групами на момент початку спостереження (табл. 4.4). На 10-у добу після проведення хірургічного лікування фіксували значне статистично значуще підвищення цього маркера остеорезорбції на 78,6%, 94,9% та 101,0% відповідно для трьох досліджуваних груп на відміну від динаміки зазначеного показника у сироватці крові, яке не зазнавало суттєвих змін на названому етапі спостереження, що може бути обумовлено локальним проявом репаративних процесів у ділянці післяопераційного дефекту нижньої щелепи.

Підвищення рівня ММП-8 у ротовій рідині на 20-у добу після проведення хірургічного лікування не мало достовірного характеру в усіх досліджуваних групах, при цьому вміст зазначеного маркера був достовірно нижчим на 12,8% за умови комбінованого застосування кріоконсервованої плаценти із кверцетином відносно контролю, характеризуючи більш виражені процеси резорбції кісткової тканини у групі пацієнтів, яким хірургічне втручання було проведено за класичною методикою.

Таблиця 4.4

Вміст ММП-8 у ротовій рідині пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів ($M \pm m$, нг/мл)

	1-а група	2-а група	3-я група
1-а доба	118,6 $\pm$ 5,11	104,7 $\pm$ 5,06	110,27 $\pm$ 4,13
10-а доба	211,8 $\pm$ 5,17 *	204,1 $\pm$ 5,24 *	221,6 $\pm$ 5,20 *
20-а доба	234,1 $\pm$ 6,55	215,7 $\pm$ 5,65 **	247,5 $\pm$ 4,92
30-а доба	227,4 $\pm$ 5,74 **	202,8 $\pm$ 5,65 ** ***	250,3 $\pm$ 4,66
90-а доба	139,2 $\pm$ 4,91 *	115,8 $\pm$ 3,42* ** ***	145,2 $\pm$ 5,07 *
180-а доба	112,4 $\pm$ 4,03 *	108,03 $\pm$ 4,03	121,4 $\pm$ 5,09 *

Примітки:

* – $p \leq$ відносно попереднього терміну;

** – $p \leq$ відносно контролю (3-я група);

*** – $p \leq$ відносно 1-ї групи.

Із 30-ї доби спостереження вміст ММП-8 почав зазнавати поступового зниження, але такі результати не мали достовірного характеру. На цей термін репаративного остеогенезу вміст ММП-8 у ротовій рідині пацієнтів був нижчим відносно групи контролю на 9,1% у 1-й дослідній групі та на 19,0% – у 2-й. Відмічали статистично значущу відмінність досліджуваного маркера при порівнянні результатів 1-ї та 2-ї клінічних груп, а найбільше його статистично значуще підвищення на 10,8% у 2-й групі.

Через три місяці після проведення оперативного лікування, яке призводило до утворення дефекту нижньої щелепи, рівень ММП-8 у ротовій рідині пацієнтів зазнавав суттєвого зниження відносно попереднього терміну спостереження на 38,8%, 42,9% та 42,0% відповідно для 1, 2 та 3-ї дослідних груп. У пацієнтів 2-ї групи відмічали зниження вмісту досліджуваного маркера на 20,2% та 16,8% відносно контролю та 1-ї клінічної групи відповідно, ймовірно, характеризуючи затихання процесів резорбції кісткової тканини у цій групі пацієнтів.

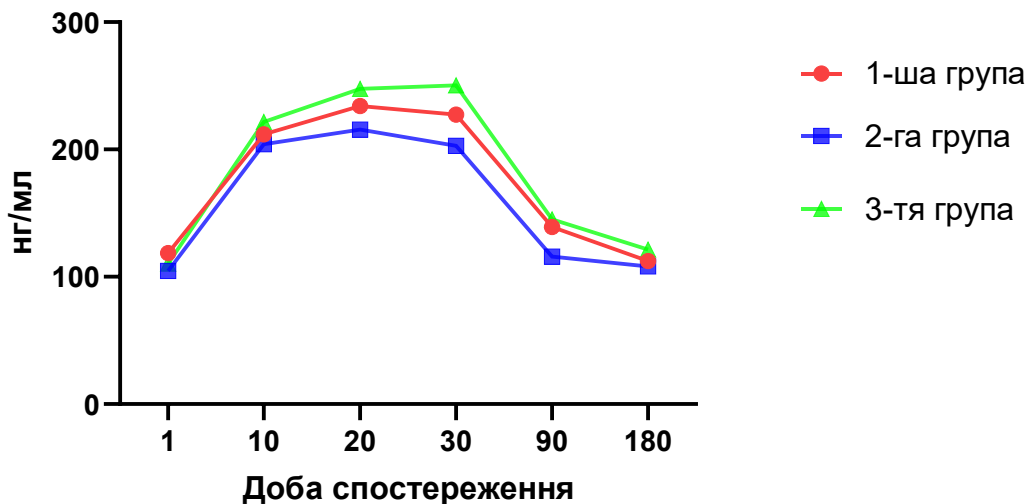


Рис. 4.4. Динаміка ММП-8 у ротовій рідині пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів

На 180-у добу після хірургічного втручання продовжували спостерігати зниження досліджуваного показника у всіх клінічних групах. Проте тільки у 1-й та 3-й групах такі зміни були статистично значущими – на 19,3% та 16,4% відповідно.

Таким чином, можна стверджувати, що антагонізм остеокальцин – ММП-8 мав місце не тільки у сироватці крові, а й у ротовій рідині. Проте статистично значущі зміни цього маркера відмічали на більш ранніх термінах спостереження та вони мали більш виражений характер, а це може бути обумовлено переважанням локальних змін. Це, ймовірно, свідчить про активацію процесів резорбції кісткової тканини на ранні терміни дослідження та остеогенезу на більш пізні терміни спостереження. Найнижчу динаміку досліджуваних показників фіксували за умов проведення лікування з використанням кріоконсервованої плаценти у комбінації із кверцетином.

4.3. Динаміка показників мінерального обміну в сироватці крові пацієнтів з післяопераційними дефектами кісткової тканини нижньої щелепи на тлі запальних процесів

Для аналізу динаміки мінерального обміну за умови репаративного остеогенезу при утворенні післяопераційного дефекту нижньої щелепи на тлі запальних процесів було проведено визначення загального та іонізованого кальцію в сироватці крові пацієнтів.

Спостерігаючи динаміку загального кальцію в сироватці крові, не виявлено статистично значущих змін у трьох досліджуваних групах на всіх термінах репаративної регенерації (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Вміст загального кальцію у сироватці крові пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів ($M \pm m$, ммоль/л)

	1-а група	2-а група	3-я група
1-а доба	2,53 $\pm$ 0,028	2,48 $\pm$ 0,029	2,50 $\pm$ 0,031
20-а доба	2,46 $\pm$ 0,031	2,47 $\pm$ 0,030	2,52 $\pm$ 0,031
90-а доба	2,45 $\pm$ 0,028	2,52 $\pm$ 0,026	2,43 $\pm$ 0,021
180-а доба	2,48 $\pm$ 0,031	2,46 $\pm$ 0,025	2,47 $\pm$ 0,026

Подібні результати можуть бути обумовленими тим, що післяопераційний дефект кісткової тканини нижньої щелепи був незначним і не мав суттєвого впливу на організм у цілому. Тому процеси мінералізації, які відбувалися у новоутвореній кістковій тканині в ділянці такого дефекту, не призводили до статистично значущих змін у концентрації загального кальцію в сироватці крові, що продемонструвало такі результати спостереження.

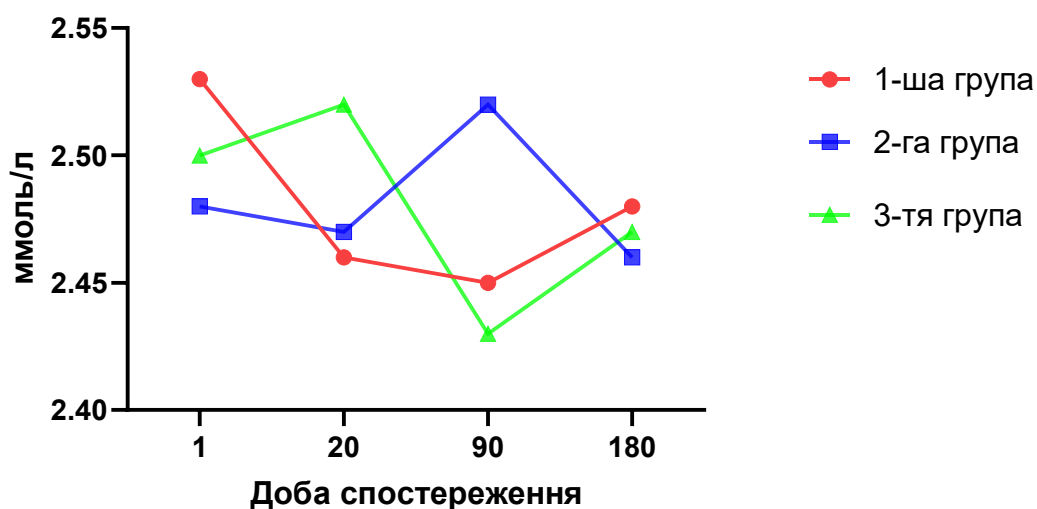


Рис. 4.5. Динаміка загального кальцію в сироватці крові пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів

На відміну від показників загального кальцію вміст іонізованого кальцію зазнавав статистично значущого підвищення відносно попереднього терміну спостереження на 20-у добу після проведення оперативного втручання на 17,2%, 15,1% та 26,9% відповідно для 1, 2 та 3-ї клінічних груп. При порівнянні з групою контролю на зазначеному етапі спостереження відмічали, що вміст цього мінералу на 9,1% та 12,1% достовірно нижчий відповідно у 1-й та 2-й дослідних групах (табл. 4.6).

Через три місяці після проведення хірургічного втручання, в результаті якого утворився дефект нижньої щелепи, фіксували поступове зниження досліджуваного показника на 8,0%, 9,0% та 15,2% відповідно для трьох груп.

За умов комбінованого використання кріоконсервованої плаценти з кверцетином на тлі стандартного протоколу лікування відмічено, що рівень зазначеного показника зазнавав статистично значущого зниження на 5,7% відносно показників групи контролю.

Таблиця 4.6

Вміст іонізованого кальцію в сироватці крові пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів ($M \pm m$, ммоль/л)

	1-а група	2-а група	3-я група
1-а доба	1,28 $\pm$ 0,010	1,26 $\pm$ 0,011	1,30 $\pm$ 0,014
20-а доба	1,50 $\pm$ 0,021 * **	1,45 $\pm$ 0,017 * **	1,65 $\pm$ 0,029 *
90-а доба	1,38 $\pm$ 0,019 *	1,32 $\pm$ 0,017 * **	1,40 $\pm$ 0,017 *
180-а доба	1,31 $\pm$ 0,016	1,28 $\pm$ 0,013	1,33 $\pm$ 0,016

Примітки:

* – $p \leq$ відносно попереднього терміну;

** – $p \leq$ відносно контролю (3-я група).

На 180-у добу спостереження динаміка досліджуваного показника не зазнавала статистично значущого характеру в усіх клінічних групах при будь-якому порівнянні, що може бути обумовлене незначним розміром післяопераційного дефекту кісткової тканини нижньої щелепи та часом після початку репаративних процесів.

Отже, слід відмітити, що показники мінерального компонента, на відміну від маркерів резорбції та утворення кісткової тканини, не зазнавали значних статистично значущих змін після проведення оперативного втручання, внаслідок якого був утворений дефект кісткової тканини нижньої щелепи на тлі запальних процесів згідно з класичною методикою та за умов її модифікацій.

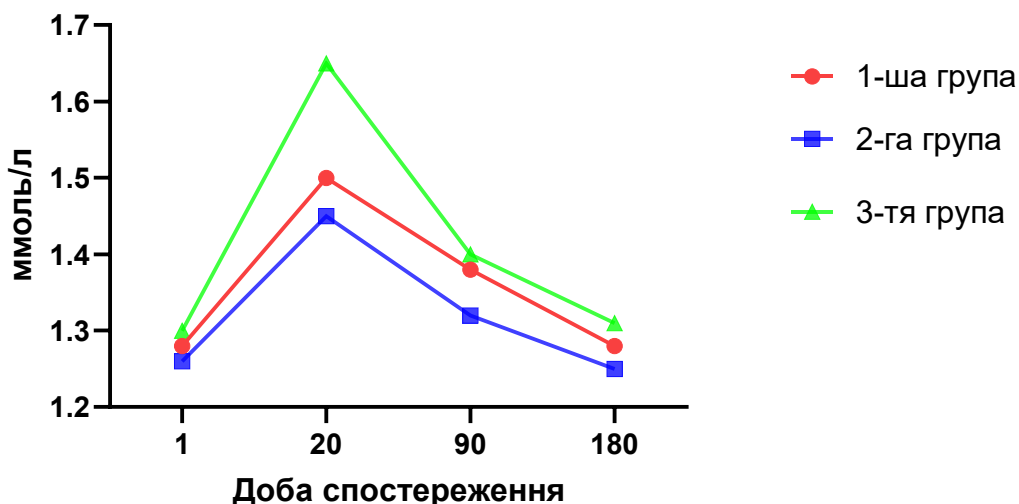


Рис. 4.6. Динаміка іонізованого кальцію в сироватці крові пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів

Певна динаміка мала місце лише при аналізі рівня іонізованого кальцію сироватки крові, яке проявлялося підвищенням його вмісту на ранні терміни спостереження та відновленням до вихідних даних на більш пізні строки післяопераційного періоду.

4.4. Динаміка показників мінерального обміну в ротовій рідині пацієнтів з післяопераційними дефектами кісткової тканини нижньої щелепи на тлі запальних процесів

Для оцінки локальних змін мінерального компоненту кісткової тканини після проведення хірургічного втручання, яке призвело до утворення дефекту нижньої щелепи, за класичною методикою та її модифікаціями, а також проведення порівняння із аналогічними показниками сироватки крові аналізували вміст загального та іонізованого кальцію в ротовій рідині пацієнтів.

Аналізуючи дані, представлені у таблиці 4.7., варто відмітити, що вміст загального кальцію в ротовій рідині пацієнтів зазнавав статистично значущого підвищення лише на 20-у добу спостереження на 5,2%, 3,7% та

4,8% відповідно у 1, 2 та 3-й клінічних групах, що може опосередковано свідчити про локальні процеси резорбції кісткової тканини нижньої щелепи, які обумовлюються вивільненням цього мінералу з кістки. За умови застосування кріоконсервованої плаценти у комбінації з кверцетином рівень досліджуваного показника виявився нижчим на 4,8% при порівнянні з групою контролю.

Таблиця 4.7

**Вміст загального кальцію в ротовій рідині пацієнтів з
післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів ($M \pm m$,
ммоль/л)**

	1-а група	2-а група	3-я група
1-а доба	1,35 $\pm$ 0,015	1,34 $\pm$ 0,013	1,34 $\pm$ 0,011
20-а доба	1,42 $\pm$ 0,014 *	1,39 $\pm$ 0,014 * **	1,46 $\pm$ 0,012 *
90-а доба	1,38 $\pm$ 0,015	1,35 $\pm$ 0,016	1,38 $\pm$ 0,014 *
180-а доба	1,37 $\pm$ 0,014	1,37 $\pm$ 0,015	1,39 $\pm$ 0,013

Примітки:

* – $p \leq$ відносно попереднього терміну;

** – $p \leq$ відносно контролю (3-я група).

На 90-у добу спостереження вміст загального кальцію в ротовій рідині у групі контролю достовірно знижувався на 5,5% відносно попереднього терміну репаративного остеогенезу, при відсутності статистично значущих змін в інших клінічних групах, де результати наближалися до вихідних даних.

На 180-у добу після проведення хірургічного втручання зміни рівня зазначеного мінералу в ротовій рідині пацієнтів не мали достовірного характеру та наближалися до результатів першого дня спостереження у всіх досліджуваних групах.

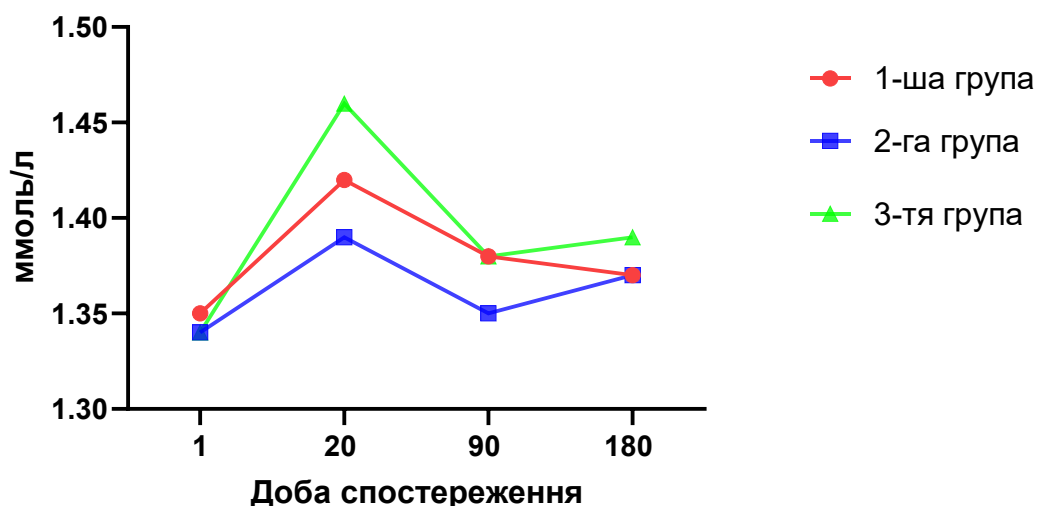


Рис. 4.7. Динаміка загального кальцію в ротовій рідині пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів

Динаміка іонізованого кальцію в ротовій рідині більш виражена: через 20 діб після проведення хірургічного лікування його вміст статистично значимо підвищувався в усіх трьох групах пацієнтів на 23,0%, 9,6% та 33,3% відповідно (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Вміст іонізованого кальцію в ротовій рідині пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів ($M \pm m$, ммоль/л)

	1-а група	2-а група	3-я група
1-а доба	$0,74 \pm 0,011$	$0,73 \pm 0,012$	$0,72 \pm 0,011$
20-а доба	$0,91 \pm 0,012$ *	$0,80 \pm 0,013$ * * * * *	$0,96 \pm 0,014$ *
90-а доба	$0,79 \pm 0,015$ *	$0,75 \pm 0,012$ *	$0,83 \pm 0,015$ *
180-а доба	$0,73 \pm 0,013$	$0,75 \pm 0,011$	$0,73 \pm 0,010$ *

Примітки:

* – $p \leq$ відносно попереднього терміну;

** – $p \leq$ відносно контролю (3-я група);

*** – $p \leq$ відносно 1-ї групи.

У 2-й досліджуваній групі зазначений показник був достовірно нижчим на 16,7% відносно групи контролю та на 12,1% порівняно із групою, де застосовували кріоконсервовану плаценту на тлі стандартного протоколу лікування.

На 90-у добу спостереження цей показник зазнавав статистично значущого зниження на 13,2%, 6,3% та 13,5% відповідно у 1, 2 та 3-й клінічних групах. На останній термін спостереження вміст іонізованого кальцію достовірно знижувався на 12,0% лише у групі контролю, причому в усіх групах вміст іонізованого кальцію наближався до вихідних даних. Це може свідчити про гальмування процесів мінералізації новоутвореної кісткової тканини на цьому етапі спостереження.

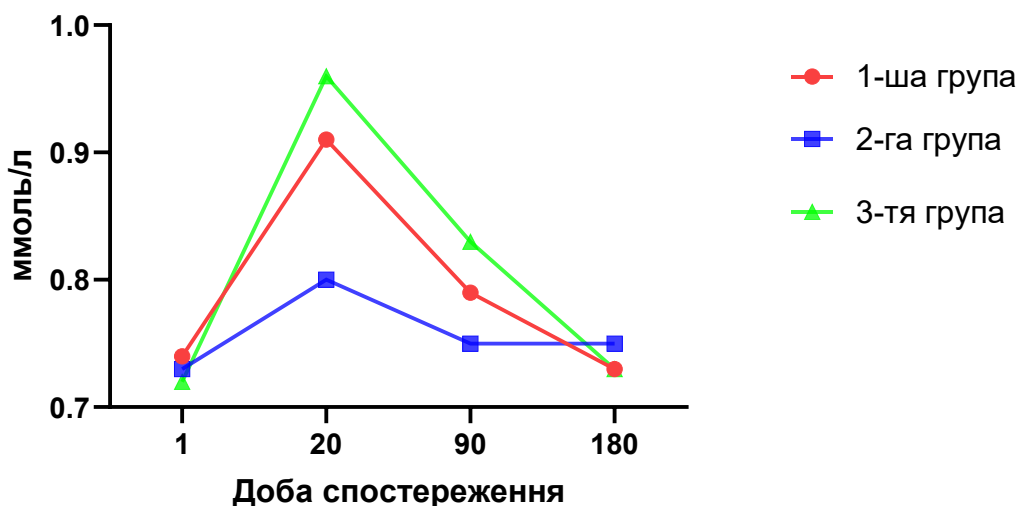


Рис. 4.8. Динаміка іонізованого кальцію в ротовій рідині пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів

З огляду на вищезазначене показники мінерального обміну зазнавали більш виражених змін у ротовій рідині, ніж у сироватці крові, що було обумовлено місцевими змінами у кістковій тканині. Найменша динаміка цих показників була встановлена у пацієнтів, у яких стандартний протокол лікування супроводжувався використанням кріоконсервованої плаценти у комбінації з кверцетином.

4.5. Динаміка гідроксипроліну в добовій сечі пацієнтів з післяопераційними дефектами кісткової тканини нижньої щелепи на тлі запальних процесів

Для характеристики інтенсивності катаболізму колагену досліджували вміст гідроксипроліну в сечі, оскільки він є основним маркером розпаду колагену. Рівень екскреції гідроксипроліну в пацієнтів з післяопераційними дефектами кісткової тканини нижньої щелепи на 1-у добу спостереження не зазнавав достовірних відмінностей при порівнянні між групами (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Вміст гідроксипроліну в добовій сечі пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів ($M \pm m$, мг/добу)

	1-а група	2-а група	3-я група
1-а доба	25,1 $\pm$ 0,77	25,6 $\pm$ 0,85	24,9 $\pm$ 0,73
10-а доба	35,3 $\pm$ 0,92 * **	34,7 $\pm$ 0,72 * **	39,3 $\pm$ 0,98 *
20-а доба	32,8 $\pm$ 0,66 *	30,8 $\pm$ 0,65 * **	36,3 $\pm$ 0,97
30-а доба	28,7 $\pm$ 0,64 *	27,8 $\pm$ 0,68 *	30,3 $\pm$ 0,69 *
90-а доба	24,7 $\pm$ 0,56 *	24,1 $\pm$ 0,68 *	25,2 $\pm$ 0,68 *
180-а доба	25,4 $\pm$ 0,77	24,8 $\pm$ 0,72	25,9 $\pm$ 0,69

Примітки:

* – $p \leq$ відносно попереднього терміну;

** – $p \leq$ відносно контролю (3-я група).

Проте на 10-у добу після проведення оперативного втручання зазначений показник суттєво збільшувався у всіх трьох досліджуваних групах на 40,6%, 35,5% та 57,8% відповідно. При порівнянні з результатами контролю екскреція гідроксипроліну виявилась статистично значимо нижчою на 10,2% у 1-й клінічній групі та на 11,7% – у 2-й. Такі дані свідчать про процеси розпаду колагену на даному етапі спостереження.

Через 20 діб після хірургічного лікування відмічали поступове, проте

статистично значуще зниження вмісту досліджуваного показника на 7,1% у 1-й клінічній групі та на 11,2% у 2-й групі та відсутність достовірних його змін у групі контролю. Також, слід відмітити, що екскреція гідроксипроліну за умов комбінованого використання кріоконсервованої плаценти із кверцетином достовірно знижувалася на 15,2% відносно контрольних даних.

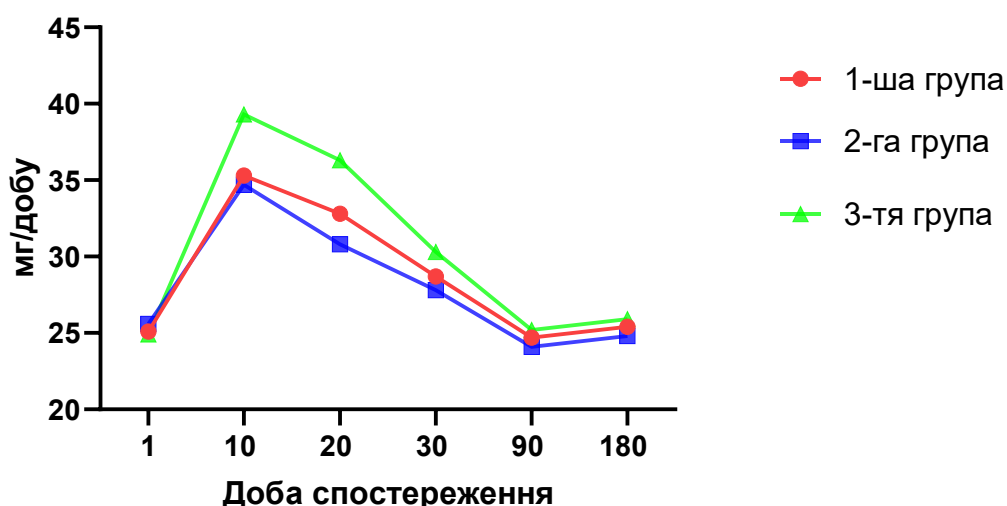


Рис. 4.9. Динаміка гідроксипроліну в добовій сечі пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів

На 30-у добу репаративного остеогенезу фіксували зниження добової екскреції гідроксипроліну в усіх досліджуваних групах на 12,5%, 9,7% та 16,5% відповідно, що обумовлено зменшенням процесів розпаду колагену на цьому етапі спостереження.

Тримісячний термін дослідження характеризувався наближенням рівнів екскреції гідроксипроліну до вихідних норм у всіх клінічних групах, при достовірному зниженні зазначеного показника на 13,9%, 13,3% та 16,8% відповідно для 1, 2 та 3-ї дослідних груп.

На 180-у добу після проведення хірургічного лікування коливання рівнів екскреції гідроксипроліну не мали статистично значущого характеру в усіх клінічних групах.

Отже, можна відмітити, що екскреція гідроксипроліну була найвищою

на 10-у добу в усіх групах, що прямо корелює із результатами дослідження ММП-8 у сироватці крові та ротовій рідині пацієнтів та обумовлює високий рівень розпаду колагену на вказаному етапі спостереження. Зазначений показник продовжував зазнавати високих значень і на 20-у добу, а на 90-у добу після проведення оперативного лікування вже був наближеним до вихідних даних у всіх групах. При цьому його найменші коливання фіксували у групі, де стандартний протокол лікування доповнювався комбінованим використанням кріоконсервованої плаценти з кверцетином, що вказує на позитивний вплив такого протоколу лікування на процеси репаративної остеорегенерації та має позитивну кореляцію з результатами досліджень інших показників.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

1. Встановлено, що остеокальцин демонструє фазну динаміку: на 10-у добу відмічено достовірне зниження на 32,7% / 28,5% / 40,4% (1-а / 2-а / 3-я групи; $p \leq 0,05$), яке відображає ранню перевагу резорбції; надалі відбуваються підвищення на 90-у добу на 33,7% / 24,6% / 31,6% і на 180-у добу ще на 20,1% / 21,0% / 33,1% (усі $p \leq 0,05$), це відповідає відновленню остеогенезу. На 90-у добу рівень у 2-й групі був на 19,1% вищим за групу контролю.

2. Доведено, що ММП-8 має протилежну до остеокальцину динаміку: пік на 20-у добу – зафіксоване зростання на 40,6% / 21,5% / 47,3% (всі $p \leq 0,05$); на 90-у добу спостережено зниження на 27,8% / 24,2% / 27,5% ($p \leq 0,05$). У 2-й групі ММП-8 є нижчою за групу контролю на 20,7% (90-а доба) і вже на 20-у добу на 21,0% нижча за контроль і на 15,1% нижча за показник при монотерапії кріоекстрактом плаценти. До 180-ї доби різниці між клінічними групами нівелюються ($p > 0,05$).

3. У ротовій рідині, на відміну від сироватки крові, більш виражені та виникають раніше: зменшення рівню остеокальцину на 10-у добу на 17,9% / 16,5% / 29,8% ($p \leq 0,05$) з подальшим підйомом на 90-у добу на

17,9% / 20,7% / 25,3% ($p \leq 0,05$). На 180-у добу достовірне зростання зберігається лише у 2-й групі (+13,3% до 90-ї доби та +13,3% відносно контролю). Різкий пік у концентрації ММП-8 зафіксовано на 10-у добу (+78,6% / +94,9% / +101,0%, $p \leq 0,05$), далі встановлено його тенденцію до зниження: 90-а доба -38,8% / -42,9% / -42,0% ($p \leq 0,05$); на 30-у добу показник у 2-й групі візуалізується достовірно нижчим за групу контролю і 1-у групу на 19,0% та 24,2% відповідно. На 180-у добу зниження достовірне у 1-й (-19,3%) і 3-й (-16,4%) групах.

4. Доведено, що вміст мінерального компоненту в сироватці крові змінюється мінімально: достовірних коливань загального кальцію не виявлено на жодному терміні спостереження ($p > 0,05$), що, на нашу думку, пояснюється малим дефектом кісткової тканини. Тимчасове підвищення іонізованого кальцію фіксується на 20-у добу (+17,2% / +15,1% / +26,9%, $p \leq 0,05$) з наступним зниженням на 90-у (-8,0% / -9,0% / -15,2%, $p \leq 0,05$). У 2-й клінічній групі на 90-у добу показник достовірно знижується на 5,7% відносно групи контролю.

5. Більш чутливі зміни мінерального компоненту зафіксовано в ротовій рідині: встановлено достовірне підвищення загального кальцію на 20-у добу на 5,2% / 3,7% / 4,8% ($p \leq 0,05$), при цьому у 2-й клінічній групі його рівень зафіксовано на 4,8% нижчим за групу контролю, на 90-у добу в групі контролю – достовірне зниження на 5,5%. На 20-у добу встановлено зростання іонізованого кальцію на 23,0% / 9,6% / 33,3% ($p \leq 0,05$), при цьому в 2-й клінічній групі значення візуалізовано достовірно нижчими за групу контролю на 16,7% і на 12,1% за 1-у клінічну групу. До 180-ї доби показники наближаються до вихідних; достовірне додаткове зниження в середньому на 12,5% фіксується лише у групі контролю.

6. Встановлено, що катаболізм колагену за екскрецією гідроксипроліну в сечі має виражений ранній пік: на 10-у добу зафіксовано його достовірне підвищення на 40,6% / 35,5% / 57,8% ($p \leq 0,05$), а на 20-у і 30-у добу – послідовне вірогідне зниження (-7,1% / -11,2% та -12,5% / -9,7% / -16,5%,

відповідно; $p \leq 0,05$) з наближенням до вихідних значень до 90-ї доби ($-13,9\%$ / $-13,3\%$ / $-16,8\%$, $p \leq 0,05$); на 180-у добу – без достовірних коливань цього показника.

7. Встановлені міжгрупові відмінності підтверджують перевагу комбінованої терапії: у 2-й групі зафіксовано нижчі рівні маркерів резорбції (ММП-8 у сироватці та ротовій рідині; гідроксипролін у сечі) та сприятливіший профіль маркерів утворення кісткової тканини (вищий остеокальцин у сироватці / ротовій рідині в пізні терміни) порівняно з групою контролю та 1-ю клінічною групою, що свідчить про зменшення амплітуди процесів резорбції кісткової тканини та більш спрямований перехід до фази остеогенезу.

8. З біохімічної точки зору доведено, що репаративний остеогенез після утворення післяопераційного дефекту нижньої щелепи характеризується антагонізмом між остеокальцином та ММП-8 у сироватці та ротовій рідині, з ранньою резорбцією в проміжку між 10-ю та 20-ю добами та пізнішим остеогенезом на 90–180-у добу. Встановлено, що системні мінеральні зміни мінімальні, а локальні – помірні й тимчасові з візуалізацією найбільш сприятливою біохімічною картиною в 2-й клінічній групі.

РОЗДІЛ 5

МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З КВЕРЦИТИНОМ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЗАПАЛЕННЯ ПІСЛЯ ВИДАЛЕННЯ ЗУБІВ

Постекстракційні ускладнення можуть виникати через різні фактори спричинені як пацієнтами, так і власне лікарями. Проте мікробний фактор відіграє в цьому чи ненайвпливовішу роль. Адже через зруйнований зуб мікроорганізми потрапляють у періапікальний простір, тканини пародонту, формуючи вогнище одонтогенної інфекції, повністю зупинити яке шляхом видалення зуба та антисептичної обробки лунки не завжди вдається. Крім того, недостатня гігієна ротової порожнини та поганий догляд за нею у післяопераційний період можуть сприяти додатковій контамінації рани, ускладнюючи процес загоєння. З цього випливає, що мікробіота вогнища інфекції є важливою мішенню етіотропного лікування запальних ускладнень після видалення зубів і може слугувати інформативним маркером його ефективності.

5.1. Якісний склад мікробіоти вогнища інфекції після видалення зубів

У результаті дослідження встановлено загальне превалювання грампозитивних мікроорганізмів (64,4%) серед збудників, що виділялися з вогнищ запалення в ділянці причинного зуба. Основними серед них були представники *Staphylococcus* spp. (44,4%), *Streptococcus* spp. (8,9%) та *Kocuria* spp. (11,1%) (рис. 5.1)). Варто зауважити, що серед виділених стафілококів домінували ізоляти *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*; 24,4%), у той час як частота виділення коагулазонегативних представників роду нижча: *Staphylococcus hominis* (*S. hominis*;) – 13,3% та *Staphylococcus epidermidis*

(*S. epidermidis*) – 6,7%. У свою чергу рід *Streptococcus* був представлений двома основними видами: *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) та *Streptococcus thoraltensis* (*S. thoraltensis*), пропорційні частки яких складали 6,7% та 2,2% відповідно.

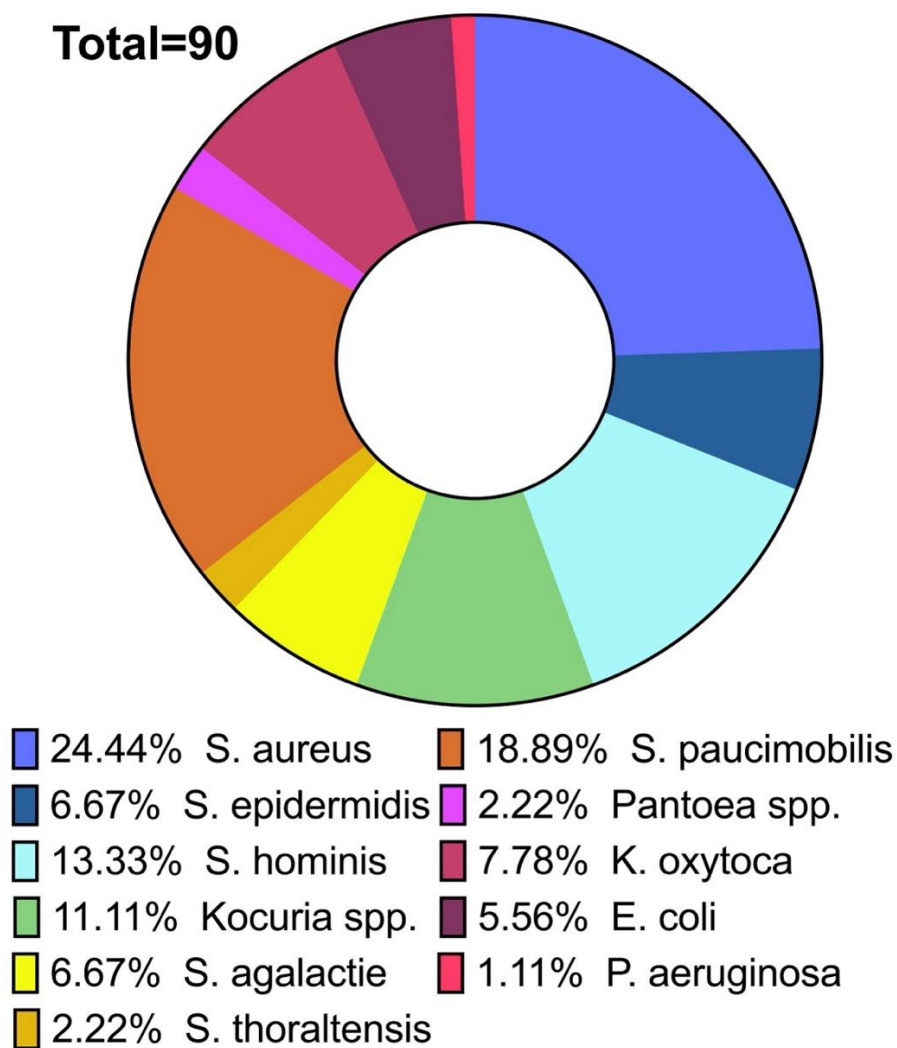


Рис. 5.1. Якісний склад мікробіоти вогнища запалення у місці причинного зуба

Грамнегативні бактерії складали 35,6% від загальної кількості виділених ізолятів із домінуванням (18,9%) представників роду *Spingomonas*. Нерідко збудниками постекстракційних ускладнень були *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*; 7,8%) та *Escherichia coli* (*E. coli*; 5,6%). Крім того, виявлені поодинокі випадки причетності представників родів *Pantoea* та *Pseudomonas*

до розвитку запальних ускладнень після видалення зубів.

Відсоткове співвідношення грампозитивних та грамнегативних збудників у пацієнтів трьох груп дослідження (1-а група – 66,7% / 33,3%, 2-а група – 60,0% / 40,0%, 3-я група – 66,7% / 33,3%) знаходилося в межах загальної тенденції і суттєво не відрізнялися один від одного (рис. 5.2).

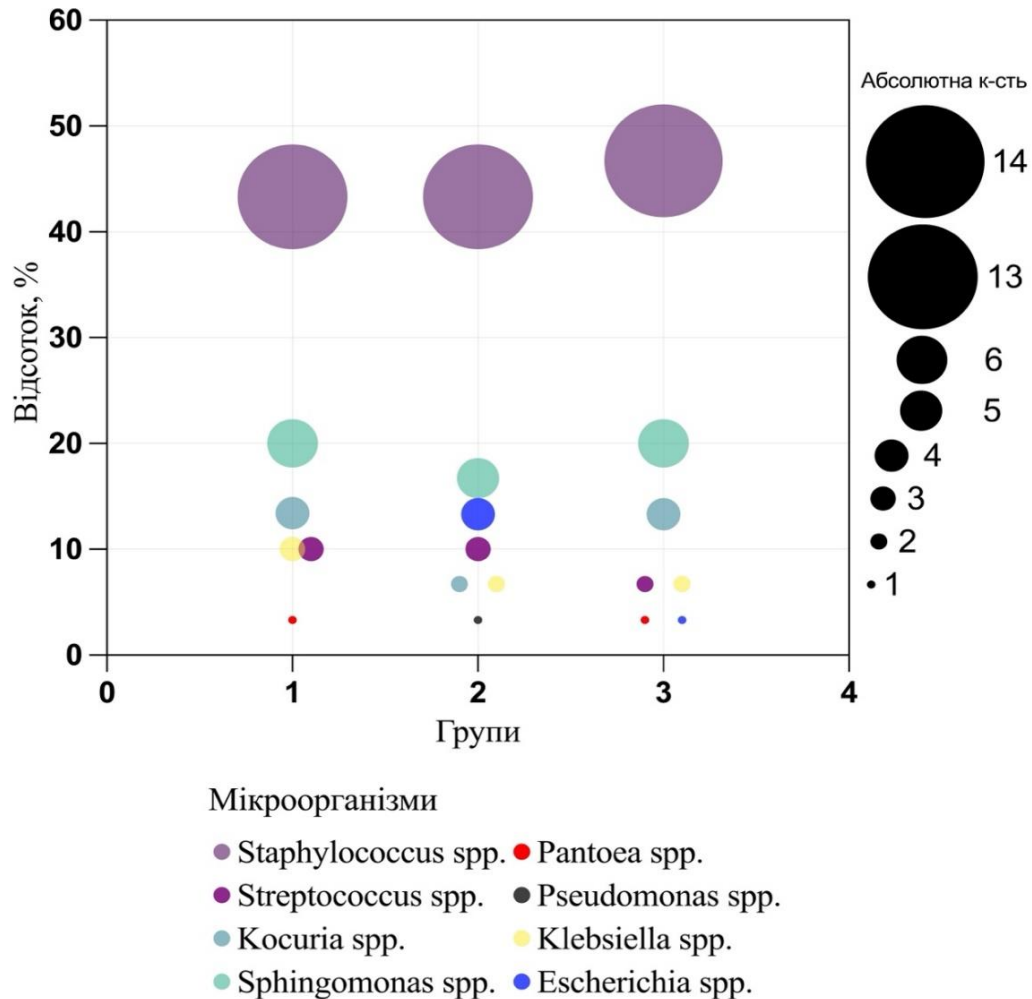


Рис. 5.2. Частота виділення та якісний склад мікробіоти вогнища запалення у місці причинного зуба у пацієнтів 1-ї (n=30), 2-ї (n=30) та 3-ї (n=30) груп дослідження.

5.2. Кількісні показники мікробіоти вогнища інфекції при використанні препарату кріоконсервованої плаценти та його комбінації з кверцитином у комплексному лікуванні запалення після видалення зубів

У пацієнтів 1-ї групи дослідження загальна кількість мікроорганізмів

одразу після видалення причинного зуба складала $7,72 \pm 1,0$ lg КУО/мг (рис. 5.3).

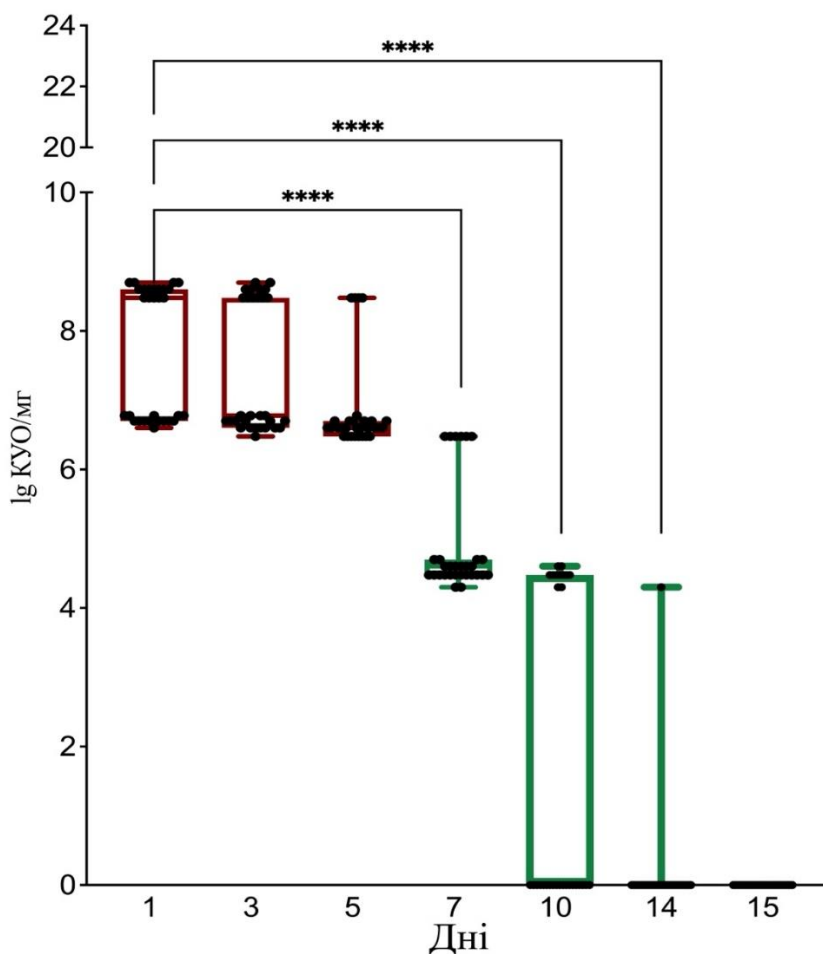


Рис. 5.3. Динаміка загальної мікробної колонізації вогнища запалення у місці причинного зуба у пацієнтів 1-ї групи дослідження ($n=30$); **** - ($p<0,0001$).

При застосуванні препарату кріоконсервованої плаценти у комплексній медикаментозній терапії пацієнтам цієї групи кількісні показники мікробіоти постекстракційної лунки демонстрували тенденцію до зниження на 3-й та 5-й день лікування ($7,42 \pm 1,0$ lg КУО/мг та $6,84 \pm 0,7$ lg КУО/мг відповідно), проте достовірної різниці порівняно з вихідним показником не виявлено.

Починаючи з 7-го дня лікування хворих, що увійшли до 1-ї клінічної групи, встановлено загальне заселення мікроорганізмами у місці вогнища запалення достовірно нижче у 1,6 раза ($4,92 \pm 0,8$ lg КУО/мг) порівняно з аналогічним показником перед початком лікування ($p<0,0001$). Більше того,

вже на 10-у добу у 19 пацієнтів (63,3%), лікування яких включало препарат кріоконсервованої плаценти, відмічали повну ерадикацію збудника, а середня кількість КУО/мг у групі ($1,64 \pm 2,2 \lg \text{ КУО/мг}$) виявилася в 4,7 рази достовірно нижчою за аналогічний показник до початку лікування ($p < 0,0001$). На 14-у добу лікування лише у одного пацієнта 1-ї групи спостерігали ознаки мікробної колонізації у місці вогнища запального процесу. З вищевикладеного випливає, що повне очищення післяопераційної рани у пацієнтів, комплексне лікування яких включало препарат кріоконсервованої плаценти, відбувалося в середньому на $11,5 \pm 2,0$ добу.

Перед початком лікування у хворих, що увійшли до 2-ї групи дослідження, початковий рівень мікробної колонізації не відрізнявся від аналогічного показника пацієнтів 1-ї групи і складав $7,98 \pm 0,9 \lg \text{ КУО/мг}$ (рис. 5.4).

При комбінованому застосуванні препарату кріоконсервованої плаценти та кверцетину в пацієнтів 2-ї групи на 3-й день лікування не спостерігали суттєвих змін кількісних показників мікробіоти у місці видаленого зуба ($7,26 \pm 1,0 \lg \text{ КУО/мг}$). Проте, вже на 5-й день терапії у хворих цієї групи фіксували достовірне зниження загальної кількості бактерій ($6,46 \pm 1,1 \lg \text{ КУО/мг}$) у вогнищі запалення у 1,2 рази порівняно з цим показником одразу після видалення причинного зуба ($p < 0,0001$).

На 7-у добу загальна мікробна колонізація досліджуваного біотопу у пацієнтів 2-ї групи продовжувала стрімко знижуватися і складала $4,66 \pm 2,5 \lg \text{ КУО/мг}$, що було у 1,7 рази достовірно нижче показника перед початком лікування ($p < 0,0001$). Варто зауважити, що при комбінованому застосуванні препарату кріоконсервованої плаценти та кверцетину в комплексному лікуванні постекстракційних ускладнень на 7-й день у 5 осіб (16,7%) було виявлено повне очищення після хірургічної рани від мікроорганізмів.

На 10-у добу лікування у пацієнтів 2-ї групи спостерігали повну деконтамінацію в ділянці видаленого зуба ще у 21 пацієнта (70,0%), при

цьому середній показник мікробного навантаження досліджуваного біотопу ($0,57 \pm 1,5 \lg \text{ КУО/мг}$) був достовірно нижчим у 14 разів щодо аналогічного показника до початку лікування ($p < 0,0001$). На 14-й день лікування в місці видаленого зуба не виявлено патогенних мікроорганізмів у жодного пацієнта 2-ї клінічної групи, що співпадало з результатами їх об'єктивного дослідження.

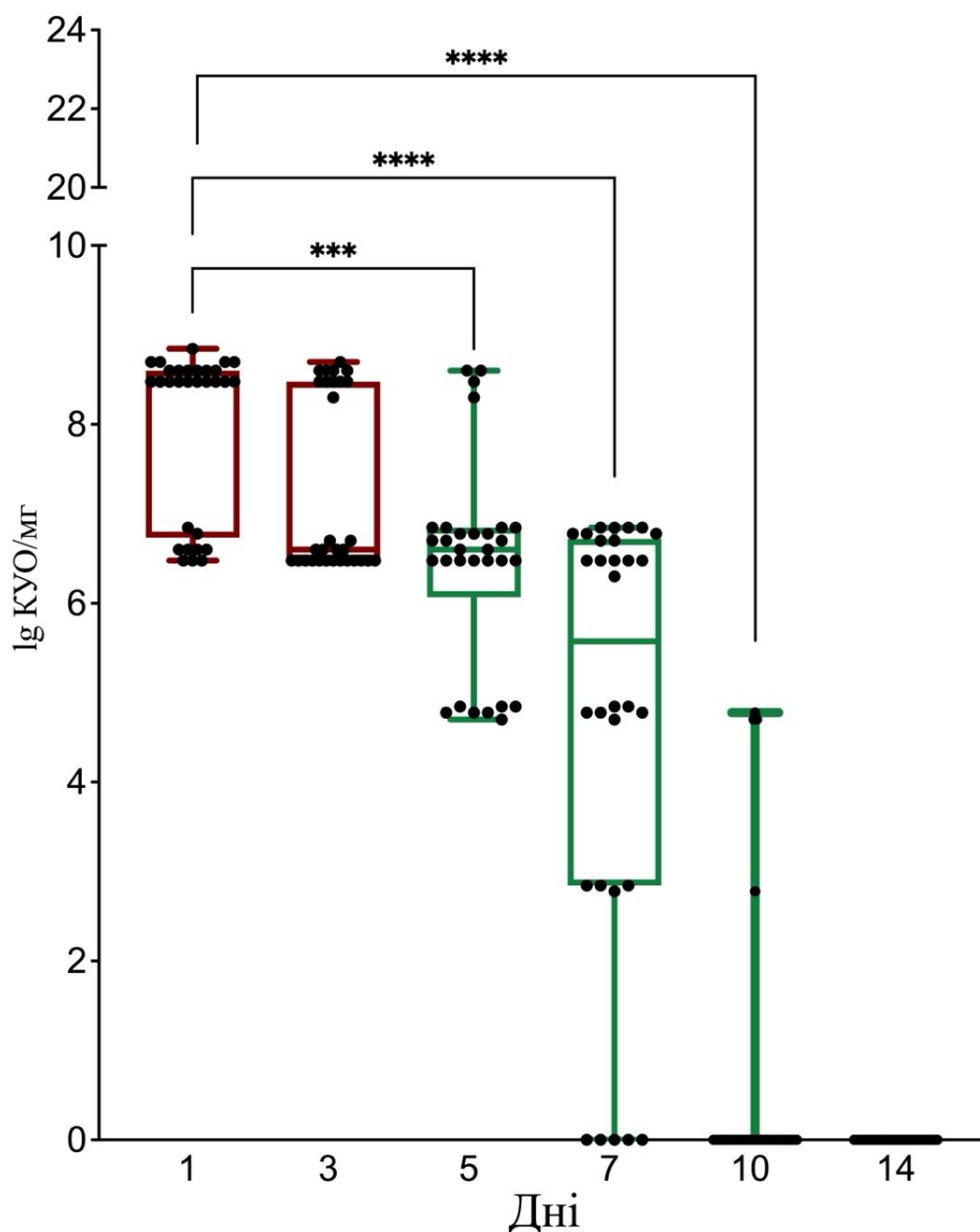


Рис. 5.4. Динаміка загальної мікробної колонізації вогнища запалення у місці причинного зуба у пацієнтів 2-ї групи дослідження ($n=30$); **** - ($p < 0,0001$).

У результаті дослідження встановлено, що у пацієнтів 2-ї групи, комплексне лікування яких включало застосування препарату кріоконсервованої плаценти та кверцетину, повна мікробна деконтамінація постекстракційної рани відбувалася в середньому на $10,0 \pm 1,9$ день лікування.

Середній початковий рівень мікробної колонізації у місці видалення зуба у пацієнтів 3-ї групи складав $7,79 \pm 1,0$ lg КУО/мг, що не відрізнялося від зазначеного показника пацієнтів 1-ї та 2-ї досліджуваних груп (рис. 5.5).

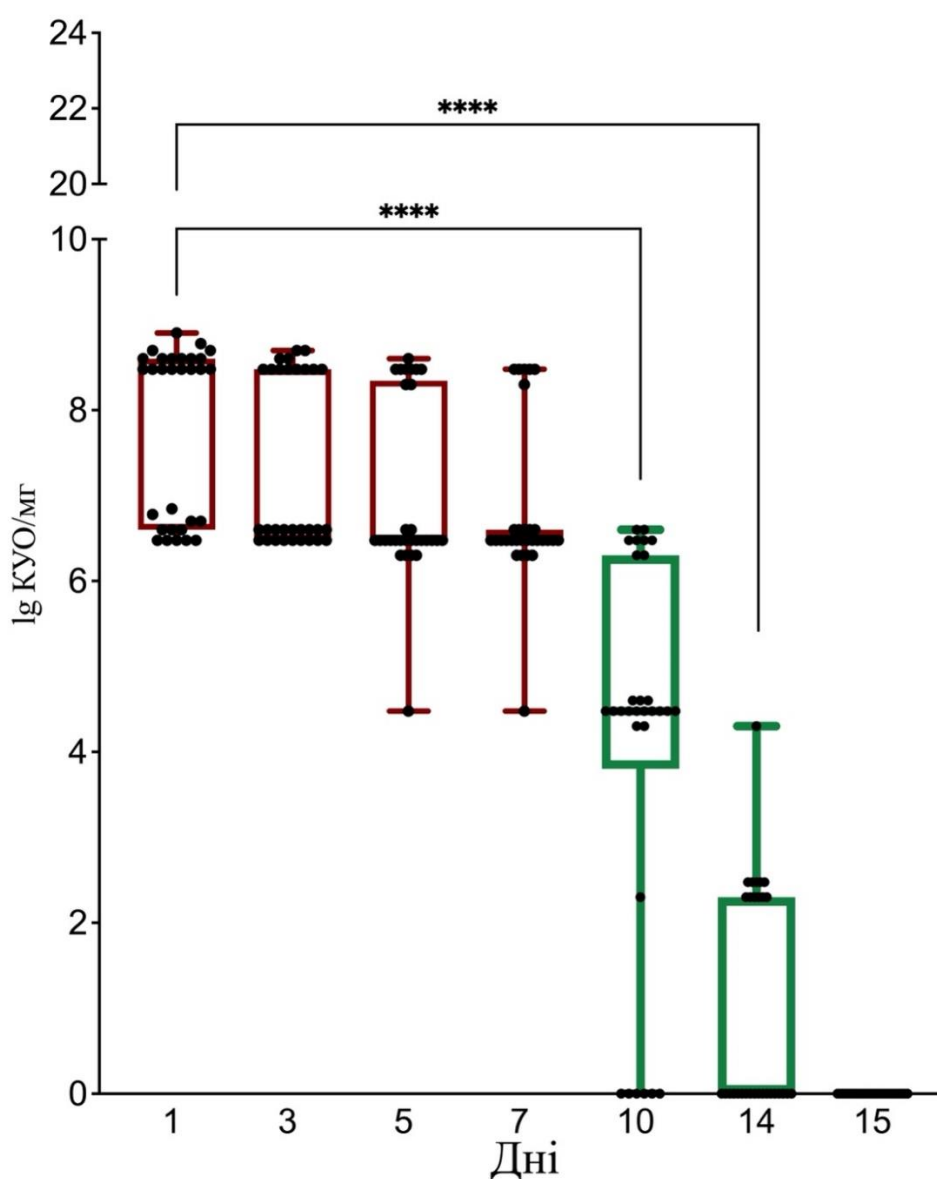


Рис. 5.5. Динаміка загальної мікробної колонізації вогнища запалення у місці причинного зуба у пацієнтів 3-ї групи дослідження (n=30).

Під час наукового спостереження виявлено повільну тенденцію до зниження загальної кількості мікроорганізмів у постекстракційній рані при лікуванні за стандартним протоколом. Так, на 3-ю, 5-у та 7-у добу лікування пацієнтів 3-ї групи цей показник статистично не відрізнявся від початкового і складав $7,34 \pm 1,0 \lg \text{ КУО/мг}$, $6,99 \pm 1,0 \lg \text{ КУО/мг}$, $6,80 \pm 0,9 \lg \text{ КУО/мг}$ відповідно.

Встановлено, що лише на 10-у добу лікування пацієнтів 3-ї клінічної групи за стандартним протоколом відбувалося значуще зниження загального мікробного навантаження ($4,04 \pm 2,3 \lg \text{ КУО/мг}$) у досліджуваному біотопі майже вдвічі щодо початкового показника одразу після видалення причинного зуба ($p < 0,0001$).

У цей період виявлено повне очищення рани від мікроорганізмів у 6 пацієнтів (20,0%) 3-ї групи. На 14-у добу лікування хворих за стандартним протоколом загальне мікробне навантаження у місці запалення складало $1,02 \pm 1,3 \lg \text{ КУО/мг}$, коли ще в 12 осіб (40,0%) фіксували повну мікробну деконтамінацію місця видалення зуба. Проте повну чистоту рани усіх учасників 3-ї групи дослідження зафіксували лише на 15-й день від початку лікування.

З вищевикладеного випливає, що загальне очищення від мікроорганізмів післяопераційної рани у пацієнтів, лікування яких проводили за стандартним протоколом, відбулося в середньому на $13,6 \pm 1,89$ добу (рис. 5.6).

Введення препарату кріоконсервованої плаценти до комплексного лікування пацієнтів з постекстракційними ускладненнями зменшувало тривалість лікування майже на два дні (11,5 дня), а при комбінації препарату кріоконсервованої плаценти з кверцитином – на три дні (10,6 дня) порівняно з аналогічним показником при лікуванні за стандартним протоколом.

Отже, з вогнищ запалення в ділянці видаленого зуба найчастіше виділяли грампозитивні мікроорганізми (64,4%), серед яких представники

родів *Staphylococcus*, *Streptococcus* та *Kocuria*. Домінуючими грамнегативними збудниками постекстракційних ускладнень були *Spingomonas* spp., *Klebsiella* spp. та *Escherichia* spp.

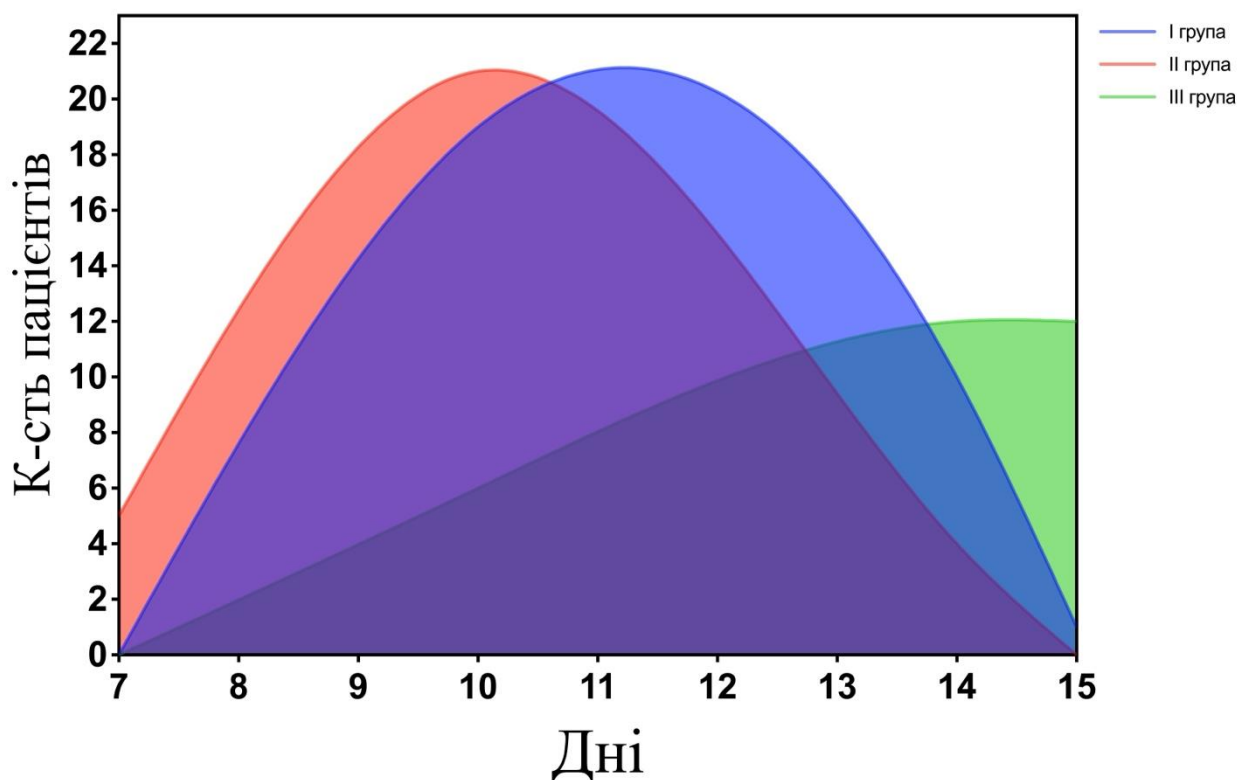


Рис. 5.6. Динаміка очищення постекстракційної лунки від мікроорганізмів у пацієнтів (n=90).

Загальна кількість мікроорганізмів одразу після видалення причинного зуба в усіх трьох групах дослідження не відрізнялася і знаходилася в межах $7,71-7,98 \pm 0,9 \lg \text{ КУО/мг}$. При застосуванні препарату кріоконсервованої плаценти у комплексній медикаментозній терапії пацієнтам 1-ї групи кількісні показники мікробіоти постекстракційної лунки достовірно знижувалися на 7-й день у 1,6 раза щодо вихідного показника ($p < 0,0001$). Поряд із цим при комбінованому застосуванні препарату кріоконсервованої плаценти та кверцетину в пацієнтів 2-ї дослідної групи загальна мікробна колонізація лунки причинного зуба була достовірно нижчою загальної кількості бактерій у вогнищі запалення одразу після видалення зуба у 1,2

раза вже на 5-й день терапії ($p < 0,0001$). На противагу цьому, лише на 10-у добу лікування пацієнтів 3-ї клінічної групи за стандартним протоколом відбувалося значуще зниження загальної мікробної колонізації у досліджуваному біотопі майже вдвічі щодо початкового показника ($p < 0,0001$).

Такий результат вказував на той факт, що застосування препарату кріоконсервованої плаценти та його комбінації з кверцитином у комплексному лікуванні пацієнтів з постекстракційними ускладненнями зменшувало тривалість лікування майже на два та три дні відповідно порівняно з лікуванням за стандартним протоколом.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5

Мікробіота вогнища інфекції характеризувалася переважанням грампозитивних бактерій — 64,4% (*Staphylococcus* spp. 44,4%, зокрема *S. aureus* 24,4%; *S. hominis* 13,3%; *S. epidermidis* 6,7%; *Streptococcus* spp. 8,9%; *Kocuria* spp. 11,1%). Грамнегативні ізоляти становили 35,6%, з домінуванням *Sphingomonas* spp. 18,9%, *Klebsiella oxytoca* 7,8%, *Escherichia coli* 5,6%; розподіл Gram+ / Gram– між групами суттєво не відрізнявся (1-а – 66,7 / 33,3%, 2-а – 60,0 / 40,0%, 3-я – 66,7 / 33,3%).

Початкове мікробне навантаження після екстракції в усіх групах було співмірне ($\sim 7,71\text{--}7,98 \lg \text{ КУО/мг}$). На тлі кріоконсервованої плаценти (1-а група) достовірне зниження від вихідного рівня зафіксовано з 7-ї доби – у 1,6 раза, $p < 0,0001$; повна ерадикація на 10-у добу в 63,3% пацієнтів; середній термін очищення – $11,5 \pm 2,0$ доби.

За комбінованого застосування плаценти з кверцитином (2-а група) достовірне зниження уже на 5-у добу – у 1,2 раза, $p < 0,0001$; на 7-у – у 1,7 раза, $p < 0,0001$; на 10-у середній рівень становив $0,57 \lg \text{ КУО/мг}$, що у 14 разів нижче від вихідного ($p < 0,0001$). Повна деконтамінація: 100% випадків до 14-ї доби; середній термін очищення – $10,0 \pm 1,9$ доби.

При застосуванні стандартного протоколу (3-я група) достовірне зменшення вперше фіксували лише на 10-у добу – приблизно вдвічі ($4,04 \pm 2,3 \lg \text{ КУО/мг}$, $p < 0,0001$); повна деконтамінація: 20,0% на 10-у та 40,0% на 14-у добу; повна чистота в усіх – з 15-ї доби; середній термін очищення – $13,6 \pm 1,89$ доби.

Підсумок. Обидві модифікації лікування із включенням плацентарних технологій прискорюють санацію постекстракційної рани порівняно зі стандартом, причому комбінація плаценти з кверцетином забезпечує найшвидшу та найвиразнішу деконтамінацію (достовірні зниження навантаження вже з 5–7-ї доби; $p < 0,0001$), скорочуючи середній час до повного очищення приблизно на 3,6 доби відносно контролю та на ~1,5 доби порівняно з монотерапією плацентою.

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У хірургічній стоматології операція видалення зубів є однією з найпоширеніших процедур, проте ведення післяопераційного періоду залишається не лише медичною, а й медико-соціальною проблемою. Ускладнення, що виникають під час загоєння постекстракційної рани, не лише спричиняють значний дискомфорт пацієнтові, але й можуть призвести до більш серйозних патологічних станів.

Клінічне значення післяопераційних ускладнень підтверджується як даними світової наукової літератури, так і результатами проведеного нами ретроспективного аналізу. Найбільш поширеним болісним ускладненням є післяекстракційний альвеоліт. Його розповсюдженість варіює від 3,5-5,0% при рутинних видаленнях, до 25-30% у випадках ускладненого видалення ретинованих третіх молярів нижньої щелепи. Проведений нами аналіз медичної документації виявив, що за наявності передопераційного запального процесу (хронічний періодонтит, кістогранульома) кількість альвеоліту сягає 12,1-15,1%. Цей факт не лише підкреслює актуальність проблеми, але й повністю обґрунтовує напрям проведеного проспективного дослідження саме цієї категорії пацієнтів із високим ризиком виникнення післяопераційних ускладнень запального характеру.

Наш аналіз визначив ключові фактори ризику: наявність періапікальної інфекції, травматичність оперативного втручання, тютюнопаління та жіноча стать. Ці дані повністю узгоджуються з висновками численних міжнародних досліджень, що підтверджують зовнішню валідність нашого дослідження та релевантність обраної популяції.

Стандартні післяопераційні рекомендації зводяться до механічного захисту кров'яного згустку: уникнення інтенсивного полоскання, пиття через соломинку, вживання м'якої їжі. Хоча застосування додаткових засобів, зокрема розчинів або гелів із хлоргексидином, демонструє певну ефективність у зниженні частоти альвеоліту та інших запальних ускладнень,

їх використання не є беззаперечним з огляду на ризик анафілактичних реакцій та наявність суперечливих даних щодо ефективності.

Таким чином, виникла нагальна потреба у зміні тактики профілактичних дій: від пасивного захисту рани до активного впливу на оптимальну регенерацію. Запропонований у нашому дослідженні протокол, що включає комбіноване застосування екстракту кріоконсервованої плаценти та кверцетину, є раціонально обґрунтованим, біологічно активним втручанням, розробленим власне для вирішення зазначеної задачі.

Аналіз показників П1–П3 демонструє динаміку ключових ознак запалення. Важливо відзначити, що в усіх трьох клінічних групах фіксувався очікуваний пік запальної реакції на 3-ю добу, що є фізіологічною відповіддю на хірургічну травму. Однак основною відмінністю стало те, що у пацієнтів 2-ї клінічної групи, які отримували лікування за доповненим протоколом, спостерігалось значно швидше згасання цих запальних проявів. Так, на 7-у добу середній бал за показником гіперемії (П1) у цій групі становив $0,50 \pm 0,12$, що майже на 40% менше ніж у 1-й ($0,80 \pm 0,15$) та 3-й ($0,83 \pm 0,14$) групах. Аналогічна, статистично достовірна перевага 2-ї групи була зафіксована і для показників набряку (П2) та щільності (інфільтрації) м'яких тканин (П3).

Ці макроскопічні клінічні ознаки є прямим відображенням фундаментальних клітинних та молекулярних процесів. Досліджуваний ефект можна пояснити відомими біологічними властивостями компонентів запропонованої комбінації. Кверцетин є флавоноїдом із добре задокументованою протизапальною дією. Його механізм дії не обмежується простим пригніченням запальних медіаторів. Дослідження показують, що кверцетин здатний модулювати поляризацію макрофагів, що вважається критичною точкою у процесі загоєння рани і знаменує перехід від фази запалення до фази відновлення. Зі свого боку біологічні речовини, які отримані з плаценти, також мають потужні протизапальні властивості,

частково через пригнічення інфільтрації запальних клітин та модуляції вивільнення цитокінів.

Таким чином, ефективність запропонованого втручання є синергічною. Якщо екстракт плаценти створює загальне протизапальне середовище широкого спектра дії, то кверцетин специфічно «перепрограмовує» макрофаги, щоб активно стимулювати перехід від запалення до репарації. Це принципова відмінність від дії простих протизапальних засобів, які лише блокують запальні каскади. Швидке згасання запалення, а не лише зниження його піку у поєднанні з прискореною регенерацією тканин, свідчить про те, що протокол не просто є протизапальним, а й активно стимулюючим репаративні процеси в постекстракційній рані.

Прискорення процесів репарації та регенерації тканин візуалізують показники стану рани (П4) та її епітелізації (П5). Їх динаміка кількісно характеризує якість загоєння рани. У пацієнтів 2-ї клінічної групи стабільно спостерігаються нижчі бали за показником П4, що свідчить про кращу стабільність згустку, меншу кількість ексудату та відсутність розходження країв рани протягом усього 10-денного періоду спостереження. Показник П5 у 2-й клінічній групі демонструє значно прискорену динаміку, досягнувши середнього бала $0,50 \pm 0,11$ вже на 7-у добу, що суттєво випереджало інші клінічні групи. До 10-ї доби в усіх пацієнтів 1-ї та 2-ї груп спостерігалася повна епітелізація, тоді як у 3-й групі в окремих випадках фіксувалося неповне загоєння з частковим розходженням країв рани та наявністю серозного ексудату.

Біологічне обґрунтування отриманих даних ґрунтується на властивостях компонентів консервативної терапії. Основним фактором, що впливає на прискорену репарацію є кріоекстракт плаценти. Він функціонує як біологічний каркас, який складається з позаклітинного матриксу та «імітує нативну тканину». Водночас він являє собою багатий резервуар для біоактивних молекул, включаючи ключові фактори росту, такі як тромбоцитарний фактор росту та фактор росту фібробластів, які є потужними

стимуляторами міграції клітин, проліферації та ангиогенезу. Кверцетин доповнює цей процес, сприяючи регенерації м'яких і твердих тканин та забезпечуючи критично важливий антиоксидантний захист. Ця антиоксидантна дія захищає сформовані тканини від пошкодження активними формами кисню, що утворюються під час запальної відповіді. Необхідно зауважити, що один компонент без іншого був би менш дієвим: каркас у середовищі вираженого запалення швидко деградує, а протизапальний агент сам по собі не надає регенеративного стимулу. Поєднання обох компонентів створює синергічну систему, яка пояснює клінічно спостережуване прискорення закриття рани та епітелізації.

Аналіз суб'єктивних показників та функціонального відновлення, а саме болю (П7) та тризму (П6) встановив: хоча початкові рівні болю на 1-3-ю добу були рівними в усіх групах, що відображає гострий характер хірургічної травми, до 7-ї доби виникла статистично значуща розбіжність. У пацієнтів 2-ї клінічної групи середній бал у середньому дорівнює $0,06 \pm 0,04$, що є достовірно нижчим, ніж у контрольній групі ($0,10 \pm 0,05$), і свідчить про швидше згасання больових відчуттів. Дані щодо тризму (П6) також демонструють тенденцію до швидшого відновлення функції у пацієнтів 2-ї групи: хоча різниця не завжди була великою, кінцевий результат на 10-у добу показав менше залишкове обмеження відкривання рота ($0,03 \pm 0,03$) порівняно з 3-ю дослідною групою ($0,06 \pm 0,04$).

Післяопераційний біль та тризм є прямими клінічними наслідками запалення. Це ключові моменти для обговорення, оскільки контроль болю є пріоритетом як для пацієнта, так і для хірурга. Порівняльний аналіз із іншими методами виявляє переваги запропонованого нами протоколу з доповненням. Дані щодо застосування PRF для профілактики запальних ускладнень є дещо суперечливими. Значна кількість досліджень не виявила статистично достовірної різниці у показниках болю за ВАШ між групами, де застосовувався PRF, та групами контролю [14, 157]. Дані щодо застосування гіалуронової кислоти такі ж неоднозначні: одні дослідження не повідомляють

про значну перевагу у зменшенні болю, тоді як інші стверджують про позитивний ефект.

На тлі суперечливих доказів щодо застосування PRF та гіалуронової кислоти, отримані в нашому дослідженні дані про статистично значуще зменшення болю, є елементом клінічної доказової бази ефективності застосування протоколу з доповненням. Це свідчить про те, що комбінація плаценти та кверцетину може забезпечити більш стабільну та передбачувану клінічну картину.

Результати дослідження свідчать, що комбіноване місцеве застосування екстракту кріоконсервованої плаценти та кверцетину, ймовірно, стане значним кроком уперед у вдосконаленні стандартного протоколу ведення пацієнтів після операції видалення зуба. Особливу цінність цей підхід має у ситуаціях високого ризику, таких як хірургічне видалення ретинованих третіх молярів або видалення зубів у пацієнтів із відомими факторами ризику (тютюнопаління, наявність передопераційної інфекції). Зміст зазначеного протоколу з доповненням значно підвищує його потенціал для широкого впровадження, пропонуючи практичний, ефективний та біологічно потужний метод для зменшення післяопераційних ускладнень запального характеру та покращення результатів лікування.

На наступному етапі проведено біохімічне дослідження, яке мало за мету охарактеризувати та порівняти процеси репаративного остеогенезу в постекстракційній лунці на тлі запальних процесів при застосуванні 3 різних терапевтичних методик. Основним завданням було не лише констатувати зміни, але й інтерпретувати їхню патофізіологічну та клінічну значущість, порівнюючи системні (сироватка крові, сеча) та локальні (ротова рідина) біохімічні константи.

Аналіз базувався на динаміці маркерів утворення кісткової тканини (остеокальцин), резорбції та колагенолізу (ММП-8, гідроксипролін) і маркерів мінерального обміну (загальний та іонізований кальцій). Отримані дані дозволяють зробити висновок: репаративний остеогенез у такому

клінічному сценарії є чітко двофазним процесом, що характеризується початковим домінуванням катаболічних реакцій із подальшим переходом до анаболічної фази. При цьому запропонований протокол із доповненням демонструє здатність до найефективнішої модуляції цього процесу, послаблюючи інтенсивність початкової деструктивної фази та посилюючи інтенсивність подальшої конструктивної фази.

Нами підтверджено літературні дані та встановлено чіткий антагонізм між динамікою остеокальцину (маркер остеобластів) та маркерів колагенолізу / резорбції (ММП-8, гідроксипролін), що візуалізує класичну послідовність фаз загоєння кісткової рани.

Аналізуючи фазу ранньої резорбції (10–20-а доба), ми підтвердили висвітлені в літератури факти, що репарація кісткового дефекту, особливо ускладненого запаленням, починається з фази «очищення». Остеокласти, макрофаги та нейтрофіли активуються для резорбції некротичних країв рани та залишків запального ексудату: на 10-у добу нами зафіксовано достовірне зниження остеокальцину як у сироватці (до 40,4% у 3-й групі), так і в ротовій рідині (до 29,8% у 3-й групі), що є прямим доказом пригнічення активності остеобластів в умовах гострого локального запалення та активації резорбції. Екскреція гідроксипроліну, як інтегральний показник розпаду колагену, досягла піку вже на 10-у добу (зростання до 57,8% у пацієнтів 3-ї клінічної групи).

ММП-8 є ключовим ферментом деградації матриксу. Локально (у ротовій рідині) її пік також припадає на 10-у добу, демонструючи пікове зростання (до 101,0% у 3-й групі). Системно (в сироватці) пік дещо відтермінується і досягає максимальних значень на 20-у добу (на 47,3% вище у пацієнтів 3-ї групи відносно групи контролю). Ця асинхронність піків свідчить, що ротова рідина значно «чутливіший і більш ранній індикатор» локальних катаболічних процесів, ніж сироватка крові, де зміни фіксуються пізніше через вплив системного гомеостазу.

Нами встановлено, після 30-ї доби, коли фаза гострого запалення та очищення минає, біохімічна картина кардинально змінюється і відповідає переходу до проліферативної та фази ремоделювання. Зафіксовано стійке та достовірне підвищення остеокальцину, починаючи з 90-ї доби (у сироватці до 33,7%) і продовжуючись до 180-ї доби, що безпосередньо вказує на відновлення та активацію популяції остеобластів, які починають синтез нового кісткового матриксу. Дзеркально до зростання остеокальцину рівні ММП-8 та гідроксипроліну достовірно знижуються, повертаючись до вихідних значень на 90–180-у добу. Цей факт свідчить про завершення катаболічної фази та встановлення фізіологічного балансу ремоделювання.

Нами доведено думку багатьох авторів, що рівень загального кальцію в сироватці крові не проявляє жодних достовірних змін. Це підтверджує потужність системних механізмів, які підтримують кальціємію у вузькому фізіологічному коридорі, незалежно від локального відносно невеликого кісткового дефекту. На відміну від загального кальцію, іонізований кальцій (як у сироватці, так і в ротовій рідині) та загальний кальцій у ротовій рідині демонструють достовірний, хоч і тимчасовий, пік на 20-у добу, який корелює з піком активності ММП-8 у сироватці та настає за піком ММП-8 / гідроксипролін у ротовій рідині. На нашу думку, це тимчасове зростання є прямим наслідком вивільнення іонів кальцію з кісткового матриксу під час його активної резорбції остеокластами та деградації ММП-8. Проте зміни в ротовій рідині більш виражені (збільшення на 33,3% Ca^{++} у пацієнтів 3-ї клінічної групи), ніж у сироватці (збільшення до 26,9% Ca^{++} у цій же групі), що, аналогічно до літературних даних, вкотре підтверджує перевагу ротової рідини як діагностичного середовища для моніторингу локального кісткового метаболізму.

Аналіз міжгрупових відмінностей є провідним до розуміння механізму дії запропонованого протоколу з доповненням та стандартного протоколу. Дані переконливо свідчать, що комбіноване застосування кріоекстракту плаценти та кверцетину (2-а клінічна група) забезпечує найбільш

сприятливий біохімічний профіль для репаративного остеогенезу. Ефективність протоколу з доповненням у цій групі проявляється у двох напрямках: модуляція ранньої резорбції та посилення пізнього остеогенезу. У той час як у 3-й (контрольній) групі спостерігаються максимальні піки резорбції, в 2-й групі зафіксований значно «м'якший» перебіг, рівні маркерів деструкції в пікові періоди достовірно нижчі: вміст ММП-8 (сироватка) на 20-у добу зафіксований на 21,0% нижче за групу контролю і на 15,1% нижче за 1-у групу; ММП-8 (ротова рідина) на 30-у добу – на 19,0% нижче за групу контролю; гідроксипролін (сеча) – на 10-у добу на 11,7% нижче ніж у 3-й групі; вміст іонізованого кальцію (ротова рідина) на 20-у добу також зафіксований на 16,7% нижчим за контроль. Цей ефект, на нашу думку, пов'язаний із синергічною дією обраних біологічно активних речовин. Кверцетин є потужним антиоксидантом та протизапальним агентом (біофлавоноїдом), який, як відомо з літератури, здатний пригнічувати активність остеокластів (через інгібування шляхів RANKL та NF- κ B) та знижувати експресію ММП. Кріоекстракт плаценти багатий на протизапальні цитокіни доповнює цей ефект. Таким чином, у 2-й групі візуалізується менш інтенсивна початкова деструкція кісткової тканини, що створює сприятливіші умови для подальшої регенерації.

Зменшивши початковий катаболізм, проведена терапія у пацієнтів 2-ї клінічної групи одночасно демонструє посилення фази утворення кісткової тканини у пізні терміни. Саме в цій групі спостерігалися найвищі рівні маркера остеогенезу у фазі відновлення: остеокальцин (сироватка) на 90-у добу – на 19,1% вище за контроль; остеокальцин (ротова рідина) на 180-у добу – достовірно зростання продовжується (на відміну від інших груп), рівень зафіксований у середньому на 13,3% вищим за контроль. Цей факт свідчить про те, що комбінація кверцетину (який також має остеоіндуктивні властивості) та факторів росту кріоекстракту плаценти створює потужний синергічний стимул для проліферації та диференціації остеобластів.

Отже, запропонований протокол з доповненням оптимізує сам процес загоєння, скорочуючи патологічну резорбцію і посилюючи фізіологічну репарацію, що призводить до більш швидкого та якісного відновлення кісткової тканини, що підтверджено біохімічними дослідженнями (найбільш збалансованою динамікою всіх проаналізованих маркерів).

Далі дослідження було спрямоване на мікробіологічне обґрунтування ефективності застосування екстракту кріоконсервованої плаценти та його комбінації з кверцетином для профілактики запальних ускладнень після видалення зубів. Основним завданням визначалась ідентифікація якісного та кількісного складу мікробіоти у вогнищах запалення у пацієнтів груп дослідження. Отримані дані не лише демонструють ефективність запропонованих методів лікування, але й надають нове, поглиблене розуміння етіологічної структури постекстракційних ускладнень запального характеру, що певною мірою відрізняється від класичних уявлень про одонтогенні інфекції.

При проведенні якісного аналізу мікрофлори встановлено виражене переважання грампозитивних мікроорганізмів, які складають 64,4% від усіх виділених ізолятів. Наше спостереження частково підтверджує думки інших дослідників, згідно з якими одонтогенні інфекції, особливо ті, що походять з періапікальних тканин або пародонтальних кишень, мають полімікробну, змішану аеробну-анаеробну етіологію [67, 114]. У світовій науковій літературі провідна роль у таких процесах традиційно відводиться облигатним анаеробам (наприклад, представникам родів *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*) та мікроаерофільним стрептококам групи *viridans* (*Streptococcus viridans*).

Цю розбіжність можна пояснити фундаментальною відмінністю мікроекологічних умов у біотопі, який досліджувався. Хронічний періапікальний абсцес або глибока фасціальна інфекція являють собою закриті, анаеробні або мікроаерофільні середовища, що вибірково сприяють росту відповідної мікрофлори. Нами постекстракційна лунка розглядається

як відкрита хірургічна рана, заповнена кров'яним згустком: такий біотоп аеробний і доступний для колонізації не лише ендогенною мікрофлорою ротової порожнини, але й екзогенними мікроорганізмами зі шкіри, верхніх дихальних шляхів та навіть навколишнього середовища. Таким чином, мікробний пейзаж постекстракційних ускладнень є не тільки продовженням первинної одонтогенної інфекції, а й являє собою окрему нозологічну одиницю у виді інфікованої хірургічної рани, колонізованої переважно факультативними патогенами.

Більш поглиблений аналіз видового складу мікробіоти виявив декілька ключових особливостей, що мають високу клінічну та наукову значущість:

- домінуючим збудником виявляється *Staphylococcus aureus*;
- ідентифіковані атипові для ротової порожнини види стрептококів;
- значну частку складають виявлені нещодавно патогени, зокрема *Kocuria spp.* та *Sphingomonas spp.*, роль яких у виникненні одонтогенної інфекції донедавна була практично не вивчена.

Велика кількість виділення *Staphylococcus aureus* (24,4%) є одним із найважливіших результатів дослідження, що вказує на його домінуючу роль в етіології постекстракційних запальних ускладнень. На відміну від коагулазонегативних стафілококів (*S. hominis* та *S. epidermidis*), які також були виділені (сумарно 20,0%), але частіше розглядаються як контамінанти, *S. aureus* є визнаним вірулентним патогеном, відповідальним за широкий спектр ранових, післяопераційних та системних інфекцій. Його присутність у постекстракційній лунці не слід вважати випадковою, вона свідчить про активний інфекційний процес. *S. aureus* може потрапляти в рану як з носоглотки пацієнта, так і екзогенно, під час або після хірургічного втручання.

Основним фактором, що визначає патогенність *S. aureus* у контексті ранових інфекцій, є його здатність до утворення біоплівки, які з'являються на стінках постекстракційної лунки, що включає оголену кісткову тканину, дозволяє патогену ефективно колонізувати рану, ухилятися від дії факторів

імунної системи пацієнта та демонструвати високу стійкість до антимікробних препаратів. Клінічна картина ускладненого загоєння, зокрема альвеоліту, з його характерним тривалим болем та відсутністю ознак активної регенерації, повністю відповідає патогенезу опосередкованої інфекції, викликаній біоплівкою, яка характеризується персистуючим, млявим запаленням та резистентністю до стандартної терапії.

Таким чином, проблему постекстракційних ускладнень варто розглядати не просто як наявність бактерій у рані, а як опосередковане запальне захворювання, що змінює лікувальну та профілактичну мету: замість простої «ерадикації бактерій» завданням стає «руйнування самої біоплівки та деколонізація постекстракційної рани». Такий підхід створює міцне теоретичне підґрунтя для застосування засобів з активністю щодо біоплівок, серед яких, має місце екстракт кріоконсервованої плаценти.

Ідентифікація *Streptococcus agalactiae* (6,7%) та *Streptococcus thoraltensis* (2,2%) ще одне важливе спостереження, що вказує на неklasичний характер мікробного пейзажу. На відміну від стрептококів груп *mitis*, *sanguinis* або *salivarius*, які є домінантними сапрофітами здорової ротової порожнини і основними мікроорганізмами у формуванні зубної бляшки, виявлені види атипові для цього біотопу. *Streptococcus thoraltensis* ще більш рідкісний та менш вивчений патоген. Уперше він описаний у 1997 році як коменсал урогенітального тракту свиней. Згодом його знаходили у кролів та в сирому коров'ячому молоці. Проте останніми роками з'являється все більше доказів його ролі як опортуністичного патогену людини. Його було виділено з субгінгівальної бляшки у пацієнтів з пародонтитом, з носоглотки у робітників, що контактують з паливом, а також при тяжких системних інфекціях, таких як ендокардит та сепсис.

Присутність цих атипових стрептококів можна пояснити з точки зору мікробної екології. Видалення зуба призводить до руйнування стабільного, зрілого мікробіоценозу, що існував у пародонтальній кишені та періапикальних тканинах, – утворюється постекстракційна рана з поживним

середовищем. Згідно з екологічними принципами, такі порушені біотопи часто колонізуються недомінантними видами стабільної екосистеми, як правило, транзиторними мешканцями сусідніх біотопів (носоглотка, шлунково-кишковий тракт) або потрапляють ззовні. Таким чином, видовий склад збудників ускладнень переважно залежить від індивідуальних факторів пацієнта: загального стану здоров'я, наявності системних захворювань, особливостей харчування та навіть контакту з тваринами.

Одним з найбільш цікавих аспектів цього дослідження є виявлення великої поширеності мікроорганізмів, які донедавна не розглядалися як етіологічно значущі в стоматологічній практиці. Це стосується, перш за все, представників родів *Kocuria* та *Sphingomonas*. *Kocuria spp.*, виділені у 11,1% випадків, являють собою грампозитивні коки, є комменсалами шкіри і слизових оболонок людини та довгий час вважалися непатогенними контамінантами. Однак з удосконаленням методів мікробіологічної ідентифікації накопичується все більше даних, що свідчать про їхню здатність викликати інфекції, особливо у пацієнтів із імуносупресією, онкологічними захворюваннями, а також при наявності імплантованих протезів. Найчастіше повідомляється про бактеріємію, ендокардит та перитоніт, викликані *Kocuria kristinae*. Важливим є той факт, що при використанні традиційних біохімічних тестів *Kocuria spp.* можуть бути помилково ідентифіковані як коагулазонегативні стафілококи, а це призводить до недооцінки їх реальної поширеності. Літературні дані також підтверджують здатність *Kocuria spp.* до утворення біоплівки, що пояснює їхню персистенцію та стійкість до лікування.

Sphingomonas spp., виявлена з надзвичайно високою частотою 18,9%, є, на нашу думку, найбільш несподіваним та науково новим результатом цього дослідження: це грамнегативні палички, що широко розповсюджені у навколишньому середовищі, зокрема у воді (включаючи водопровідну), ґрунті та на різних поверхнях. Вони відомі своєю метаболічною гнучкістю та високою стійкістю до несприятливих умов. В останні десятиліття

Sphingomonas spp. все частіше визнаються як збудники внутрішньолікарняних інфекцій, пов'язаних з контамінацією медичного обладнання, розчинів для інфузій та систем водопостачання і здатні утворювати міцні, стійкі до дезінфектантів біоплівки на різноманітних матеріалах, включаючи пластик та метали.

Роль *Sphingomonas* в інфекціях ротової порожнини донедавна була абсолютно невідомою. Однак з'являються перші поодинокі повідомлення про їх виділення при дентальних абсцесах, виразках ясен та навіть ураженнях легень, що потенційно походять з одонтогенного вогнища. Виявлення *Sphingomonas* з таким показником розповсюдженості у постекстракційних ранах кардинально змінює уявлення про джерела інфекції. Це свідчить про те, що етіологія ускладнень не обмежується лише ендогенною оральною мікрофлорою. Значну роль може відігравати екзогенна контамінація: з недостатньо стерильних інструментів, води з стоматологічної установки, або ж внаслідок недотримання пацієнтом правил гігієни у післяопераційний період (наприклад, полоскання рота водопровідною водою). Присутність таких стійких екологічних мікроорганізмів, які можуть мати природну резистентність до багатьох антибіотиків, значно ускладнює емпіричну терапію та підкреслює необхідність точної мікробіологічної діагностики у випадках ускладнень запального характеру.

Присутність у вогнищах запалення представників родини *Enterobacteriaceae*, а саме *Klebsiella oxytoca* (7,8%) та *Escherichia coli* (5,6%), хоч і не є домінуючою, але також має клінічне значення. Ці мікроорганізми типові мешканці шлунково-кишкового тракту. Їхня поява в ротовій порожнині може свідчити про загальний дисбіоз організму, порушення бар'єрної функції слизових оболонок або фекально-оральну контамінацію. *K. oxytoca* та *E. coli* є класичними патогенами, здатними викликати широкий спектр інфекцій, особливо в госпітальних умовах або в пацієнтів з послабленим імунітетом. Їхня наявність у постекстракційній рані обтяжує

перебіг запального процесу та може потребувати призначення специфічної антибіотикотерапії.

Наведене вище переконливо доводить, що мікробіологія саме постекстракційних запальних ускладнень є унікальною і потребує окремого вивчення та специфічних підходів до лікування.

Кількісний аналіз мікробної колонізації постекстракційної лунки дозволив об'єктивно оцінити ефективність різних терапевтичних стратегій. Вихідний рівень мікробного навантаження в усіх трьох групах був співставним і знаходився в межах $7,7-7,9 \lg$ КУО/мг. Такий рівень колонізації є клінічно значущим і свідчить про активний інфекційний процес, що перевищує критичний поріг, за яким власні захисні механізми організму не в змозі забезпечити нормальне загоєння рани.

Пацієнти 3-ї групи слугували контролем для оцінки ефективності запропонованих інноваційних підходів. У цій групі спостерігалася дуже повільна тенденція до зниження мікробного навантаження. Статистично значуще ($p < 0,0001$) зменшення кількості мікроорганізмів, приблизно вдвічі порівняно з вихідним рівнем, було зафіксовано лише на 10-у добу лікування. Середній термін до повного очищення рани від мікроорганізмів у цій групі складає $13,6 \pm 1,89$ доби. Ці дані відображають класичний сценарій загоєння, що залежить переважно від механічної обробки рани та природних захисних сил організму і є «еталоном» для порівняння.

Включення до комплексного лікування екстракту кріоконсервованої плаценти в 1-й клінічній групі призводить до значного прискорення санації постекстракційної рани. Статистично достовірне зниження мікробного навантаження (у 1,6 раза, $p < 0,0001$) було зафіксовано вже на 7-у добу, тобто на 3 дні раніше, ніж у контрольній групі. На 10-у добу в 63,3% випадків у пацієнтів цієї групи спостерігається повна ерадикація збудників. Середній термін до повного очищення рани скорочується до $11,5 \pm 2,0$ доби, що майже на 2 доби швидше, ніж при застосуванні стандартного протоколу лікування.

Такий ефект не можна пояснити лише прямою антибактеріальною дією. Механізм впливу плацентарних препаратів на загоєння ран є багатофакторним. Сучасні дослідження показують, що плацентарні тканини – багате джерело факторів росту, які стимулюють проліферацію та міграцію клітин, необхідних для регенерації фібробластів, епітеліоцитів та ендотеліоцитів. Крім того, вони містять протизапальні цитокіни та імуномодуючі речовини, які зменшують запалення в рані, знижують набряк та покращують мікроциркуляцію, створюючи сприятливі умови для загоєння.

Однак, враховуючи встановлену біоплівкову природу постекстракційної інфекції, найбільш імовірним ключовим механізмом є антибіоплівкова активність екстракту кріоконсервованої плаценти. Нещодавні дослідження *in vitro* продемонстрували, що фактори, які вивільняються з кріоконсервованих життєздатних плацентарних тканин, здатні значно пригнічувати утворення біоплівок *S. aureus* та *P. aeruginosa*. Ймовірно, ці біологічно активні молекули втручаються в процеси міжклітинної комунікації бактерій або руйнують позаклітинний матрикс біоплівки, що «переводить» бактерії у більш вразливий стан, роблячи їх доступними для дії імунної системи та антисептиків. Таким чином, екстракт кріоконсервованої плаценти діє як біологічний «модулятор рани»: одночасно оптимізує умови для регенерації тканин пацієнта та руйнує захисні структури мікроорганізмів. Це пояснює його значно вищу ефективність порівняно зі стандартним протоколом, який впливає лише на планктонні форми бактерій.

Найшвидша та найвиразніша динаміка мікробної деконтамінації спостерігалася у 2-й клінічній групі, де застосовувалася комбінація екстракту кріоконсервованої плаценти та кверцетину. У цій групі статистично значуще зниження мікробного навантаження (у 1,2 раза, $p < 0,0001$) досягнуто вже на 5-у добу післяопераційного періоду. На 7-у добу зниження є ще більш вираженим (у 1,7 раза), а на 10-у – середній рівень колонізації є у 14 разів нижчим за вихідний, причому в переважній більшості пацієнтів (86,7%

випадків) вже спостерігається повна санація рани. Середній термін до повного очищення рани у цій групі складає $10,0 \pm 1,9$ доби, що на 3,6 доби швидше, ніж у групі контролю, та на 1,5 доби швидше, ніж при монотерапії екстрактом кріоконсервованої плаценти. Ці результати переконливо свідчать про синергічний ефект двох компонентів запропонованої схеми профілактики запальних ускладнень, який пояснюється скоординованою, двофазною стратегією їх дії. Таким чином, дія двох препаратів є поєднаною у часовому та функціональному аспектах. Кверцетин першим впливає на репаративний процес у постекстракційній рані, що дозволяє екстракту кріоконсервованої плаценти ефективніше впливати на мікробіоту та стимулювати регенерацію тканин. Це пояснює чому значущий клінічний ефект спостерігається в середньому на 2,1 доби раніше, ніж при монотерапії плацентою.

Отже, створено мікробіологічну доказову базу з обґрунтуванням високого потенціалу дії комбінації екстракту кріоконсервованої плаценти з кверцетином як нового, патогенетично обґрунтованого підходу до профілактики запальних ускладнень у хірургічній стоматології. Цей підхід є біологічним і неантибіотичним методом, який може зменшити потребу в системному застосуванні антибіотиків при локалізованих ускладненнях, сприяючи цим стримуванню селекції резистентних штамів.

Водночас дослідження висвітлює обмеженість уявлень про мікробіологію постекстракційних ускладнень та підкреслює необхідність розширеної діагностики. Ідентифікація нетипових та нововиявлених патогенів, таких як *Kocuria spp.* та *Sphingomonas spp.*, пояснює чому стандартна емпірична антибіотикотерапія, спрямована на типову оральну флору, може бути неефективною. Зазначений факт вказує на доцільність проведення мікробіологічного дослідження з ідентифікацією збудника та визначенням його чутливості у випадках затяжного або атипового перебігу запального процесу.

Отримані дані змінюють напрям лікування зі знищення патогенних мікроорганізмів на боротьбу з біоплівками, що відкриває нові перспективи для розробки та застосування препаратів, які не «вбивають» мікроорганізми, а руйнують біоплівкову матрицю або порушують міжклітинну комунікацію бактерій та роблять їх вразливими до імунної системи. На нашу думку, застосування плацентарних препаратів – це один із перших кроків у цьому напрямі клінічної стоматології.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено наукове обґрунтування і практичне вирішення актуальної задачі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, а саме покращення профілактики запальних ускладнень та стимуляція остеогенезу щелепних кісток шляхом місцевого введення кріоконсервованої плаценти як у мототерапії, так і у комбінації з кверцетином.

1. Аналіз літератури, результатів ретро- та проспективних досліджень довів, що післяопераційні ускладнення запального характеру становлять серйозну проблему в хірургічній стоматології, особливо коли зуб видаляється на тлі вже наявного інфекційно-запального процесу (періодонтиту, періоститу, кістогранульоми). Причинами цього є поєднання факторів: бактеріальної контамінації рани та фібриноліз згустку, технічна складність операції й травматичне пошкодження тканин, а також індивідуальні особливості загоєння у пацієнта. Встановлено, що загальна поширеність виникнення альвеоліту після операції видалення зуба становить в середньому 3,5-5,0%, після атипового видалення нижніх третіх молярів 25,0-30,0%, на тлі попереднього запалення за даними ретроспективного аналізу 12,1-14,5%, а проспективного – 13,7-15,1%. Доведено необхідність застосування комплексного підходу до профілактики ускладнень: покращення передопераційної діагностики (виявлення факторів ризику – від інфекції до анатомічних особливостей), атравматичне проведення екстракції, антибактеріальна терапія, пошук у складі консервативного лікування нових препаратів, які мають протизапальні, антиоксидантні та антигіпоксанти властивості. Такий підхід дозволяє знизити чисельність запальних ускладнень до мінімально можливого рівня, забезпечуючи безпечне загоєння постекстракційної рани.

2. Проведене клініко-статистичне дослідження динаміки загоєння постекстракційної рани засвідчило, що включення до стандартного

протоколу надання хірургічної стоматологічної допомоги комбінації екстракту кріоконсервованої плаценти з кверцетином достовірно прискорює перебіг репаративних процесів, зменшуючи інтенсивність запальної реакції та запобігаючи розвитку післяопераційних ускладнень. У порівняльному аспекті встановлено, що в 2-й клінічній групі на 7-10-у добу післяопераційного періоду спостерігається статистично значуще зниження показника гіперемії слизової оболонки до $0,50 \pm 0,12$ бала, набряку м'яких тканин до $0,17 \pm 0,07$ бала, а показник щільності тканин зменшується до $0,23 \pm 0,07$ бала ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою). Паралельно в цій групі відзначено достовірне покращення стану післяопераційної рани (показник П4), прискорення епітелізації (показник П5), зменшення проявів контрактури жувальних м'язів (показник П6) та больового синдрому (показник П7): усі показники в 2-й клінічній групі на 10-у добу наближаються до фізіологічної норми ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз встановив позитивну залежність між застосуванням доповненого протоколу та швидкістю репаративних процесів ($p < 0,05$), що свідчить про виражений комплексний позитивний ефект, а саме: прискорення епітелізації постекстракційної рани, зменшення больового та запального компонентів, профілактику ускладнень та поліпшення функціонального стану тканин у ранньому післяопераційному періоді – це дозволяє рекомендувати його для впровадження у практику хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії.

3. Результати біохімічного дослідження свідчать, що репаративний остеогенез після формування післяопераційного дефекту нижньої щелепи проходить у двофазному режимі: з раннім домінуванням резорбції (10–20-а доба) та подальшим наростанням остеогенезу (90–180-а доба). Рівень остеокальцину в сироватці крові на 10-у добу знижується на 32,7–40,4% ($p < 0,05$), а надалі підвищується на 90-у добу на 24,6–33,7% ($p < 0,05$), що є доказовою базою відновлення процесу утворення кісткової тканини. Встановлено, в 2-й клінічній групі рівень остеокальцину достовірно вищий за

групу контролю в середньому на 19,1% ($p<0,05$). Концентрація ММП-8 у сироватці має протилежну динаміку: показник достовірно зростає в середньому на 21,5-47,3% ($p<0,05$) на 20-у добу та знижується на 90-у добу на 24,2-27,8 % ($p<0,05$), при цьому в 2-й клінічній групі показник нижчий за групу контролю в середньому на 20,7% ($p<0,05$). У ротовій рідині зміни проявлялися раніше та виразніше: остеокальцин зменшується на 16,5–29,8% ($p<0,05$) на 10-у добу і підвищується на 90-у добу на 17,9–25,3% ($p<0,05$); показник ММП-8 зростає в середньому на 78,6-101,2% на 10-у добу та знижується до 90-ї доби майже на 40% ($p<0,05$).

4. Показники мінерального обміну в сироватці змінюються незначно ($p>0,05$), тоді як у ротовій рідині іонізований кальцій тимчасово зростає на 9,6–33,3% ($p<0,05$) на 20-у добу та нормалізується до 180-ї доби. Рівень гідроксипроліну в добовій сечі, що відображає колагеноліз, достовірно підвищується на 10-у добу в середньому на 35,5–57,8% ($p<0,05$) з подальшим зниженням до вихідних значень на 90-у добу. Таким чином, комбіноване застосування кріоконсервованої плаценти з кверцетином сприяє зменшенню активності резорбції, прискорює відновлення маркерів остеогенезу та оптимізує біохімічний баланс репаративного процесу – це підтверджено достовірними змінами у більшості показників порівняно з групою контролю.

5. Мікробіологічне дослідження виявило, що у вогнищі запалення після видалення зуба домінують грампозитивні бактерії (64,4%), серед яких *Staphylococcus aureus* становить 24,4%, *S. hominis* – 13,3%, *S. epidermidis* – 6,7%, а *Kocuria* spp. – 11,1%; грамнегативні ізоляти – 35,6%, переважно *Sphingomonas* spp. (18,9%) та *Klebsiella oxytoca* (7,8%). Початкове мікробне навантаження в усіх групах подібне (7,71-7,98 lg КУО/мг). Доведено, що в 1-й клінічній групі зниження кількості мікроорганізмів зафіксовано достовірним на 7-у добу в середньому в 1,6 раза менше відповідно до 1-ї доби післяопераційного періоду ($p<0,0001$), а на 10-у добу відзначено повну ерадикацію у 63,3% випадків із зменшенням середнього рівня у 4,7 раза ($p<0,0001$). При комбінованому застосуванні кріоконсервованої плаценти з

кверцетином у пацієнтів 2-ї досліджуваної групи достовірне зниження колонізації спостерігається вже на 5-у добу (в середньому у 1,2 рази, $p < 0,0001$) та більш виражене на 7-у добу (у 1,7 рази, $p < 0,0001$); на 10-у добу показник складає $0,57 \lg \text{ КУО/мг}$, що у 14 разів нижче вихідного рівня ($p < 0,0001$) з повною санацією на 10-у добу. У пацієнтів 3-ї групи значуще зниження приблизно в 1,9 рази зафіксоване лише на 10-у добу післяопераційного періоду ($4,04 \pm 2,3 \lg \text{ КУО/мг}$, $p < 0,0001$), а повна санація відбувається поступово, досягаючи 100% на 15-у добу. Таким чином, застосування кріоконсервованої плаценти, особливо в комбінації з кверцетином, достовірно прискорює зниження мікробного навантаження ($p < 0,0001$), підвищує частоту повної ерадикації та скорочує середній термін санації постекстракційної рани в середньому на 3,75 доби порівняно з використанням стандартного протоколу надання хірургічної стоматологічної допомоги.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано визначати показники остеокальцину та концентрації ММП-8 у ротовій рідині та сироватці крові пацієнта як маркери ремоделювання кісткової тканини та розпаду позаклітинного матриксу, що є ключовим для фаз запалення та проліферації.

2. Рекомендовано визначати динаміку показників мінерального обміну як прогностичних маркерів оптимізації біохімічного балансу репаративного процесу в кістковій тканині.

3. Для оптимізації репаративних процесів у зоні постекстракційної рани доцільно включати до стандартного протоколу надання хірургічної стоматологічної допомоги доповнення у виді локального застосування екстракту кріоконсервованої плаценти у поєднанні з кверцетином.

4. Місцеве введення екстракту кріоконсервованої плаценти рекомендується проводити з використанням колагенової губки / колагенового конусу, попередньо просоченим зазначеним препаратом, який уводиться в постекстракційну рану після ревізії лунки з накладанням швів, що направляють.

5. «Кверцетин» рекомендується призначати місцево і перорально. При місцевому введенні 2 грами гранул препарату розчиняються в 5 мл води для ін'єкцій нагрітої до температури 45-50°C до утворення гелю і разом з екстрактом кріоконсервованої плаценти вводяться в постекстракційну рану за допомогою просоченого цим розчином колагенового конусу. З 1-ї по 5-у добу після екстракції зуба проводити аплікацію 1 раз на добу гелем, який попередньо наносити на стерильну серветку. Пероральне уведення: по 1 граму гранул препарату 2 рази на добу впродовж 14 діб, попередньо розчинивши у 10 мл теплої води і настоявши до утворення гелю.

6. Для об'єктивного контролю ефективності загоєння рекомендується використовувати клінічну шкалу оцінки загоєння постекстракційної рани за

показниками П1–П7. Моніторинг динаміки показників дозволяє своєчасно виявити відхилення від нормального перебігу репарації та скоригувати лікування.

7. Післяопераційне спостереження пацієнта рекомендується проводити щонайменше протягом 10 діб із щоденною оцінкою стану слизової оболонки, ступеня епітелізації, болю (больових відчуттів). Оптимальним, на нашу думку, є трьохетапний контроль: на 3-ю, 7-у та 10-у добу післяопераційного періоду.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Герасименко С.Б., Семенова А.К., Єрошенко Г.А., Гасюк Н.В. Сучасні погляди на проблематику передчасної втрати зубів. Вісник проблем біології і медицини. 2016;Вип. 2, Том 1 (128):174-178.
2. World Health Organization. Stress and its impact on oral health. WHO Oral Health Report. Geneva: WHO; 2019. p. 23-30.
3. Гроховська О.А. Вплив стресу на стоматологічне здоров'я людини. Медична психологія. 2020;3:45-52.
4. Broers D., Dubois L., de Lange J., Su N., de Jongh A. Reasons for Tooth Removal in Adults: A Systematic Review. Int Dent J. 2022 Feb;72(1):52-57. doi: 10.1016/j.identj.2021.01.011.
5. Pippi R., Giuliani U. Suppurative infections after lower third molar surgery: a systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2025 Sep 1;30(5):e721-e729. doi: 10.4317/medoral.27213.
6. Ishimaru M., Ono S., Iwagami M., Miyamoto Y., Mikami R., Aida J. Risk of Surgical Site Infections after Tooth Extraction in CKD: A Retrospective Real-World Study in Japan. Clin J Am Soc Nephrol. 2025 Apr 1;20(4):582-584. doi: 10.2215/CJN.00000000599.
7. Yamada S.I., Hasegawa T., Yoshimura N., Nakoyama Y., Nitta T., Hirahara N., et al. Prevalence of and risk factors for postoperative complications after lower third molar extraction: A multicenter prospective observational study in Japan. Medicine (Baltimore). 2022 Aug 12;101(32):e29989. doi: 10.1097/MD.00000000000029989.
8. Локес К.П., Копчак А.В., Кузняк Н.Б., Гаврильєв В.М., Бойко І.В., Буханченко О.П. та ін. Аналіз локальних ускладнень запального характеру

- операції видалення зуба. Вісник проблем біології і медицини. 2025;Вип 1 (176):513-518.
9. Резвіна К.Ю., Панькевич А.І., Новіков В.М., Колісник І.А., Гоголь А.М., Бородуля І.В. та ін. Показання до видалення ретенуваних третіх молярів на нижній щелепі як можливі предиктори розвитку альвеолярного остеїту. Український стоматологічний альманах. 2025;1:27-33.
 10. Стебловський Д.В., Бондаренко В.В., Личман В.О., Торопов О.А., Свирида О.С. Діагностика та лікування остеомієліту щелепи (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2024;Вип. 4(175):123-131.
 11. Стебловський Д.В., Гаврильєв В.М., Яценко П.І., Торопов О.А., Личман В.О. Післяопераційна профілактика запальних ускладнень після заміщення кісткових дефектів нижньої щелепи. Вісник проблем біології і медицини. 2025;Вип. 2(177):511-518.
 12. Ткаченко П.І., Білоконь С.О., Лохматова Н.М., Доленко О.Б., Попело Ю.В., Коротич Н.М., та ін. Вплив комплексного лікування на репаративну регенерацію рани і дефекту кістки у дітей при одонтогенних флегмонах. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;Том 24, Вип. 1 (85):55-61.
 13. Vasilyeva A.V., Kuznetsova V.S., Bukharov T.B., Grigoriev T.E., Zagorskina Yu.D, Korolenkova M.V., et al. Development prospects of curable osteoplastic materials in dentistry and maxillofacial surgery. Heliyon. 2020; Volume 6, Issue 8, e04686:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04686>.
 14. Стебловський Д.В., Личман В.О., Торопов О.А., Попович І.Ю., Тернопольська С.І. Остеопластичні матеріали для заміщення дефектів і деформацій нижньої щелепи – систематичний огляд літератури. Вісник проблем біології і медицини. 2025;Вип 2 (177):102-111.

15. Бамбуляк А.В., Кузняк Н.Б., Лопушняк Л.Я., Дмитренко Р.Р., Бойчук О.М. Використання остеопластичних матеріалів для заповнення кісткових дефектів щелеп після проведеного хірургічного лікування пацієнтів груп дослідження. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;Том 21, Вип. 4 (76):98-107.
16. Ferraz M.P. Bone Grafts in Dental Medicine: An Overview of Autografts, Allografts and Synthetic Materials. *Materials* (Basel). 2023 May 31;16(11):4117. doi: 10.3390/ma16114117.
17. Łuczak J.W., Palusińska M., Matak D., Pietrzak D., Nakielski P., Lewicki S., et al. The Future of Bone Repair: Emerging Technologies and Biomaterials in Bone Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2024 Nov 27;25(23):12766. doi: 10.3390/ijms252312766.
18. Boiko A.A., Malanchuk V.A., Myroshnychenko M.S. Reparative osteogenesis in mandible in cases of filling a bone defect with hydroxyapatite containing osteotropic material and injecting the surrounding soft tissues with thymalin: experimental and morphological study. *Wiad Lek*. 2024;77(1):68-76. doi: 10.36740/WLek202401110.
19. Tomas M., Čandrlić M., Juzbašić M., Ivanišević Z., Matijević N., Včev A., et al. Synthetic Injectable Biomaterials for Alveolar Bone Regeneration in Animal and Human Studies. *Materials* (Basel). 2021 May 26;14(11):2858. doi: 10.3390/ma14112858.
20. Cheah C.W., Al-Namnam N.M., Lau M.N., Lim G.S., Raman R., Fairbairn P., et al. Synthetic Material for Bone, Periodontal, and Dental Tissue Regeneration: Where Are We Now, and Where Are We Heading Next? *Materials* (Basel). 2021 Oct 15;14(20):6123. doi: 10.3390/ma14206123.
21. Buchbender M., Bauerschmitz C., Pirkl S., Kesting M.R., Schmitt C.M. A Retrospective Data Analysis for the Risk Evaluation of the Development of

- Drug-Associated Jaw Necrosis through Dentoalveolar Interventions. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 4;19(7):4339. doi: 10.3390/ijerph19074339.
22. Cui Z., Wang P., Gao W. Microbial dysbiosis in periodontitis and peri-implantitis: pathogenesis, immune responses, and therapeutic. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025 Feb 11;15:1517154. doi: 10.3389/fcimb.2025.1517154.
 23. Li H., Zhang X., Ameer K.A., Zhang X., Du W., Mei S., Li X. Clinical observation of concentrated growth factor (CGF) combined with iliac cancellous bone and composite bone material graft on postoperative osteogenesis and inflammation in the repair of extensive mandibular defects. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2023 Dec;124(6):101472. doi: 10.1016/j.jormas.2023.101472.
 24. Marian D., Toro G., D'Amico G., Trotta M.C., D'Amico M., Petre A., et al. Challenges and Innovations in Alveolar Bone Regeneration: A Narrative Review on Materials, Techniques, Clinical Outcomes, and Future Directions. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Dec 27;61(1):20. doi: 10.3390/medicina61010020.
 25. Plotino G., Abella Sans F., Duggal M.S., Grande N.M., Krastl G., Nagendrababu V, et al. Present status and future directions: Surgical extrusion, intentional replantation and tooth autotransplantation. *Int Endod J*. 2022 May;55 Suppl 3:827-842. doi: 10.1111/iej.13723.
 26. Liao F., Wang H., Zhao J., Zhang B., Zhong H. Effectiveness evaluation of autotransplanted teeth after performing extraoral endodontic surgery instead of conventional root canal therapy. *BMC Oral Health*. 2023 Dec 14;23(1):1005. doi: 10.1186/s12903-023-03733-1.
 27. Malik S., Waheed Y. Emerging Applications of Nanotechnology in Dentistry. *Dent J (Basel)*. 2023 Nov 15;11(11):266. doi: 10.3390/dj11110266.
 28. Аветіков Д.С., Хатту В.В., Іваницький І.О., Іваницька О.С., Буханченко О.П. Можливості використання кріоекстракту плаценти для

- оптимізації репаративної регенерації кісткової тканини після операції видалення зуба. Вісник проблем біології і медицини. 2023; Вип. 2 (169), (додаток):20.
29. Хатту В., Аветіков Д., Буханченко О., Бойко І., Яценко П. Мінеральний компонент ротової рідини як показник репаративного остеогенезу після операції видалення зуба. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024 Груд;Том 24, Вип. 4(4):185-188. doi:10.31718/2077-1096.24.4.185.
 30. Khattou V., Lokes K., Havryliev V., Yatsenko P., Boyko I., Tsybulniak A., Avetikov D. Dynamics of clinical indicators of post-extraction wound healing under the conditions of local use of cryopreserved placenta. Ukrainian Dental Almanac. 2025 June;2:32-35. doi:10.31718/2409-0255.2.2025.06.
 31. Хатту В., Аветіков Д., Буханченко О., Бойко І., Яценко П. Мінеральний компонент ротової рідини як показник репаративного остеогенезу після операції видалення зуба. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024 Груд;Том 24, Вип. 4(4):185-188. doi:10.31718/2077-1096.24.4.185.
 32. Khattou V., Boyko I., Gavriliev V., Bukhanchenko O., Lokes K. Інтенсивність катаболізму колагену за умов формування післяопераційного дефекту кісткової тканини нижньої щелепи. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії; 2023 Груд;Том. 23, Вип. 4(84):203-206. doi:10.31718/2077-1096.23.4.203.
 33. Celsus A.C. 1814. Aulus Cornelius Celsus of medicine. In Eight books. Translated with notes critical and explanatory. Book vii. Edinburgh: Dickinson and Company. p. 338.
 34. Howe G.L. The extraction of teeth. 2nd ed. Bristol: J Wright; 1974.

35. Robinson P.D., author; Howe GL (Geoffrey Leslie) Extraction of teeth. Tooth extraction : a practical guide. Oxford; Boston: Wright; 2000.
36. Cicciù M., Bramanti E., Signorino F., Cicciù A., Sortino F. Experimental study on strength evaluation applied for teeth extraction: an in vivo study. *Open Dent J.* 2013;7:20-26. doi: 10.2174/1874210601307010020.
37. Dietrich T., Schmid I., Locher M., Addison O. Extraction force and its determinants for minimally invasive vertical tooth extraction. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2020 May;105:103711. doi: 10.1016/j.jmbbm.2020.103711.
38. Hollins C., author. Basic guide to dental procedures. Third edition. United States, Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2024.
39. Jain A. Principles and Techniques of Exodontia. In: Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician. Bonanthaya K, editor. 2021;259-297. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1346-6_13.
40. Broers D., Dubois L., de Lange J., Su N., de Jongh A. Reasons for Tooth Removal in Adults: A Systematic Review. *Int Dent J.* 2022 Feb;72(1):52-57. doi: 10.1016/j.identj.2021.01.011.
41. Rieger S., Walker H., Mittelhamm F., Frisch E., Peikert S.A., Kruse A.B., et al. Tooth loss during long-term periodontal therapy in specialized practices - a retrospective cohort study from a periodontal practice-based research network (Perio-PBRN). *Clin Oral Investig.* 2024 Oct 23;28(11):607. doi: 10.1007/s00784-024-05993-9.
42. Suzuki S., Sugihara N., Kamijo H., Morita M., Kawato T., Tsuneishi M., et al. Reasons for Tooth Extractions in Japan: The Second Nationwide Survey. *Int Dent J.* 2022 Jun;72(3):366-372. doi: 10.1016/j.identj.2021.05.008.
43. Peñarrocha-Diago M., Camps-Font O., Sánchez-Torres A., Figueiredo R., Sánchez-Garcés M.A., Gay-Escoda C. Indications of the extraction of symptomatic impacted third molars. A systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2021 Mar 1;13(3):e278-e286. doi: 10.4317/jced.56887.

44. Bilodeau E.A., Collins B.M. Odontogenic Cysts and Neoplasms. *Surg Pathol Clin.* 2017 Mar;10(1):177-222. doi: 10.1016/j.path.2016.10.006.
45. Jimson S., Jimson S., Sankari S.L., Bhanumurthy L., Julius A. Radicular Cyst of Jaw: A Review. *Indian Journal of Public Health Research & Development.* 2019;10(11):3229-3231. <https://doi.org/10.5958/0976-5506.2019.04416.4>.
46. Alijani S., Ghamari A., Saleh A.K., Salehzadeh M. Immediate autotransplantation of a mandibular premolar with complete roots to a fractured tooth site, using platelet-rich fibrin in an orthodontic patient, report of a case. *Dent Res J (Isfahan).* 2023 Mar 28;20:34.
47. Budihardja A.S., Lutfianto B. Delayed minimally invasive treatment of an infected mandibular angle fracture after wisdom tooth removal: A case report with 2 years follow up. *Int J Surg Case Rep.* 2025 Apr;129:111136. doi: 10.1016/j.ijscr.2025.111136.
48. Sharif R.A., Chaturvedi S., Suleman G., Elmahdi A.E., Elagib M. Analysis of Tooth Extraction Causes and Patterns. *Open Access Maced J Med Sci.* 2020;8(D):36-41. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.3784>
49. Kirkevang L.L., Ørstavik D., Bahrami G., Wenzel A., Vaeth M. Prediction of periapical status and tooth extraction. *Int Endod J.* 2017 Jan;50(1):5-14. doi: 10.1111/iej.12581.
50. Rodrigues L.G., Miranda de Torres É., Franco A., Silva R.F. Extractions in Patients with Periodontal Diseases and Clinical Decision-Making Process. *Acta Stomatol Croat.* 2019;53(2):141-149. <https://doi.org/10.15644/asc53/2/6>.
51. Ng Y.L., Gulabivala K. Factors that influence the outcomes of surgical endodontic treatment. *Int Endod J.* 2023 Mar;56 Suppl 2:116-139. doi: 10.1111/iej.13896.
52. Vehkalahti M.M., Swanljung O. Accidental perforations during root canal treatment: an 8-year nationwide perspective on healthcare malpractice claims.

- Clinical Oral Investigations. 2020;4:3683-3690. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03246-z>;
53. Dąbrowski W., Puchalska W., Ziemlewski A., Ordyniec-Kwaśnica I. Guided Endodontics as a Personalized Tool for Complicated Clinical Cases. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 12;19(16):9958. doi: 10.3390/ijerph19169958.
 54. Patel S., Teng P.H., Liao W.C., Davis M.C., Fidler A., Haupt F., et al. Position statement on longitudinal cracks and fractures of teeth. *Int Endod J*. 2025 Mar;58(3):379-390. doi: 10.1111/iej.14186.
 55. Ferracane J.L., Hilton T.J., Funkhouser E.; National Dental Practice–Based Research Network Collaborative Group. Lessons learned from the Cracked Tooth Registry: A 3-year clinical study in the Nation's Network. *J Am Dent Assoc*. 2023 Mar;154(3):235-244. doi: 10.1016/j.adaj.2022.11.020.
 56. Kindaro V., Molland H., Shirbegi S., Renner P., Krishnan U. Diagnostic Accuracy of Methods Used to Detect Cracked Teeth. *Clin Exp Dent Res*. 2025 Jun;11(3):e70138. doi: 10.1002/cre2.70138.
 57. Bercy P., Blase D. Décisions d'extraction pour raisons parodontales [Decision to extract for periodontal reasons]. *Rev Belge Med Dent* (1984). 1995;50(2):17-28. French. PMID: 7480928.
 58. Celeste R.K., Darin-Mattsson A., Lennartsson C., Listl S., Peres M.A., Fritzell J. Social Mobility and Tooth Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res*. 2022 Feb;101(2):143-150. doi: 10.1177/00220345211029277.
 59. Peditto M., Rupe C., Gambino G., Di Martino M., Barbato L., Cairo F., et al. Influence of mobility on the long-term risk of tooth extraction/loss in periodontitis patients. A systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res*. 2024 Dec;59(6):1047-1061. doi: 10.1111/jre.13286.

60. Мельник В.С., Зомбор К.В., Горзов Л.Ф. Ортодонтія: Навчальний посібник. Ужгород; 2020. 112 с.
61. Najam Z., Khan R., Tariq A., Ahmed U., Aslam A. Tooth extraction; frequency in orthodontic treatment. Professional Med J. 2018;25(3):424-427. <https://doi.org/10.29309/TPMJ/18.4311>.
62. Dryla A., Szymoniuk M., Rogatko K., Pieciewicz-Szczęsna H. Alveolar osteitis: the current state of knowledge. J Education, Health and Sport. 2022;12(8):204-216. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.020/>
63. Goswami A., Ghorui T., Bandyopadhyay R., Sarkar A., Ray A. A General Overview of Post Extraction Complications-Prevention, Management and Importance of Post Extraction Advices. Fortune Journal of Health Sciences 2020;3(3):135-147. <https://dx.doi.org/10.26502/fjhs014/>
64. Madhulaxmi M., SohaibShahzan. Post Extraction Complications – An Institution Based Retrospective Study. Int J Dentistry Oral Sci. 2021;08(03):1911-1914. <https://dx.doi.org/10.19070/2377-8075-21000379/>
65. Ishihata K., Kakihana Y., Yoshimura T., Murakami J., Toyodome S., Hijioka H., et al. Assessment of postoperative complications using E-PASS and APACHE II in patients undergoing oral and maxillofacial surgery. Patient Saf Surg. 2018 Apr 5;12:3. doi: 10.1186/s13037-018-0152-6.
66. Kiencało A., Jamka-Kasprzyk M., Panaś M., Wyszynska-Pawełec G. Analysis of complications after the removal of 339 third molars. Dent Med Probl. 2021 Jan-Mar;58(1):75-80. doi: 10.17219/dmp/127028.
67. Vettori E., Costantinides F., Nicolin V., Rizzo R., Perinetti G., Maglione M., et al. Factors Influencing the Onset of Intra- and Post-Operative Complications Following Tooth Exodontia: Retrospective Survey on 1701 Patients. Antibiotics. 2019;8:264. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8040264/>
68. Гутор Н.С. Прогностична оцінка загальноклінічних даних у хворих на альвеоліт щелеп. Вісник стоматології, 2013;2:39-42.

69. Herrera-Barraza V., Arroyo-Larrondo S., Fernández-Córdova M., Catricura-Cerna D., Garrido-Urrutia C., Ferrer-Valdivia N. Complications post simple exodontia: A systematic review. *Dent Med Probl.* 2022 Oct-Dec;59(4):593-601. doi: 10.17219/dmp/144596.
70. Bataineh A., Alkadi S.T. Incidence and risk factors affecting fibrinolytic alveolitis after permanent tooth extractions. *Clin Oral Investig.* 2025 Apr 15;29(5):250. doi: 10.1007/s00784-025-06333-1.
71. Alsaleh M.K., Alajlan S.S., Alateeq N.F., Alamer N.S., Alshammary F., Alhobeira H.A., et al. Alveolar Osteitis: Patient's Compliance with Post-extraction Instructions Following Permanent Teeth Extraction. *J Contemp Dent Pract.* 2018 Dec 1;19(12):1517-1524.
72. Rakhshan V. Common risk factors of dry socket (alveolitis osteitis) following dental extraction: A brief narrative review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2018 Nov;119(5):407-411. doi: 10.1016/j.jormas.2018.04.011.
73. Yerragudi N., Chawla J.G., Kalidoss V.K., Polineni S., Jayam C., Kumar C. The Optimal Hemostasis Duration After Tooth Extraction: A Randomized Controlled Trial. *Cureus.* 2023 Jan 3;15(1):e33331. doi: 10.7759/cureus.33331.
74. Cheung L.K., Chow L.K., Tsang M.H., Tung L.K. An evaluation of complications following dental extractions using either sterile or clean gloves. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001 Dec;30(6):550-4. doi: 10.1054/ijom.2000.0128.
75. Jain A. Principles and Techniques of Exodontia. In Bonanthaya K. et al, eds. *Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician*, 2021;259-297. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1346-6_1
76. Galloway S.S., Earley E.T. Minimizing Equine Tooth Extraction Complications. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2020 Dec;36(3):641-658. doi: 10.1016/j.cveq.2020.08.004.

77. Çebi A.T. Evaluation of the effects of intra-alveolar irrigation with clindamycin, rifampicin and sterile saline in alveolar osteitis treatment. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2020 Dec;121(6):680-683. doi: 10.1016/j.jormas.2020.01.004.
78. Garola F., Gilligan G., Panico R., Leonardi N., Piemonte E. Clinical management of alveolar osteitis. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021 Nov 1;26(6):e691-e702. doi: 10.4317/medoral.24256..
79. Nieścior H., Bator D., Wójcik M., Szarpak J., Dąbrowska J., Sereda D. Dry socket – c linical procedures review. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020;10(9): 235-240. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.09.025>;
80. Daly B.J., Sharif M.O., Jones K., Worthington H.V., Beattie A. Local interventions for the management of alveolar osteitis (dry socket). *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Sep 26;9(9):CD006968. doi: 10.1002/14651858.CD006968.pub3.
81. Al-Shamiri H.M., Al-Maweri S.A., AlAhmary A.W., Aljunayh M.S., Aldosari A.O., Alqahtani N.M., et al. Efficacy of laser therapy for alveolar osteitis: A systematic review of the available evidence. *J Evid Based Dent Pract.* 2022 Jun;22(2):101711. doi: 10.1016/j.jebdp.2022.101711.
82. Anand K.P., Patro S., Mohapatra A., Mishra S. The Efficacy of Tranexamic Acid in the Reduction of Incidence of Dry Socket: An Institutional Double Blind Study. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(9):25-8. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11267.6464>.
83. Suri N., Dutta A., Siddiqui N., Kaur K., Jangra D. A literature review on dry socket. *IP Int J Maxillofac Imaging* 2020;6(4):97-100. <https://doi.org/10.18231/j.ijmi.2020.024>
84. Brekke J.H., Olson R.A., Scully J.R., Osbon D.B. Influence of polylactic acid mesh on the incidence of localized osteitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983 Sep;56(3):240-5. doi: 10.1016/0030-4220(83)90003-8.

85. Rohe C., Schlam M. Alveolar Osteitis. 2023 May 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 35881742.
86. Kolokythas A., Olech E., Miloro M. Alveolar osteitis: a comprehensive review of concepts and controversies. *Int J Dent.* 2010;2010:249073. doi: 10.1155/2010/249073.
87. McBee W.L., Koerner K.R. Review of hemostatic agents used in dentistry. *Dent Today.* 2005 Mar;24(3):62-5; quiz 65, 61.
88. Saghiri M.A., Asatourian A., Sheibani N. Angiogenesis and the prevention of alveolar osteitis: a review study. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2018 Jun;44(3):93-102. doi: 10.5125/jkaoms.2018.44.3.93.
89. Karimi K., Rockwell H. The Benefits of Platelet-Rich Fibrin. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2019 Aug;27(3):331-340. doi: 10.1016/j.fsc.2019.03.005.
90. Dutta S.R., Passi D., Singh P., Sharma S., Singh M., Srivastava D. A randomized comparative prospective study of platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and hydroxyapatite as a graft material for mandibular third molar extraction socket healing. *Natl J Maxillofac Surg.* 2016 Jan-Jun;7(1):45-51. doi: 10.4103/0975-5950.196124.
91. Zhao Y., Dong C., Fan L., Lei T., Ge X., Yu Z., Hu S. Focuses and Trends of Research on Platelet-Rich Fibrin: A Bibliometric and Visual Analysis. *Indian J Plast Surg.* 2024 Sep 11;57(5):356-363. doi: 10.1055/s-0044-1779478.
92. Keshini M.P., Shetty S.K., Sundar S., Chandan S.N., Manjula S. Assessment of Healing Using Alvogyl and Platelet Rich Fibrin in Patients with Dry Socket - An Evaluative Study. *Ann Maxillofac Surg.* 2020;10(2):320-324. https://doi.org/10.4103/ams.ams_259_19.
93. Bloomer C.R. Alveolar osteitis prevention by immediate placement of medicated packing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90(3):282-4. <http://doi.org/10.1067/moe.2000.108919>

94. Soni N., Singh V., Mohammad S., Singh R.K., Pal U.S., Singh R., Aggrwal J., Pal M. Effects of honey in the management of alveolar osteitis: A study. *Natl J Maxillofac Surg.* 2016;7(2):136-147. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.201354>;
95. de la Puente Dongo J.L., Grillo R., Bueno B.U., Teixeira R.G. Effectiveness of Honey in the Treatment and Prevention of Alveolar Osteitis: Systematic Review and Meta-analysis. *J Maxillofac Oral Surg.* 2022 Sep;21(3):1007-1014. doi: 10.1007/s12663-021-01611-3.
96. Famili K., Gholami M., Shahri A. Novel topical dressing for dry socket and comparison of its efficacy with that of Alvogyl®: A randomized controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2025 Jan 1;30(1):e41-e48. doi: 10.4317/medoral.26820.
97. Ansari M. Bone tissue regeneration: biology, strategies and interface studies. *Prog Biomater.* 2019;8(4):223-237. <https://doi.org/10.1007/s40204-019-00125-z>.
98. Azher S., Patel A. Antibiotics in Dentoalveolar Surgery, a Closer Look at Infection, Alveolar Osteitis and Adverse Drug Reaction. *J Oral Maxillofacial Surg: Off J Am Assoc Oral Maxillofacial Surg.* 2021;S0278-2391(21):00405-00415. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2021.04.019>;
99. Lodi G., Azzi L., Varoni E.M., Pentenero M., Del Fabbro M., Carrassi A., Sardella A., Manfredi M. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD003811.
100. Camps-Font O., Sábado-Bundó H., Toledano-Serrabona J., Valmaseda-de-la-Rosa N., Figueiredo R., Valmaseda-Castellón E. Antibiotic prophylaxis in the prevention of dry socket and surgical site infection after lower third molar extraction: a network meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2024 Jan;53(1):57-67. doi: 10.1016/j.ijom.2023.08.001.

101. Øyri H., Jonsdottir O., Jensen J.L., Bjørnland T. The use of a tetracycline drain reduces alveolar osteitis: a randomized prospective trial of third molar surgery under local anesthetics and without the use of systemic antibiotics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;128(3):205-212. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.12.004>;
102. Arteagoitia M.I., Sánchez F.R., Figueras A., Arroyo-Lamas N. Is clindamycin effective in preventing infectious complications after oral surgery? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Oral Investig.* 2022;26(6):4467-4478. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04411-2>;
103. Marcussen K.B., Laulund A.S., Jørgensen H.L., Pinholt E.M. A Systematic Review on Effect of Single-Dose Preoperative Antibiotics at Surgical Osteotomy Extraction of Lower Third Molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(4):693-703. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.11.017>;
104. Arteagoitia M.I., Barbier L., Santamaría J., Santamaría G., Ramos E. Efficacy of amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid in the prevention of infection and dry socket after third molar extraction. A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(4):494-504. <https://doi.org/10.4317/medoral.21139>.
105. Ngeow W.C., Lim D. Do Corticosteroids Still Have a Role in the Management of Third Molar Surgery? *Adv Ther.* 2016 Jul;33(7):1105-39. doi: 10.1007/s12325-016-0357-y.
106. Sugraran C., Sirintawat N., Kiattavornchareon S., Khoo L.K., Kc K., Wongsirichat N. Do corticosteroids reduce postoperative pain following third molar intervention? *J Dent Anesth Pain Med.* 2020 Oct;20(5):281-291. doi: 10.17245/jdapm.2020.20.5.281.
107. Gupta A., Mohanty S., Sharma P., Chaudhary Z., Verma A., Hemavathy S. IS Intra-masseteric Dexamethasone Better than Intra-deltoid Injection in Reducing Post-operative Sequelae Following Impacted Third Molar Surgery?:

- A Randomized Clinical Study. *J Maxillofac Oral Surg.* 2024 Oct;23(5):1226-1233. doi: 10.1007/s12663-024-02308-z.
108. Brookes Z., Bescos R., Belfield L.A., Ali K., Roberts A. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *J Dent.* 2020;103:103497. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103497>.
 109. Mamoun J. Dry Socket Etiology, Diagnosis, and Clinical Treatment Techniques. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2018;44(2):52-58. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2018.44.2.52>.
 110. Solderer A., Kaufmann M., Hofer D., Wiedemeier D., Attin T., Schmidlin P.R. Efficacy of chlorhexidine rinses after periodontal or implant surgery: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2019;23(1):21-32. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2761-y>.
 111. Ghosh A., Aggarwal V.R., Moore R. Aetiology, Prevention and Management of Alveolar Osteitis-A Scoping Review. *J Oral Rehabil.* 2022 Jan;49(1):103-113. doi: 10.1111/joor.13268.
 112. Daly B.J., Sharif M.O., Jones K., Worthington H.V., Beattie A. Local interventions for the management of alveolar osteitis (dry socket). *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Sep 26;9(9):CD006968. doi: 10.1002/14651858.CD006968.pub3.
 113. Zhou J., Hu B., Liu Y., Yang Z., Song J. The efficacy of intra-alveolar 0.2% chlorhexidine gel on alveolar osteitis: a meta-analysis. *Oral Dis.* 2017;23(5):598-608. <https://doi.org/10.1111/odi.12553>.
 114. Garispe A., Sorensen C., Sorensen J.R. Dental Emergencies. 2022 Dec 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. PMID: 36943982.
 115. de Melo Júnior E.J., Raposo M.J., Lisboa Neto JA., Diniz M.F., Marcelino Júnior C.A., Sant'Ana A.E.. Medicinal plants in the healing of dry socket in

- rats: microbiological and microscopic analysis. *Phytomedicine*. 2002 Mar;9(2):109-16. doi: 10.1078/0944-7113-00087.
116. Lone P.A., Ahmed S.W., Prasad V., Ahmed B. Role of turmeric in management of alveolar osteitis (dry socket): A randomised clinical study. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2018;8(1):44-47. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2017.08.005>.
 117. Vu N.B., Chuenchompoonut V., Jansisyanont P., Sangvanich P., Pham T.H., Thunyakitpisal P. Acemannan-induced tooth socket healing: A 12-month randomized controlled trial. *J Dent Sci*. 2021;16(2):643-653. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.10.003>.
 118. Coluzzi D.J. Fundamentals of dental lasers: science and instruments. *Dent Clin North Am*. 2004 Oct;48(4):751-70, v. doi: 10.1016/j.cden.2004.05.003.
 119. Cheng K.J., Xu X.X., Li J.S., Zhao W.Q., Wang R., Liu Y.F. Laser ablation of bone for implant osteotomy preparation-modeling and an ex vivo validation study. *Lasers Med Sci*. 2025 May 24;40(1):244. doi: 10.1007/s10103-025-04491-y.
 120. Sergis A., Wade W.G., Gallagher J.E., Morrell A.P., Patel S., Dickinson C.M., Nizarali N., Whaites E., Johnson J., Addison O., Hardalupas Y. Mechanisms of Atomization from Rotary Dental Instruments and Its Mitigation. *J Dent Res*. 2021 Mar;100(3):261-267. doi: 10.1177/0022034520979644.
 121. Kamal A., Salman B., Razak N., Samsudin A. A Comparative Clinical Study between Concentrated Growth Factor and Low-Level Laser Therapy in the Management of Dry Socket. *Eur J Dent*. 2020;14(4):613-620. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714765>.
 122. Parihar A.S., Pathak R. Effect of low level laser therapy (LLLT) on post extraction wound healing. *J Adv Med Dent Scie Res* 2018;6(10):6-14. <https://doi.org/10.21276/jamdsr>.

123. Ahmed J., Ahmed E., Sejfić O., Agani Z., Hamiti V.. Efficiency of gaseous ozone in reducing the development of dry socket following surgical third molar extraction. *Eur J Dent.* 2016 Jul-Sep;10(3):381-385. doi: 10.4103/1305-7456.184168.
124. Faccini M., Agostini F., Drieu T., Campos F., Garcez A., Carinhena G.F., Salmeron S., Casaroto A.R., Valarelli F.P., Freitas K. Preliminary Histological Evaluation of the Application of Ozone in the First Days of Orthodontic Force Induction in Animal Model. *Eur J Dent.* 2022 Feb;16(1):122-129. doi: 10.1055/s-0041-1731886.
125. Топоров Г.М., Скрипніков М.С., Проніна О.М. Клініко-лабораторні особливості перебігу гострих гнійно-запальних процесів голови та шиї. Полтава, 2002. 151 с.
126. Готь І.М., Медвідь Ю.О. Структура запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лищевої ділянки. *Практична медицина.* 2009;6:84-88.
127. Siqueira Jr., Rôças I.N. Microbiology and treatment of acute apical abscesses. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Apr;26(2):255-73. doi: 10.1128/CMR.00082-12.
128. Robertson D., Smith A.J. The microbiology of the acute dental abscess. *J Med Microbiol.* 2009 Feb;58(Pt 2):155-162. doi: 10.1099/jmm.0.003517-0.
129. Siqueira Jr, Rôças I.N. Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections. *Int Endod J.* 2022 May;55 Suppl 3:512-530. doi: 10.1111/iej.13677.
130. Ogle O.E. Odontogenic Infections. *Dent Clin North Am.* 2017;61(2):235-252. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2016.11.004>.
131. Маланчук В.О., Кульбашна Я.А., Копчак А.В., Мамонов Р.О.; Маланчук В., редактор. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія: підручник. Вінниця : Нова книга; 2011.

132. Гутор Н.С. Практичні навички з хірургічної стоматології : посібник / Укр. центр наук.-мед. інформації та патентно-ліцензійної роботи. – Тернопіль : ТНМУ; 2024. 239 с.
133. Mitchell D.A. An introduction to oral and maxillofacial surgery. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, 2014.
134. Egierska D., Perszke M., Mazur M., Duś-Ilnicka I. Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in oral surgery: A narrative review. *Dent Med Probl.* 2023 Jan-Mar;60(1):177-186. doi: 10.17219/dmp/147298.
135. Miron R.J., Moraschini V., Fujioka-Kobayashi M., Zhang Y., Kawase T., et al. Use of platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2021 May;25(5):2461-2478. doi: 10.1007/s00784-021-03825-8
136. Gollapudi M., Bajaj P., Oza R.R. Injectable Platelet-Rich Fibrin - A Revolution in Periodontal Regeneration. *Cureus.* 2022 Aug 31;14(8):e28647. doi: 10.7759/cureus.28647. PMID: 36196318.
137. Malathi K., Muthukumaraswamy A., Beri S.. Periodontal regeneration of an intrabony osseous defect with combination of platelet rich fibrin and bovine derived demineralized bone matrix: A case report. *IOSR-JDMS* 2013; 4(2):20-26.
138. Taufik S.A., Wiweko A., Yudhanto D., Rizki M., Habib P., Dirja B.T., Rosyidi R.M. Treatment of bone defects with bovine hydroxyapatite xenograft and platelet rich fibrin (PRF) to accelerate bone healing. *Int J Surg Case Rep.* 2022 Aug;97:107370. doi: 10.1016/j.ijscr.2022.107370.
139. Akhavan B.J., Khanna N.R., Vijhani P. Amoxicillin. San Francisco, CA, USA: StatPearls Publishing; 2020.
140. Bui T., Preuss C.V. Cephalosporins. San Francisco, CA, USA: StatPearls Publishing; 2020.

141. Flynn T.R. Evidence-Based Oral Surgery. Berlin, Germany: Springer; 2019. Evidence-based principles of antibiotic therapy; pp. 283-316.
142. Freitas D., Gonçalves L., Coelho M.J., et al. Prevalence of antibiotic (β -lactams, tetracycline, metronidazole, erythromycin) resistance genes in periodontic infections. Clin Res. 2019;5:1-4. <https://doi.org/10.15761/crt.1000280>.
143. Zidar A., Kristl J., Kocbek P., Zupancic S. Treatment Challenges and Delivery Systems in Immunomodulation and Probiotic Therapies for Periodontitis. Expert Opin Drug Deliv. 2021;18:1229-44. <https://doi.org/10.1080/17425247.2021.1908260>.
144. Sharma A., Thakur V., Loli A.C., Fatima D. Role of orally administered enzymes in dental practice: A review. IP Ann Prosthodont Restor Dent 2021;7(1):1-4.
145. Karumuri S.K., Rastogi T., Beeraka K., Penumatcha M.R., Olepu S.R. Ultrasound: A Revenant Therapeutic Modality in Dentistry. J Clin Diagn Res. 2016;10(7):ZE08-12. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18584.8190>.
146. Pol R., Ruggiero T., Gallesio G., Riso M., Bergamasco L., Mortellaro C., Mozzati M. Efficacy of Anti-Inflammatory and Analgesic of Superpulsed Low Level Laser Therapy After Impacted Mandibular Third Molars Extractions. J Craniofac Surg. 2016;27(3):685-90. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002523>.
147. Munekata T., Asaka T., Sakata K.I., Kimura T., Matsuda A., Maishi N., Satoh C., Kitagawa Y. Challenging differentiation of oral malignant lymphoma from osteomyelitis of the jawbone: A case report. Mol Clin Oncol. 2025 Apr 16;22(6):54. doi: 10.3892/mco.2025.2849.
148. Yue H., Liu Y., Zhou L. Jaw Osteomyelitis of Impacted Tooth After Radiotherapy: A Report of a Case. J Craniofac Surg. 2023 Nov-Dec 01;34(8):e810-e812. doi: 10.1097/SCS.00000000000009652.

149. Dar-Odeh N., Atef A., Flaifl Y., Bobamuratova D., Akily B., Meer R., Abu-Hammad O. Evaluation of metronidazole oral monotherapy in anaerobic oral infections. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2024 Nov;62(11):517-524. doi: 10.5414/CP204565.
150. Sakkas A., Nolte I., Heil S., Mayer B., Kargus S., Mischkowski R.A., Thiele O.C. *Eggerthia cateniformis* infection originating from a dental abscess causes severe intestinal complications and osteomyelitis of the jaw. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW.* 2021 Apr 14;10:Doc02. doi: 10.3205/iprs000152.
151. Bumm C.V., Folwaczny M., Wölfl U.C. Necrotizing periodontitis or medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in a patient receiving Bemcentinib-a case report. *Oral Maxillofac Surg.* 2020 Sep;24(3):353-358. doi: 10.1007/s10006-020-00851-w.
152. Dudde F., Barbarewicz F., Knyphausen A.Z., Henkel K.O. Subacute Actinomycotic Osteomyelitis of the Mandible - An Underreported Disease? *In Vivo.* 2023 Jul-Aug;37(4):1901-1904. doi: 10.21873/invivo.13284.
153. Justine D., Bhalla A.S., Manchanda S., Bhutia O., Roychoudhury A. Osteomyelitis of the Jaw Bones and Its Mimics: Resolving the Diagnostic Enigma. *Indian J Radiol Imaging.* 2024 Dec 28;35(3):361-373. doi: 10.1055/s-0044-1800972.
154. Blanco Flórez P.R., Páez J.O. Combination of Different Laser Wavelengths as a Treatment Strategy for Maxillary Osteonecrosis: A Case Report. *J Lasers Med Sci.* 2025 Jun 29;16:e18. doi: 10.34172/jlms.2025.18.
155. Baazeem M., Niazy A., Rabea S., Alomiery A.A. Inhibitory potential of probiotic strains against pathogens associated with osteomyelitis of the jaws: a quantitative MIC and MBC analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2025 Jul 6;71(6):68-74. doi: 10.14715/cmb/2025.71.6.9.

156. Salli M., Marttila E., Mesimäki K., Wilkman T. Antibiotic spacers of the lower jaw after complex reconstructive surgery: 10-year single-center experience. *Scand J Surg.* 2025 Sep;114(3):342-350. doi: 10.1177/14574969251343464.
157. Miloro M., Peterson L.J. *Peterson's Principles of oral and maxillofacial surgery.* 3rd ed. Shelton, CT: People's Medical Pub. House-USA, 2012.
158. Andre C.V., Khonsari R.H., Ernenwein D., Goudot P., Ruhin B. Osteomyelitis of the jaws: A retrospective series of 40 patients. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2017 Oct;118(5):261-264. doi: 10.1016/j.jormas.2017.04.007.
159. Chhabra S., Chhabra N., Kaur A., Gupta N. Wound Healing Concepts in Clinical Practice of OMFS. *J Maxillofac Oral Surg.* 2017;16(4):403-423. [https://doi.org/10.1007/s12663-016-0880-z](https://doi.org/10.1007/s12663-016-0880-z;);
160. Haeffs T.H., Scott C.A., Campbell T.H., Chen Y., August M. Acute and Chronic Suppurative Osteomyelitis of the Jaws: A 10-Year Review and Assessment of Treatment Outcome. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(12):2551-2558. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.05.040>;
161. Allal S., Rabuel V., Gengler C., Douchet C., Allal F., Zwetyenga N. Case report of osteomyelitis of the mandible in osteopetrosis and management considerations. *Int J Surg Case Rep.* 2021 Apr;81:105813. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.105813.
162. Ronisa Swain. Osteomyelitis of Jaw: A Review. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology.* 2020;14(4):9211-9216. <https://doi.org/10.37506/ijfmt.v14i4.13187>.
163. El Fadhlallah P.M., Nugraha A.P., Prasetyo O., Mulyawan I. Extensive Sequestration Chronic Maxillary Osteomyelitis in an Uncontrolled Diabetic Patient: Comprehensive Case Management of a Rare Entity. *Eur J Dent.* 2024 Feb;18(1):401-407. doi: 10.1055/s-0043-1771536.

164. Re K., Patel S., Gandhi J., Suh Y., Reid I., Joshi G., et al. Clinical utility of hyperbaric oxygen therapy in dentistry. *Med Gas Res.* 2019 Jul-Sep;9(3):138. doi: 10.4103/2045-9912.267001.
165. Heck T., Lohana D., Mallela D., Mandil O., Sun L., Saxena P., et al. Hyperbaric oxygen therapy as an adjunct treatment of periodontitis, MRONJ, and ONJ: a systematic literature review. *Clin Oral Investig.* 2024 Jan 5;28(1):77. doi: 10.1007/s00784-023-05410-7.
166. Laspro M., Wei L.W., Brydges H.T., Gorenstein S.A., Huang E.T., Chiu E.S. Hyperbaric Oxygen Therapy Regimens, Treated Conditions, and Adverse Effect Profile: an Undersea and Hyperbaric Medical Society Survey Study. *Undersea Hyperb Med.* 2024 Fourth Quarter;51(4):369-376. PMID: 39821765.
167. Deroux E. Complications des infections dentaires [Complications of dental infections]. *Rev Med Brux.* 2001 Sep;22(4):A289-95. French. PMID: 11680190.
168. Bahl R., Sandhu S., Singh K., Sahai N., Gupta M.. Odontogenic infections: Microbiology and management. *Contemp Clin Dent.* 2014;5(3):307-11. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.137921>.
169. Walia I.S., Borle R.M., Mehendiratta D., Yadav A.O. Microbiology and antibiotic sensitivity of head and neck space infections of odontogenic origin. *J Maxillofac Oral Surg.* 2014 Mar;13(1):16-21. doi: 10.1007/s12663-012-0455-6.
170. Heim N., Faron A., Wiedemeyer V., Reich R., Martini M. Microbiology and antibiotic sensitivity of head and neck space infections of odontogenic origin. Differences in inpatient and outpatient management. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017 Oct;45(10):1731-1735. doi: 10.1016/j.jcms.2017.07.013.
171. Bertossi D., Barone A., Iurlaro A., Marconcini S., De Santis D., Finotti M., Procacci P. Odontogenic Orofacial Infections. *J Craniofac Surg.* 2017 Jan;28(1):197-202. doi: 10.1097/SCS.00000000000003250.

172. Choi M.G. Modified drainage of submasseteric space abscess. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2017 Jun;43(3):197-203. doi: 10.5125/jkaoms.2017.43.3.197.
173. Fu B., McGowan K., Sun J.H., Batstone M. Increasing frequency and severity of odontogenic infection requiring hospital admission and surgical management. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(4):409-415. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.01.011>.
174. Taub D., Yampolsky A., Diecidue R., Gold L. Controversies in the Management of Oral and Maxillofacial Infections. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2017;29(4):465-473. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2017.06.004>.
175. Маланчук В.О., Сидоряко А.В. Комплексне лікування хворих на флегмони щелепно-лицевої ділянки та шиї в поєднанні з лімфотропною антибактеріальною терапією, вакуумним дренивання та плазмоліфті́нгом. *Вісник стоматології.* 2019;Том 31(1):87-92.
176. Стебловський Д.В., Личман В.О., Торопов О.О., Попович І.Ю., Резвіна К.Ю., Абдельразік Х. Аналіз лікування хворих з абсцесами і флегмонами щелепно-лицевої ділянки. *Вісник проблем біології і медицини.* 2025;Вип 1 (176):535-540.
177. Grygorov S., Poberezhnik G., Grygorova A. Actual issues of odontogenic maxillary sinusitis (Review). *Georgian Med News.* 2018;(276):46-50.
178. Psillas G., Papaioannou D., Petsali S., Dimas G.G., Constantinidis J. Odontogenic maxillary sinusitis: A comprehensive review. *J Dent Sci.* 2021 Jan;16(1):474-481. doi: 10.1016/j.jds.2020.08.001.
179. Akhlaghi F., Esmacelinejad M., Safai P. Etiologies and Treatments of Odontogenic Maxillary Sinusitis: A Systematic Review. *Iran Red Crescent Med J.* 2015 Dec 27;17(12):e25536. doi: 10.5812/ircmj.25536.
180. Ferguson M. Rhinosinusitis in oral medicine and dentistry. *Aust Dent J.* 2014 Sep;59(3):289-95. doi: 10.1111/adj.12193.

181. Gufran K., Alsakr A.M., Alqahtani A.S., Alqhtani N.R., Alasmari D., Alzamil F.F., et al. Association between Periodontitis and Chronic Rhinosinusitis Involving Maxillary Sinus Measured by Lund Mackay Staging System. *Healthcare (Basel)*. 2022 Oct 7;10(10):1961. doi: 10.3390/healthcare10101961.
182. Byun S.H., Min C., Park I.S., Kim H., Kim S.K., Park B.J., Choi H.G., Hong S.J. Increased Risk of Chronic Periodontitis in Chronic Rhinosinusitis Patients: A Longitudinal Follow-Up Study Using a National Health-Screening Cohort. *J Clin Med*. 2020 Apr 19;9(4):1170. doi: 10.3390/jcm9041170.
183. Kim S.M. Definition and management of odontogenic maxillary sinusitis. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2019 Mar 29;41(1):13. doi: 10.1186/s40902-019-0196-2.
184. Newsome H.A., Poetker D.M. Odontogenic Sinusitis: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020 May;40(2):361-369. doi: 10.1016/j.iac.2019.12.012.
185. Vidal F., Coutinho T.M., Carvalho Ferreira D., Souza R.C., Gonçalves L.S. Odontogenic sinusitis: a comprehensive review. *Acta Odontol Scand*. 2017;75(8):623-633. <https://doi.org/10.1080/00016357.2017.1372803>.
186. Workman A.D., Granquist E.J., Adappa N.D. Odontogenic sinusitis: developments in diagnosis, microbiology, and treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Feb;26(1):27-33. doi: 10.1097/MOO.0000000000000430.
187. Zirk M., Dreiseidler T., Pohl M., Rothamel D., Buller J., Peters F., Zöller J.E., Kreppel M. Odontogenic sinusitis maxillaris: A retrospective study of 121 cases with surgical intervention. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017;45(4):520-525. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.01.023>.
188. Aukštakalnis R., Simonavičiūtė R., Simuntis R. Treatment options for odontogenic maxillary sinusitis: a review. *Stomatologija*. 2018;20(1):22-26.

189. Felisati G., Chiapasco M., Lozza P., Saibene A.M., Pipolo C., Zaniboni M., et al. Sinonasal complications resulting from dental treatment: outcome-oriented proposal of classification and surgical protocol. *Am J Rhinol Allergy*. 2013 Jul-Aug;27(4):e101-6. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3936.
190. Craig J.R. Odontogenic sinusitis: A state-of-the-art review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Mar 22;8(1):8-15. doi: 10.1002/wjo2.9.
191. Kato T., Sakagami H. Augmentation of Therapeutic Efficacy of Extraction of Causative Teeth by Irrigation for Odontogenic Maxillary Sinusitis. *In Vivo*. 2024 May-Jun;38(3):1236-1242. doi: 10.21873/invivo.13560.
192. Imbrogno G., Lorenzi A., Borloni R., Scaini R., Testori T., Felisati G., et al. Maxillary Sinusitis Following Orthognathic Surgery: Should It Be Considered Odontogenic Sinusitis? *Clin Case Rep*. 2024 Nov 29;12(12):e9654. doi: 10.1002/ccr3.9654.
193. Little R.E., Long C.M., Loehrl T.A., Poetker D.M. Odontogenic sinusitis: A review of the current literature. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018;3(2):110-114. <https://doi.org/10.1002/lio2.147>.
194. Saibene A.M., Collurà F., Pipolo C., Bulfamante A.M., Lozza P., Maccari A., et al. Odontogenic rhinosinusitis and sinonasal complications of dental disease or treatment: prospective validation of a classification and treatment protocol. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(2):401-406. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5220-0>.
195. Бумейстер В.І., Погорєлов М.В. Сучасний погляд на репаративний остеогенез. *Світ медицини та біології*. 2008;3(2):3-7.
196. Sakkas A., Wilde F., Heufelder M., Winter K., Schramm A. Autogenous bone grafts in oral implantology-is it still a "gold standard"? A consecutive review of 279 patients with 456 clinical procedures. *Int J Implant Dent*. 2017 Dec;3(1):23. doi: 10.1186/s40729-017-0084-4.

197. Liu Z., Zhou N.G., Li Y., Zhou L. Autotransplantation for Restoration of Dentition Defects After Excision of Jaw Cysts. *J Craniofac Surg.* 2024 Jan-Feb 01;35(1):e58-e60. doi: 10.1097/SCS.00000000000009809.
198. Billon C., Gueutier A., Moreau C., Rohée-Traoré A., Kün-Darbois J.D. Bone graft in bilateral mandibular sagittal split osteotomy: the current state of practice in France. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2025 Oct;126(5S):102419. doi: 10.1016/j.jormas.2025.102419.
199. Wang W., Yeung K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioact Mater.* 2017 Jun 7;2(4):224-247. doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.05.007.
200. Sakkas A., Schramm A., Winter K., Wilde F. Risk factors for post-operative complications after procedures for autologous bone augmentation from different donor sites. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018 Feb;46(2):312-322. doi: 10.1016/j.jcms.2017.11.016.
201. Zhang S., Zhang X., Li Y., Mao X., Liu R., Qi Y., et al. Clinical Reference Strategy for the Selection of Treatment Materials for Maxillofacial Bone Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Tissue Eng Regen Med.* 2022 Jun;19(3):437-450. doi: 10.1007/s13770-022-00445-5.
202. Roberts T.T., Rosenbaum A.J. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis.* 2012 Oct-Dec;8(4):114-24. doi: 10.4161/org.23306.
203. Bowers K.M., Anderson D.E. Delayed Union and Nonunion: Current Concepts, Prevention, and Correction: A Review. *Bioengineering (Basel).* 2024 May 22;11(6):525. doi: 10.3390/bioengineering11060525.
204. Willems W.F., Kremer T., Friedrich P., Bishop A.T. Surgical revascularization in structural orthotopic bone allograft increases bone

- remodeling. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Sep;472(9):2870-7. doi: 10.1007/s11999-014-3658-y.
205. Tamai S. Experimental vascularized bone transplantations. *Microsurgery*. 1995;16(4):179-85. doi: 10.1002/micr.1920160404.
 206. Lenze U., Pohlig F., Knebel C., Lenze F., Harrasser N., Mühlhofer H., et al. Die autologe Fibulatransplantation zur Rekonstruktion knöcherner Defekte [Autologous fibula transplantation for reconstruction of bone defects]. *Orthopade*. 2017 Aug;46(8):648-655. German. doi: 10.1007/s00132-017-3442-2.
 207. Ferraz M.P. Bone Grafts in Dental Medicine: An Overview of Autografts, Allografts and Synthetic Materials. *Materials (Basel)*. 2023 May 31;16(11):4117. doi: 10.3390/ma16114117.
 208. Heimes D., Pabst A., Becker P., Hartmann A., Kloss F., Tunkel J., et al. Comparison of morbidity-related parameters between autologous and allogeneic bone grafts for alveolar ridge augmentation from patients' perspective-A questionnaire-based cohort study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2024 Feb;26(1):170-182. doi: 10.1111/cid.13242.
 209. McGue C.M., Mañón V.A., Viet C.T. Advances in Tissue Engineering and Implications for Oral and Maxillofacial Reconstruction. *J Calif Dent Assoc*. 2021 Nov;49(11):685-694.
 210. Aghaloo T.L., Hadaya D. Basic Principles of Bioengineering and Regeneration. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2017 Feb;29(1):1-7. doi: 10.1016/j.coms.2016.08.008.
 211. Güngörmüş Z., Güngörmüş M. Effect of Religious Belief on Selecting of Graft Materials Used in Oral and Maxillofacial Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Nov;75(11):2347-2353. doi: 10.1016/j.joms.2017.07.160.
 212. Roberts T.T., Rosenbaum A.J. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in

- fracture healing. *Organogenesis*. 2012 Oct-Dec;8(4):114-24. doi: 10.4161/org.23306.
213. Palmer S.H., Gibbons C.L., Athanasou N.A. The pathology of bone allograft. *J Bone Joint Surg Br*. 1999 Mar;81(2):333-5. doi: 10.1302/0301-620x.81b2.9320.
 214. Wang W., Yeung K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioact Mater*. 2017 Jun 7;2(4):224-247. doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.05.007.
 215. Zhang H., Yang L., Yang X.G., Wang F., Feng J.T., Hua K.C., et al. Demineralized Bone Matrix Carriers and their Clinical Applications: An Overview. *Orthop Surg*. 2019 Oct;11(5):725-737. doi: 10.1111/os.12509.
 216. Ren J., Li Z., Liu W., Fan Y., Qi L., Li S., et al. Demineralized bone matrix for repair and regeneration of maxillofacial defects: A narrative review. *J Dent*. 2024 Apr;143:104899. doi: 10.1016/j.jdent.2024.104899.
 217. Amini Z., Lari R. A systematic review of decellularized allograft and xenograft-derived scaffolds in bone tissue regeneration. *Tissue Cell*. 2021 Apr;69:101494. doi: 10.1016/j.tice.2021.101494.
 218. Ashfaq R., Kovács A., Berkó S., Budai-Szűcs M. Developments in Alloplastic Bone Grafts and Barrier Membrane Biomaterials for Periodontal Guided Tissue and Bone Regeneration Therapy. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 15;25(14):7746. doi: 10.3390/ijms25147746.
 219. Cingolani A., Grottoli C.F., Esposito R., Villa T., Rossi F., Perale G. Improving Bovine Bone Mechanical Characteristics for the Development of Xenohybrid Bone Grafts. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(12):1005-1013. doi: 10.2174/1389201020666181129115839.
 220. Zaidman A.M., Korel A., Shevchenko A., Shchelkunova E.I. Osteograft, plastic material for regenerative medicine. In: physics of cancer: interdisciplinary problems and clinical applications (PC'16): Proceedings of the

- International Conference on Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications 2016; August 2016. DOI:10.1063/1.4960290/
221. Kozusko S.D., Riccio C., Goulart M., Bumgardner J., Jing X.L., Konofaos P. Chitosan as a Bone Scaffold Biomaterial. *J Craniofac Surg*. 2018 Oct;29(7):1788-1793. doi: 10.1097/SCS.00000000000004909.
 222. Nie L., Deng Y., Li P., Hou R., Shavandi A., Yang S. Hydroxyethyl Chitosan-Reinforced Polyvinyl Alcohol/Biphasic Calcium Phosphate Hydrogels for Bone Regeneration. *ACS Omega*. 2020 May 6;5(19):10948-10957. doi: 10.1021/acsomega.0c00727.
 223. Xiang C., Zhang X., Zhang J., Chen W., Li X., Wei X., et al. A Porous Hydrogel with High Mechanical Strength and Biocompatibility for Bone Tissue Engineering. *J Funct Biomater*. 2022 Sep 3;13(3):140. doi: 10.3390/jfb13030140.
 224. Wang D., Liu H., Fan Y. Silk fibroin for vascular regeneration. *Microsc Res Tech*. 2017 Mar;80(3):280-290. doi: 10.1002/jemt.22532.
 225. Chen K., Li Y., Li Y., Pan W., Tan G. Silk Fibroin Combined with Electrospinning as a Promising Strategy for Tissue Regeneration. *Macromol Biosci*. 2023 Feb;23(2):e2200380. doi: 10.1002/mabi.202200380.
 226. Sun W., Gregory D.A., Tomeh M.A., Zhao X. Silk Fibroin as a Functional Biomaterial for Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 2;22(3):1499. doi: 10.3390/ijms22031499.
 227. Eftekhari B.S., Ashtari B., Jahani M., Afjeh-Dana E., Janmey P.A., Simorgh S, et al. Silk Fibroin-Based Matrices for the Guidance of Cell Interaction, Tissue Regeneration, and Crosstalk. *Macromol Biosci*. 2025 Oct;25(10):e00629. doi: 10.1002/mabi.202400629.
 228. Fernandez de Grado G., Keller L., Idoux-Gillet Y., Wagner Q., Musset A.M., Benkirane-Jessel N., et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects

- management. *J Tissue Eng.* 2018 Jun 4;9:2041731418776819. doi: 10.1177/2041731418776819.
229. Zhao R., Yang R., Cooper P.R., Khurshid Z., Shavandi A., Ratnayake J. Bone Grafts and Substitutes in Dentistry: A Review of Current Trends and Developments. *Molecules.* 2021 May 18;26(10):3007. doi: 10.3390/molecules26103007.
230. Yin F.M., Xiao L.B., Zhang Y. [Research progress on *Drynaria fortunei* naringin on inflammation and bone activity]. *Zhongguo Gu Shang.* 2015 Feb;28(2):182-6. Chinese. PMID: 25924506.
231. McCombie W.R., McPherson J.D., Mardis E.R. Next-Generation Sequencing Technologies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Nov 1;9(11):a036798. doi: 10.1101/cshperspect.a036798.
232. Titsinides S., Agrogiannis G., Karatzas T. Bone grafting materials in dentoalveolar reconstruction: A comprehensive review. *Jpn Dent Sci Rev.* 2019 Nov;55(1):26-32. doi: 10.1016/j.jdsr.2018.09.003.
233. Fatimi A. Seaweed-based Biofertilizers: A Patent Analysis. *Recent Pat Biotechnol.* 2022;16(2):144-154. doi: 10.2174/1872208316666220128105056.
234. Bukhari N., Rawi N., Hassan N., Saharudin N.I., Kassim M. Seaweed polysaccharide nanocomposite films: A review. *Int J Biol Macromol.* 2023 Aug 1;245:125486. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.125486.
235. Santos M.S., Silva J.C., Carvalho M.S. Hierarchical Biomaterial Scaffolds for Periodontal Tissue Engineering: Recent Progress and Current Challenges. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 6;25(16):8562. doi: 10.3390/ijms25168562.
236. Yang K., Zhang J., Ma X., Ma Y., Kan C., Ma H., et al. β -Tricalcium phosphate/poly(glycerol sebacate) scaffolds with robust mechanical property for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015 Nov 1;56:37-47. doi: 10.1016/j.msec.2015.05.083.

237. Dimitriou R., Jones E., McGonagle D., Giannoudis P.V. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med.* 2011 May 31;9:66. doi: 10.1186/1741-7015-9-66.
238. Valtanen R.S., Yang Y.P., Gurtner G.C., Maloney W.J., Lowenberg D.W. Synthetic and Bone tissue engineering graft substitutes: What is the future? *Injury.* 2021 Jun;52 Suppl 2:S72-S77. doi: 10.1016/j.injury.2020.07.040.
239. Naung N.Y., Shehata E., Van Sickels J.E. Resorbable Versus Nonresorbable Membranes: When and Why? *Dent Clin North Am.* 2019 Jul;63(3):419-431. doi: 10.1016/j.cden.2019.02.008.
240. Sasaki J.I., Abe G.L., Li A., Thongthai P., Tsuboi R., Kohno T., et al. Barrier membranes for tissue regeneration in dentistry. *Biomater Investig Dent.* 2021 May 20;8(1):54-63. doi: 10.1080/26415275.2021.1925556.
241. Chen X., Liu Y., Zhao Y., Ouyang Z., Zhou H., Li L., et al. Halide-containing bioactive glasses enhance osteogenesis in vitro and in vivo. *Biomater Adv.* 2022 Dec;143:213173. doi: 10.1016/j.bioadv.2022.213173.
242. Hu K., Olsen B.R. The roles of vascular endothelial growth factor in bone repair and regeneration. *Bone.* 2016 Oct;91:30-8. doi: 10.1016/j.bone.2016.06.013.
243. Uwagie-Ero E.A., Kene R., Chilaka F.C. Bone Morphogenetic Proteins an Update and Review. *Trop J Nat Prod Res.* 2017;1(1):1-11.
244. Shah P., Keppler L., Rutkowski J. A review of platelet derived growth factor playing pivotal role in bone regeneration. *J Oral Implantol.* 2014 Jun;40(3):330-40. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00173.
245. Charoenlarp P., Rajendran A.K, Iseki S. Role of fibroblast growth factors in bone regeneration. *Inflamm Regen.* 2017 Aug 1;37:10. doi: 10.1186/s41232-017-0043-8.
246. Kang F., Yi Q., Gu P., Dong Y., Zhang Z., Zhang L., et al. Controlled growth factor delivery system with osteogenic-angiogenic coupling effect for

- bone regeneration. *J Orthop Translat.* 2021 Dec 11;31:110-125. doi: 10.1016/j.jot.2021.11.004.
247. Wang S., Mu J., Fan Z., Yu Y., Yan M., Lei G., et al. Insulin-like growth factor 1 can promote the osteogenic differentiation and osteogenesis of stem cells from apical papilla. *Stem Cell Res.* 2012;8(3):346-56. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2011.12.005/>
 248. Kang J., Fan W., Deng Q., He H., Huang F. Stem Cells from the Apical Papilla: A Promising Source for Stem Cell-Based Therapy. *Biomed Res Int.* 2019 Jan 29;2019:6104738. doi: 10.1155/2019/6104738.
 249. Cicciù M. Growth Factor Applied to Oral and Regenerative Surgery. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 20;21(20):7752. doi: 10.3390/ijms21207752.
 250. Sallent I., Capella-Monsonís H., Procter P., Bozo I.Y., Deev R.V., Zubov D., et al. The Few Who Made It: Commercially and Clinically Successful Innovative Bone Grafts. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Sep 1;8:952. doi: 10.3389/fbioe.2020.00952.
 251. Melville J.C., Mañón V.A., Blackburn C., Young S. Current Methods of Maxillofacial Tissue Engineering. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019 Nov;31(4):579-591. doi: 10.1016/j.coms.2019.07.003.
 252. Basyuni S., Ferro A., Santhanam V., Birch M., McCaskie A. Systematic scoping review of mandibular bone tissue engineering. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Jul;58(6):632-642. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.03.016.
 253. Teimoori M., Nokhbatolfoghahaei H., Khojasteh A. Bilayer scaffolds/membranes for bone tissue engineering applications: A systematic review. *Biomater Adv.* 2023 Oct;153:213528. doi: 10.1016/j.bioadv.2023.213528.
 254. Cao G., Ren L., Ma D.. Recent Advances in Cell Sheet-Based Tissue Engineering for Bone Regeneration. *Tissue Eng Part B Rev.* 2024 Feb;30(1):97-127. doi: 10.1089/ten.TEB.2023.0119.

255. Wang Z., Wang K., Yu Y., Fu J., Zhang S., Li M., et al. Identification of human cranio-maxillofacial skeletal stem cells for mandibular development. *Sci Adv.* 2025 Jan 3;11(1):eado7852. doi: 10.1126/sciadv.ado7852.
256. Abedi N., Sadeghian A., Kouhi M., Haugen H.J., Savabi O., Nejatidanesh F. Immunomodulation in Bone Tissue Engineering: Recent Advancements in Scaffold Design and Biological Modifications for Enhanced Regeneration. *ACS Biomater Sci Eng.* 2025 Mar 10;11(3):1269-1290. doi: 10.1021/acsbiomaterials.4c01613.
257. Ruggiero F., Borghi A., Bevini M., Badiali G., Lunari O., Dunaway D., et al. Soft tissue prediction in orthognathic surgery: Improving accuracy by means of anatomical details. *PLoS One.* 2023 Nov 27;18(11):e0294640. doi: 10.1371/journal.pone.0294640.
258. Bi M., Yang K., Yu T., Wu G., Li Q. Cell-based mechanisms and strategies of co-culture system both in vivo and vitro for bone tissue engineering. *Biomed Pharmacother.* 2023 Dec 31;169:115907. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115907.
259. Baek S.H., Choi S.W., Park S.J., Lee S.H., Chun H.S., Kim S.H. Quinoline compound KM11073 enhances BMP-2-dependent osteogenic differentiation of C2C12 cells via activation of p38 signaling and exhibits in vivo bone forming activity. *PLoS One.* 2015 Mar 19;10(3):e0120150. doi: 10.1371/journal.pone.0120150.
260. Riege D., Herschel S., Fenkl T., Schade D. Small-Molecule Probes as Pharmacological Tools for the Bone Morphogenetic Protein Signaling Pathway. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2023 Oct 27;6(11):1574-1599. doi: 10.1021/acsptsci.3c00170.
261. Budi H.S., Anitasari S., Shen Y.K., Yamada S. Cytoskeletal regulation on polycaprolactone/graphene porous scaffolds for bone tissue engineering. *Sci Rep.* 2024 Nov 23;14(1):29062. doi: 10.1038/s41598-024-80467-2.

262. Stevens S.R., Rasband M.N. Pleiotropic Ankyrins: Scaffolds for Ion Channels and Transporters. *Channels (Austin)*. 2022 Dec;16(1):216-229. doi: 10.1080/19336950.2022.2120467.
263. Garimella A., Ghosh S.B., Bandyopadhyay-Ghosh S. Biomaterials for bone tissue engineering: achievements to date and future directions. *Biomed Mater*. 2024 Dec 5;20(1). doi: 10.1088/1748-605X/ad967c.
264. Janko M., Sahm J., Schaible A., Brune J.C., Bellen M., Schroder K., et al. Comparison of three different types of scaffolds preseeded with human bone marrow mononuclear cells on the bone healing in a femoral critical size defect model of the athymic rat. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018 Mar;12(3):653-666. doi: 10.1002/term.2484.
265. Brochu B.M., Sturm S.R., Kawase De Queiroz Goncalves J.A., Mirsky N.A., Sandino A.I., et al. Advances in Bioceramics for Bone Regeneration: A Narrative Review. *Biomimetics (Basel)*. 2024 Nov 12;9(11):690. doi: 10.3390/biomimetics9110690.
266. Chi M., Li N., Cui J., Karlin S., Rohr N., Sharma N., et al. Biomimetic, mussel-inspired surface modification of 3D-printed biodegradable polylactic acid scaffolds with nano-hydroxyapatite for bone tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022 Sep 8;10:989729. doi: 10.3389/fbioe.2022.989729.
267. Kumar R., Agrawal A. Micro-hydroxyapatite reinforced Ti-based composite with tailored characteristics to minimize stress-shielding impact in bio-implant applications. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2023 Jun;142:105852. doi: 10.1016/j.jmbbm.2023.105852.
268. Wubneh A., Tsekoura E.K., Ayranci C., Uludağ H. Current state of fabrication technologies and materials for bone tissue engineering. *Acta Biomater*. 2018 Oct 15;80:1-30. doi: 10.1016/j.actbio.2018.09.031.
269. Aytac Z., Dubey N., Daghrery A., Ferreira J.A., de Souza Araújo I.J., Castilho M., et al. Innovations in Craniofacial Bone and Periodontal Tissue

- Engineering - From Electrospinning to Converged Biofabrication. *Int Mater Rev.* 2022;67(4):347-384. doi: 10.1080/09506608.2021.1946236.
270. Deev R.V., Drobyshch A.Y., Bozo I.Y., Isaev A.A. Ordinary and Activated Bone Grafts: Applied Classification and the Main Features. *Biomed Res Int.* 2015;2015:365050. doi: 10.1155/2015/365050.
 271. Roseti L., Parisi V., Petretta M., Cavallo C., Desando G., Bartolotti I., et al. Scaffolds for Bone Tissue Engineering: State of the art and new perspectives. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017 Sep 1;78:1246-1262. doi: 10.1016/j.msec.2017.05.017.
 272. Díaz-Arca A., Ros-Tárraga P., Tomé M, De Aza A.H., Meseguer-Olmo L., Mazón P., et al. Micro-/Nano-Structured Ceramic Scaffolds That Mimic Natural Cancellous Bone. *Materials (Basel).* 2021 Mar 16;14(6):1439. doi: 10.3390/ma14061439.
 273. Granz C.L., Gorji A. Dental stem cells: The role of biomaterials and scaffolds in developing novel therapeutic strategies. *World J Stem Cells.* 2020 Sep 26;12(9):897-921. doi: 10.4252/wjsc.v12.i9.897.
 274. Azizian S., Khatami F., Modaresifar K., Mosaffa N., Peirovi H., Tayebi L., et al. Immunological compatibility status of placenta-derived stem cells is mediated by scaffold 3D structure. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018;46(sup1):876-884. doi: 10.1080/21691401.2018.1438452.
 275. Насадюк Х.М. Стівбурові клітини плаценти: біологічна характеристика та підходи до клінічного застосування. *Клітинна та органна трансплантологія.* 2014;2(2):136-139.
 276. Пикалюк В.С., Антонюк О.П., Романюк А.П., Соколюк В.М., Шварц Л.О. Стівбурові клітини: біологічні властивості та терапевтичний потенціал у регенеративній медицині. *Notes in Current Biology.* 2025;1(9):71-79. DOI: <https://doi.org/10.29038/NCBio.25.1-7>.

277. Deus I.A., Mano J.F., Custódio C.A.. Perinatal tissues and cells in tissue engineering and regenerative medicine. *Acta Biomater.* 2020 Jul 1;110:1-14. doi: 10.1016/j.actbio.2020.04.035.
278. Ramuta T.Ž., Šket T., Starčič Erjavec M., Kreft M.E. Antimicrobial Activity of Human Fetal Membranes: From Biological Function to Clinical Use. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021 May 31;9:691522. doi: 10.3389/fbioe.2021.691522.
279. Hajighasemlou S., Nikbakht M., Pakzad S., Azadbakht A., Muhammadnejad S., Mirmoghtadaei M., et al. Anti-inflammatory effect of mesenchymal stem cells on hepatocellular carcinoma in the xenograft mice model. *Vet Med Sci.* 2022 Sep;8(5):2086-2091. doi: 10.1002/vms3.886.
280. Roy A., Griffiths S. Intermediate layer contribution in placental membrane allografts. *J Tissue Eng Regen Med.* 2020 Aug;14(8):1126-1135. doi: 10.1002/term.3086.
281. Singh P., Easley A., Menchaca K.T., Fanniel V., Gomez R., Marquez J., et al. Comparative Study of Placental Allografts with Distinct Layer Composition. *Int J Mol Sci.* 2025 Apr 5;26(7):3406. doi: 10.3390/ijms26073406.
282. Roy A., Mantay M., Brannan C., Griffiths S. Placental Tissues as Biomaterials in Regenerative Medicine. *Biomed Res Int.* 2022;2022:6751456. <https://doi.org/10.1155/2022/6751456>.
283. Mezouar S., Benammar I., Boumaza A., Diallo A.B., Chartier C., Buffat C., et al. Full-Term Human Placental Macrophages Eliminate *Coxiella burnetii* Through an IFN- γ Autocrine Loop. *Front Microbiol.* 2019 Oct 29;10:2434. doi: 10.3389/fmicb.2019.02434.
284. Solders M., Gorchs L., Kaïpe H. Isolation of Immune Cells from Placental Tissues and Phenotypic and Functional Analysis of MAIT Cells. *Methods Mol Biol.* 2020;2098:55-70. doi: 10.1007/978-1-0716-0207-2_4.
285. Гладких Ф.В. Перспективи застосування імуномодуляторів у лікуванні хворих на аутоімунних захворювань: фокус на екстракти біологічних

- тканин (кріоекстракт плаценти та кріоекстракт селезінки). Імунологія та алергологія: наука і практика. 2023;4:29-46. DOI: <https://doi.org/10.37321/immunology.2023.4-04>.
286. Papait A., Vertua E., Magatti M., Ceccariglia S., De Munari S., Silini A.R., et al. Mesenchymal Stromal Cells from Fetal and Maternal Placenta Possess Key Similarities and Differences: Potential Implications for Their Applications in Regenerative Medicine. *Cells*. 2020 Jan 6;9(1):127. doi: 10.3390/cells9010127.
 287. Ruiz-Cañada C., Bernabé-García Á., Liarte S., Rodríguez-Valiente M., Nicolás F.J. Chronic Wound Healing by Amniotic Membrane: TGF- β and EGF Signaling Modulation in Re-epithelialization. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:689328. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.689328>.
 288. Silini A.R., Cagnoni A., Magatti M., Pianta S., Parolini O. The Long Path of Human Placenta, and Its Derivatives, in Regenerative Medicine. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015 Oct 19;3:162. doi: 10.3389/fbioe.2015.00162.
 289. Teofili L., Silini A.R., Bianchi M., Valentini C.G., Parolini O. Incorporating placental tissue in cord blood banking for stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2018 Aug;11(8):649-661. doi: 10.1080/17474086.2018.1483717.
 290. Flores A.I., Pipino C., Jerman U.D., Liarte S., Gindraux F., Kreft M.E., et al. Perinatal derivatives: How to best characterize their multimodal functions in vitro. Part C: Inflammation, angiogenesis, and wound healing. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022 Aug 4;10:965006. doi: 10.3389/fbioe.2022.965006.
 291. de Laorden E.H., Rodilla B.L., Arroyo-Hernández M., Iglesias M. Advances in human amniotic placenta membrane-derived mesenchymal stromal cells (hAMSCs) for regenerative medicine: enhancing therapeutic potential with biomaterials and scaffolds. *Front Bioeng Biotechnol*. 2025 Sep 22;13:1590393. doi: 10.3389/fbioe.2025.1590393.

292. Kaul A., Short W.D., Keswani S.G., Wang X. Immunologic Roles of Hyaluronan in Dermal Wound Healing. *Biomolecules*. 2021 Aug 18;11(8):1234. doi: 10.3390/biom11081234.
293. Segars K.L., Trinkaus-Randall V. Glycosaminoglycans: Roles in wound healing, formation of corneal constructs and synthetic corneas. *Ocul Surf*. 2023 Oct;30:85-91. doi: 10.1016/j.jtos.2023.08.008.
294. Lin B., Sun T., Feng Y., Liu H., Zhang L., Wu B., et al. Proteoglycans and glycosaminoglycans: critical regulators in angiogenesis, vasculogenesis, and vascularized tissue engineering. *Angiogenesis*. 2025 Jun 25;28(3):37. doi: 10.1007/s10456-025-09995-3.
295. Mohan R., Bajaj A., Gundappa M. Human Amnion Membrane: Potential Applications in Oral and Periodontal Field. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2017 Jan-Feb;7(1):15-21. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_359_16.
296. Fénelon M., Catros S., Fricain J.C. What is the benefit of using amniotic membrane in oral surgery? A comprehensive review of clinical studies. *Clin Oral Investig*. 2018 Jun;22(5):1881-1891. doi: 10.1007/s00784-018-2457-3.
297. Ingraldi A.L., Audet R.G., Tabor A.J. The Preparation and Clinical Efficacy of Amnion-Derived Membranes: A Review. *J Funct Biomater*. 2023 Oct 20;14(10):531. doi: 10.3390/jfb14100531.
298. Douadi S., Barzegar M., Taghavi E.A., Eini M., Ehterami A., Stokes K., et al. Applications of acellular human amniotic membrane in regenerative medicine. *Life Sci*. 2022 Dec 1;310:121032. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121032.
299. Guo X., Zhang W., Lu J., Zhu Y., Sun H., Xu D., et al. Amniotic miracle: Investigating the unique development and applications of amniotic membrane in wound healing. *Skin Res Technol*. 2024 Jul;30(7):e13860. doi: 10.1111/srt.13860.
300. Venkatesan N., Lavu V., Balaji S.K. Clinical efficacy of amniotic membrane with biphasic calcium phosphate in guided tissue regeneration of intrabony

- defects- a randomized controlled clinical trial. *Biomater Res.* 2021 May 6;25(1):15. doi: 10.1186/s40824-021-00217-7.
301. Barrera V., Rathbone S., Joseph A., Rooney P. Development of human amniotic membrane products for regenerative medicine applications. *BMJ Open Ophthalmol.* 2022 Nov;7(Suppl 2):A11. doi: 10.1136/bmjophth-2022-EEBA.26.
 302. Devarampati L.J., Koduganti R.R., Savant S., Gullapelli P., Manchala S., Mydukuru A. Role of Placental Extracts in Periodontal Regeneration: A Literature Review. *Cureus.* 2022 Jun 17;14(6):e26042. doi: 10.7759/cureus.26042.
 303. Бамбуляк А.В., Кузняк Н.Б., Лопушняк Л.Я., Дмитренко Р.Р., Бойчук О.М. Використання остеопластичних матеріалів для заповнення кісткових дефектів щелеп після проведеного хірургічного лікування пацієнтів груп дослідження. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2021;21(4 (76)):98-107.
 304. Погранична Х.Р., Вовк В.І. Регенерація кісткової рани нижньої щелепи в експерименті при застосуванні остеопластичних матеріалів «Кергап Т» та «Остеопор». *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.* 2005;4:45-50.
 305. Лихицкий А.А. Влияние криоконсервированной плацентарной ткани на остеогенез в эксперименте при переломе нижней челюсти. *Клінічна стоматологія.* 2016;1:37-41. <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2016.1.6150>.
 306. Pogozhykh O., Prokopyuk V., Figueiredo C., Pogozhykh D. Placenta and Placental Derivatives in Regenerative Therapies: Experimental Studies, History, and Prospects. *Stem Cells Int.* 2018 Jan 18;2018:4837930. doi: 10.1155/2018/4837930.

307. Bowen C.M., Ditmars F.S., Gupta A., Reems J.A., Fagg W.S. Cell-Free Amniotic Fluid and Regenerative Medicine: Current Applications and Future Opportunities. *Biomedicines*. 2022 Nov 17;10(11):2960. doi: 10.3390/biomedicines10112960.
308. Malek A., Bersinger N.A. Human placental stem cells: biomedical potential and clinical relevance. *J Stem Cells*. 2011;6(2):75-92. PMID: 22997848.
309. Zhang S., Zhang W., Li Y., Ren L., Deng H., Yin X., et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Differentiation Into Odontoblast-Like Cells and Endothelial Cells: A Potential Cell Source for Dental Pulp Tissue Engineering. *Front Physiol*. 2020 Jun 23;11:593. doi: 10.3389/fphys.2020.00593.
310. Kong L., Li J., Bai Y., Xu S., Zhang L., Chen W., et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase enhances the dentin-pulp complex regeneration mediated by crosstalk between vascular endothelial cells and dental pulp stem cells. *J Transl Med*. 2024 Jan 16;22(1):61. doi: 10.1186/s12967-024-04863-y.
311. Hu Z., Jiang Z., Meng S., Liu R., Yang K. Research Progress on the Osteogenesis-Related Regulatory Mechanisms of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cell Rev Rep*. 2023 Jul;19(5):1252-1267. doi: 10.1007/s12015-023-10521-5.
312. Kelly G.S. Quercetin. Monograph. *Altern Med Rev*. 2011 Jun;16(2):172-94. PMID: 21649459.
313. Кверцетин [Інтернет]. Нормативно-директивні документи МОЗ України [цитовано 2025 Жовт. 8]. Доступно: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=43352>
314. Li Y., Yao J., Han C., Yang J., Chaudhry M.T., Wang S., et al. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*. 2016 Mar 15;8(3):167. doi: 10.3390/nu8030167.

315. Alizadeh S.R., Ebrahimzadeh M.A. Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review. *Eur J Med Chem.* 2022 Feb 5;229:114068. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.114068.
316. Tsai C.F., Chen G.W., Chen Y.C., Shen C.K., Lu D.Y., Yang L.Y., et al. Regulatory Effects of Quercetin on M1/M2 Macrophage Polarization and Oxidative/Antioxidative Balance. *Nutrients.* 2021 Dec 24;14(1):67. doi: 10.3390/nu14010067.
317. Cheng S.C., Huang W.C., Pang J., Wu Y.H., Cheng C.Y. Quercetin Inhibits the Production of IL-1 β -Induced Inflammatory Cytokines and Chemokines in ARPE-19 Cells via the MAPK and NF- κ B Signaling Pathways. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 17;20(12):2957. doi: 10.3390/ijms20122957.
318. Taskan M.M., Gevrek F. Quercetin Decreased Alveolar Bone Loss and Apoptosis in Experimentally Induced Periodontitis Model in Wistar Rats. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2020;19(4):436-448. doi: 10.2174/1871523019666200124114503.
319. Wei Y., Fu J., Wu W., Ma P., Ren L., Yi Z., et al. Quercetin Prevents Oxidative Stress-Induced Injury of Periodontal Ligament Cells and Alveolar Bone Loss in Periodontitis. *Drug Des Devel Ther.* 2021 Aug 12;15:3509-3522. doi: 10.2147/DDDT.S315249.
320. Tang J., Li J., Hou Z., He R., Li B., Gong J., et al. Dasatinib and Quercetin Mitigate Age-Related Alveolar Bone Inflammaging and Neutrophil Infiltration. *Oral Dis.* 2025 Jun;31(6):1800-1815. doi: 10.1111/odi.15291.
321. Li M., Xu Z. Quercetin in a lotus leaves extract may be responsible for antibacterial activity. *Arch Pharm Res.* 2008 May;31(5):640-4. doi: 10.1007/s12272-001-1206-5.
322. Shahzad M., Millhouse E., Culshaw S., Edwards C.A., Ramage G., Combet E. Selected dietary (poly)phenols inhibit periodontal pathogen growth

- and biofilm formation. *Food Funct.* 2015 Mar;6(3):719-29. doi: 10.1039/c4fo01087f.
323. Shamsudin N.F., Ahmed Q.U., Mahmood S., Ali Shah S.A., Khatib A., Mukhtar S., et al. Antibacterial Effects of Flavonoids and Their Structure-Activity Relationship Study: A Comparative Interpretation. *Molecules.* 2022 Feb 9;27(4):1149. doi: 10.3390/molecules27041149.
 324. Винярска А.В. Кверцетин: біологічна активність, терапевтичний потенціал та перспективи використання. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine & Biotechnologies Series: Veterinary Sciences.* 2024;Vol 26, Issue 116:242.
 325. Qi W., Qian J., Hu L., Xie X. Risk factors of sinus perforation after extraction of upper third molars in proximity with the sinus floor. *BMC Oral Health.* 2025 Nov 10;25(1):1768. doi: 10.1186/s12903-025-07144-2.
 326. Dinu C., Manea A., Tomoiagă D., Băciuş M., Almăşan O., Mitre A.O., et al. Recovery following Orthognathic Surgery Procedures-A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov 30;19(23):16028. doi: 10.3390/ijerph192316028.
 327. Petrini M., Ferrante M., Trentini P., Perfetti G., Spoto G. Effect of pre-operative low-level laser therapy on pain, swelling, and trismus associated with third-molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017 Jul 1;22(4):e467-e472. doi: 10.4317/medoral.21398.
 328. Koç O., Er N., Karaca Ç., Bilginaylar K. Comparison of the effects of submucosal hyaluronidase and dexamethasone on postoperative edema, pain, trismus, and infection following impacted third molar surgery. *BMC Oral Health.* 2024 Aug 30;24(1):1018. doi: 10.1186/s12903-024-04729-1.
 329. Shuborna N.S., Chaiyasamut T., Sakdajeyont W., Vorakulpipat C., Rojvanakarn M., Wongsirichat N. Generation of novel hyaluronic acid biomaterials for study of pain in third molar intervention: a review. *J Dent*

- Anesth Pain Med. 2019 Feb;19(1):11-19. doi: 10.17245/jdapm.2019.19.1.11. Epub 2019 Feb 28.
330. Domic D., Bertl K., Lang T., Pandis N., Ulm C., Stavropoulos A. Hyaluronic acid in tooth extraction: a systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical trials. Clin Oral Investig. 2023 Dec;27(12):7209-7229. doi: 10.1007/s00784-023-05227-4.
 331. Al-Saadi T.S., Al-Quisi A.F. The Influence of the Hyaluronic Acid Gel on the Postoperative Sequelae following Surgical Removal of the Impacted Mandibular Third Molar in Comparison with the A-PRF: A Randomized Controlled Trial. Int J Biomater. 2023 Apr 29;2023:1883460.
 332. Bertossi D., Barone A., Iurlaro A., Marconcini S., De Santis D., Finotti M., et al. Odontogenic Orofacial Infections. J Craniofac Surg. 2017 Jan;28(1):197-202. doi: 10.1097/SCS.00000000000003250.
 333. Kwiatkowska M.A., Szczygielski K., Chloupek A., Szczupak P., Jurkiewicz D. Clinical characteristics of odontogenic sinusitis with periapical lesions. Am J Otolaryngol. 2022 Mar-Apr;43(2):103338. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103338.
 334. Tek M., Metin M., Sener I., Bereket C., Tokac M., Kazancioglu H.O., et al. The predominant bacteria isolated from radicular cysts. Head Face Med. 2013 Sep 5;9:25. doi: 10.1186/1746-160X-9-25.
 335. Siqueira Jr., Rôças I.N. Microbiology and treatment of acute apical abscesses. Clin Microbiol Rev. 2013 Apr;26(2):255-73. doi: 10.1128/CMR.00082-12.
 336. Shweta, Prakash S.K. Dental abscess: A microbiological review. Dent Res J (Isfahan). 2013 Sep;10(5):585-91.
 337. Sharaf P.H., Backly R.M., Sherif R.A., Zaazou A.M., Hafez S.F. Microbial identification from traumatized immature permanent teeth with periapical lesions using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass

spectrometry. BMC Oral Health. 2022 Dec 31;22(1):661. doi: 10.1186/s12903-022-02562-y.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Khattou V.V. Characteristics of bone defect replacement methods and controlled bone regeneration: a comparative study. *Bull Problem Biol Med.* 2023;1(168):73-9.

2. Хатту В.В., Бойко І.В., Гаврильєв В.М., Буханченко О.П., Локес К.П. Інтенсивність катаболізму колагену за умов формування післяопераційного дефекту кісткової тканини нижньої щелепи. *Act Probl Modern Med.* 2023;23(4):203-6.

3. Khattou V.V., Ivanytska O.S., Havryliev V.M., Buhanchenko O.P., Boyko I.V., Lokes K.P., et al. Dynamics of bone formation and osteoresorption markers in patients with postoperative mandibular bone defects. *World Med Biol.* 2023;4(86):167-70.

4. Хатту В.В. Кісткоутворення та остеорезорбція у пацієнтів із післяопераційними дефектами кісткової тканини нижньої щелепи на тлі запальних процесів / В.В. Хатту // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2024. – Т. 24, вип. 2 (86). – С. 96–98.

5. Khattou V., Lokes K., Havryliev V., Yatsenko P., Boyko I., Tsybulniak A., & Avetikov D. Dynamics of clinical indicators of post-extraction wound healing under the conditions of local use of cryopreserved placenta. *Ukrainian Dental Almanac*, 2025 (2), 32-35.

Додаток Б

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Порівняльна характеристика змін клінічних показників після проведення цистектомії на нижній щелепі / Хатту В.В., Буханченко О.П., Бойко І.В. // Екстрена та невідкладна допомога в Україні: організаційні, правові, клінічні аспекти: матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Полтава, 23 лютого 2024 р. – Полтава, 2024. – С. 168–170.
2. Комплексне обстеження пацієнтів із патологічними рубцями шкіри обличчя / Буханченко О.П., Бойко І.В., Хатту В.В., Лупачова К.Є / Застосування сучасних протоколів лікування в щелепно-лицевій хірургії та стоматології матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Полтава, 10-11.04.2025р. – Полтава, 2025. – С.8-10.
3. Доповідь на другому міжнародному морфологічному симпозіумі «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» 22–23 червня 2023 року Полтава. Аветіков Д.С., Хатту В.В., Іваницький І.О., Іваницька О.С., Буханченко О.П. «Можливості використання кріоекстракту плаценти для оптимізації репаративної регенерації кісткової тканини після операції видалення зуба».
4. Стендова доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні методи відновлення зубів». 27–28 квітня 2023 року Полтава. Аветіков Д.С., Хатту В.В., Іваницька О.С., Буханченко О.П. «Вдосконалення інтраопераційної профілактики місцевих ускладнень після цистектомії у поєднанні з операцією видалення зубів».
5. Доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2023». 1 грудня 2023 року м. Полтава. Хатту В.В. «Інтенсивність катаболізму колагену за умов формування післяопераційного дефекту кісткової тканини нижньої щелепи».
6. Доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції з

міжнародною участю «Проблеми і перспективи стоматології та щелепно-лицевої хірургії в умовах сьогодення». 30 листопада 2023 року м. Полтава. Хатту В.В., Аветіков Д.С., Титаренко В.І., Ківа Т.В. «Використання кріоекстракту плаценти для оптимізації репаративної регенерації кісткової тканини при заміщенні кісткових дефектів після операції видалення зуба».

7. Стендова доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 70-й річниці з дня народження доктора медичних наук, професора Михайла Дмитровича Короля «Нариси стоматологічної науки та практики-2023» 19–20 жовтня 2023 року Полтава. Хатту В.В., Локес К.П., Іваницька О.С., Луценко Н.В., Буханченко О.П. «Клінічна оцінка пацієнтів із післяопераційними малими дефектами кісткової тканини нижньої щелепи».

8. Стендова доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Профілактика – запорука стоматологічного здоров'я нації» 29 лютого – 01 березня 2024 року Полтава. Хатту В., Локес К., Іваницька О. «Особливості клінічної оцінки післяопераційного стану пацієнтів при проведенні оперативних втручань, що формують дефект тканини нижньої щелепи».

9. Стендова доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій до дня народження фундатора Полтавської школи ортодонції Л.П. Григор'євої «Сучасні особливості реабілітації ортодонтичних пацієнтів різного віку» 4–5 квітня 2024 року Полтава. Хатту В.В., Локес К.П., Аветіков Д.С. «Обґрунтування використання кріоконсервованої плаценти для оптимізації репаративної регенерації нижньої щелепи (преклінічне дослідження)».

10. Стендова доповідь на V Всеукраїнській дистанційній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Екстрена та невідкладна медицина в Україні: організаційні, правові, клінічні аспекти» 28 лютого 2025 року Полтава. «Ускладнення після видалення зуба на тлі запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації». Хатту В.В., Іваницька О.С., Мокан О.І.,

Буханченко О.П., Бойко І.В.

11. Стендова доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Застосування сучасних протоколів лікування в щелепно-лицевій хірургії та стоматології» 10–11 квітня 2025 року Полтава. Хатту В.В., Хатту Т. «Негативні наслідки після операції видалення зуба на тлі запальних захворювань щелепно-лищевої локалізації».

12. Стендова доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Захворювання скронево-нижньощелепного суглобу. мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування» 22 травня 2025 року Полтава. Хатту В.В., Локес К.П., Аветіков Д.С. «Аналіз ускладнень операції видалення зуба за умов наявності запального процесу».

Додаток В1

«Затверджую»

Перший проректор ЗВО
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного
медичного університету
проф. Дворник В.М.
« » 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: «Оцінка клінічних показників загоєння постекстракційної рани за умов місцевого використання кріоконсервованої плаценти».

Ким запроваджено, адреса, автори: Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Хатту В.В., Локес К.П., Гаврилів В.М., Яценко П. І., Бойко І.В., Цибульняк А.В., Аветіков Д.С.

Джерело інформації: Хатту, В., Локес, К., Гаврилів, В., Яценко, П., Бойко, І., Цибульняк, А., Аветіков, Д. (2025). ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАГОЄННЯ РАН ПІСЛЯ ЕКСТРАКЦІЇ ЗА УМОВ МІСЦЕВОГО ВИКОРИСТАННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ. Український стоматологічний альманах, (2), 32-35.
<https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2025.06>

Впроваджено: на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ПДМУ, м. Полтава, завідувач к. мед. н, доцент Локес Катерина Петрівна.

Результати застосування методу: жовтень 2023 - жовтень 2025 р.

Включено: до тематичного плану лекцій та практичних занять ОК «Хірургічна стоматологія» ОПП Стоматологія, Модуль 5 («Реконструктивно-відновлювальна хірургія щелепно – лицевої ділянки»).

Оговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол № 5 від 23.10.2025 р.)

Зауваження та пропозиції: _____ не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
хірургічної стоматології
та щелепно-лицевої хірургії
Полтавського державного
медичного університету
кандидат медичних наук, доцент

Катерина ЛОКЕС

Додаток В2

«Затверджую»

Головний лікар
КП «Полтавська обласна
клінічна лікарня
ім. М.В. Скліфосовського
Полтавської обласної ради»

Оксак І.М.
« 11 » жовтня 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: «Оцінка клінічних показників загоєння постекстракційної рани за умов місцевого використання кріоконсервованої плаценти».

Ким запроваджено, адреса, автори: Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Хатту В.В., Локес К.П., Гаврилів В.М., Яценко П. І., Бойко І.В., Цибульняк А.В., Аветіков Д.С.

Джерело інформації: Хатту, В., Локес, К., Гаврилів, В., Яценко, П., Бойко, І., Цибульняк, А., Аветіков, Д. (2025). ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАГОЄННЯ РАН ПІСЛЯ ЕКСТРАКЦІЇ ЗА УМОВ МІСЦЕВОГО ВИКОРИСТАННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ. Український стоматологічний альманах, (2), 32-35.
<https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2025.06>

Де і коли впроваджено: відділення щелепно-лицевої хірургії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради»

Результати застосування методу жовтень 2023 - жовтень 2025 р.
Позитивні (кількість спостережень) 90
Не визначені: 0
Негативні: 0

Ефективність впровадження: Зниження постопераційних ускладнень при заміщенні кісткових дефектів на тлі запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації.

Зауваження та пропозиції: не вносились _____

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділенням
щелепно-лицевої хірургії

Володимир МИКИТЕНКО



Додаток В3

«Затверджую»

Перший проректор

Запорізького державного

медико-фармацевтичного університету

доцент Микола АВРАМЕНКО

» _____ 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: «Оцінка клінічних показників загоєння постекстракційної рани за умов місцевого використання кріоконсервованої плаценти».

Ким запроваджено, адреса, автори: Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Хатту В.В., Локес К.П., Гаврилів В.М., Яценко П. І., Бойко І.В., Цибульняк А.В., Аветіков Д.С.

Джерело інформації: Хатту, В., Локес, К., Гаврилів, В., Яценко, П., Бойко, І., Цибульняк, А., Аветіков, Д. (2025). ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАГОЄННЯ РАН ПІСЛЯ ЕКСТРАКЦІЇ ЗА УМОВ МІСЦЕВОГО ВИКОРИСТАННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ. Український стоматологічний альманах, (2), 32-35. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2025.06>

Назва установи, де відбулося впровадження: впроваджено у навчальний процес кафедри хірургічної та пропедевтичної стоматології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя.

Форма впровадження: включено до тематичного плану лекційних та практичних занять для здобувачів вищої освіти та лікарів-інтернів за спеціальністю 221 «Стоматологія».

Результати застосування методу: жовтень 2023 - жовтень 2025 р.

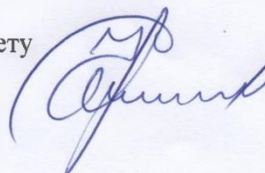
Оговорено та затверджено на засіданні кафедри:

протокол №3 від 6.10. 2025 р.

Зауваження та пропозиції: _____ не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри хірургічної та пропедевтичної стоматології
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
к. мед. н., доцент

 Сергій ЧЕРТОВ

Додаток В4

Центр стоматологічної імплантації
"КЛІНІКА ЧЕРТОВА"
 м. Запоріжжя
 вул. Дмитра Донцова, в. прим. 48
 Головний лікар
 Сергій Чертов
 «29» жовтня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження:

Назва впровадження: «Оцінка клінічних показників загоєння постекстракційної рани за умов місцевого використання кріоконсервованої плаценти».

Ким запроваджено, адреса, автори: Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Хатту В.В., Локес К.П., Гаврилієв В.М., Яценко П. І., Бойко І.В., Цибульняк А.В., Аветіков Д.С.

Джерело інформації: Хатту, В., Локес, К., Гаврилієв, В., Яценко, П., Бойко, І., Цибульняк, А., Аветіков, Д. (2025). ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАГОЄННЯ РАН ПІСЛЯ ЕКСТРАКЦІЇ ЗА УМОВ МІСЦЕВОГО ВИКОРИСТАННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ. Український стоматологічний альманах, (2), 32-35.
<https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2025.06>

Впроваджено: Центр стоматологічної імплантації «Клініка Чертова»

Термін впровадження: жовтень 2023 - жовтень 2025 р.

Позитивні (кількість спостережень) 90

Не визначені: 0

Негативні: 0

Ефективність впровадження: Зниження постопераційних ускладнень при заміщенні кісткових дефектів на тлі запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри хірургічної та
 пропедевтичної стоматології
 Запорізького державного
 медико-фармацевтичного університету
 к. мед. н., доцент

Сергій ЧЕРТОВ

Додаток В5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти

з науково-педагогічної роботи

Буковинського державного

медичного університету

доцент  Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

«__» _____ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції, яка впроваджується. Комбінована терапія з використанням кріоекстракту плаценти та кверцетину для стимуляції регенерації кісткової тканини після видалення зубів.

2. Установа, що розробила, поштова адреса. Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії.

3. Автори. Хатту В.В., Іваницька О.С., Гаврильєв В.М., Буханченко О.П., Бойко І.В., Локес К.П., Аветіков Д.С.

4. Джерело інформації. Khatrou VV, Ivanytska OS, Havryliev VM, Buhanchenko OP, Boyko IV, Lokes KP, Avetikov DS. Dynamics of bone formation and osteoresorption markers in patients with postoperative mandibular bone defects. World of Medicine and Biology. 2023;4(86):167–170. doi.org/10.26724/2079-8334-2023-4-86-167-170

5. Назва установи, де впроваджено. Буковинський державний медичний університет кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії.

6. Форма впровадження. Включено до тематичного плану лекційних та практичних занять кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії для здобувачів вищої освіти та лікарів-інтернів за спеціальністю 221 «Стоматологія»

7. Терміни впровадження: січень 2024-жовтень 2025.

8. Обговорено і затверджено на засіданні кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, протокол № 12 від «12» 10 2025 р.

9. Зауваження та пропозиції. Не вносилися.

«12» 10 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

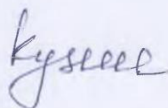
Завідувач кафедри хірургічної стоматології

та щелепно-лицевої хірургії

Буковинського державного

медичного університету

д. мед. н., професор



Наталія КУЗНЯК

Додаток В6

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор

ОКНП «Чернівецька обласна

клінічна лікарня»

проф. Дмитро ДОМБРОВСЬКИЙ

«__» _____ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження. Комбінована терапія з використанням кріоекстракту плаценти та кверцетину для стимуляції регенерації кісткової тканини після видалення зубів.

2. Установа-розробник, адреса. Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії.

3. Автори впровадження. Хатту В.В., Іваницька О.С., Гаврильєв В.М., Буханченко О.П., Бойко І.В., Локес К.П., Аветіков Д.С.

4. Джерела інформації. Khatou VV, Ivanytska OS, Havryliev VM, Buhanchenko OP, Boyko IV, Lokes KP, Avetikov DS. Dynamics of bone formation and osteoresorption markers in patients with postoperative mandibular bone defects. World of Medicine and Biology. 2023;4(86):167–170. doi.org/10.26724/2079-8334-2023-4-86-167-170

5. Де впроваджено. Відділення щелепно-лицевої хірургії ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»

6. Терміни впровадження: січень 2024 - жовтень 2025 р.

7. Загальна кількість спостережень: 62

а) позитивні (кількість спостережень) - 62;

б) негативні (кількість спостережень) - 0;

в) невизначені (кількість спостережень) - 0;

8. Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями, викладеними в джерелах інформації (п.4). Зниження кількості ліжко днів перебування пацієнта у стаціонарі.

9. Зауваження, пропозиції. Рекомендовано для впровадження у лікувальний процес.

«__» _____ 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення

щелепно-лицевої хірургії

ОКНП «Чернівецька обласна

клінічна лікарня»

Микола ТОКАР

Додаток В7

Головний лікар стоматологічної клініки Reface dental clinic



«Затверджую»

Денис Семенов

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження:

Назва впровадження: «Оцінка клінічних показників загоєння постекстракційної рани за умов місцевого використання кріоконсервованої плаценти».

Ким запроваджено, адреса, автори: Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Хатту В.В., Локес К.П., Гаврилієв В.М., Яценко П. І., Бойко І.В., Цибульняк А.В., Аветіков Д.С.

Джерело інформації: Хатту, В., Локес, К., Гаврилієв, В., Яценко, П., Бойко, І., Цибульняк, А., Аветіков, Д. (2025). ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАГОЄННЯ РАН ПІСЛЯ ЕКСТРАКЦІЇ ЗА УМОВ МІСЦЕВОГО ВИКОРИСТАННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ. Український стоматологічний альманах (2), 32-35.

<https://doi.Org/10.31718/2409-0255.2.2025.06>

Впроваджено: стоматологічна клініка Reface dental clinic

Термін впровадження: жовтень 2023 - жовтень 2025 р.

Позитивні (кількість спостережень) 90

Не визначені: 0

Негативні: 0

Ефективність впровадження: Зниження постопераційних ускладнень при заміщенні кісткових дефектів на тлі запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження: Сергій Ткаченко Сергій Ткаченко

Додаток В8



Затверджую

Проректор з наукової роботи
ДВНЗ «Ужгородський національний
університет», МОН України
Іван МИРОНЮК

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Оцінка клінічних показників загоєння постекстракційної рани за умов місцевого використання кріоконсервованої плаценти.

Ким запроваджено, адреса, автори: Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Хатту ВВ, Бойко ІВ, Гаврильєв ВМ, Буханченко ОП, Локес КП.

Джерело інформації: Хатту ВВ, Бойко ІВ, Гаврильєв ВМ, Буханченко ОП, Локес КП. Інтенсивність катаболізму колагену за умов формування післяопераційного дефекту кісткової тканини нижньої щелепи. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):203-206. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.203>

Впроваджено: в навчальний процес кафедри стоматології післядипломної освіти віку ДВНЗ «Ужгородський національний університет», МОН України.

Результати застосування методу: жовтень 2023 - жовтень 2025 р.

Включено: до тематичного плану лекцій, семінарських та практичних занять для інтернів та курсантів за спеціальністю «хірургічна стоматологія».

Зауваження та пропозиції: продовжити впровадження.

Відповідальна за впровадження :

Професор кафедри стоматології післядипломної освіти
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», МОН України
доктор медичних наук, професор

Оксана КЛІТИНСЬКА

Додаток В9



Затверджую
Головний лікар ТОВ
«Університетська
стоматологічна поліклініка»
Мирослава ЛЯХІНА
_____ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Оцінка клінічних показників загоєння постекстракційної рани за умов місцевого використання кріоконсервованої плаценти.

Ким запроваджено, адреса, автори: Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Хатту ВВ, Бойко ІВ, Гаврильєв ВМ, Буханченко ОП, Локес КП.

Джерело інформації: Хатту ВВ, Бойко ІВ, Гаврильєв ВМ, Буханченко ОП, Локес КП. Інтенсивність катаболізму колагену за умов формування післяопераційного дефекту кісткової тканини нижньої щелепи. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):203-206. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.203>

Де впроваджено: ТОВ «Університетська стоматологічна поліклініка», м. Ужгород.

Результати застосування методу жовтень 2023 - жовтень 2025 р.

Позитивні (кількість спостережень) 90

Не визначені: 0

Негативні: 0

Ефективність впровадження: Зниження постопераційних ускладнень при заміщенні кісткових дефектів на тлі запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації.

Зауваження та пропозиції: продовжити впровадження

Відповідальний за впровадження:

Мирослава ЛЯХІНА

Додаток В10



Затверджую
Головний лікар ТОВ
«Університетська
стоматологічна поліклініка»
Мирослава ЛЯХІНА
2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Оцінка клінічних показників загоєння постекстракційної рани за умов місцевого використання кріоконсервованої плаценти.

Ким запроваджено, адреса, автори: Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Хатту ВВ, Бойко ІВ, Гаврильєв ВМ, Буханченко ОП, Локес КП.

Джерело інформації: Хатту ВВ, Бойко ІВ, Гаврильєв ВМ, Буханченко ОП, Локес КП. Інтенсивність катаболізму колагену за умов формування післяопераційного дефекту кісткової тканини нижньої щелепи. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):203-206. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.203>

Де впроваджено: ТОВ «Університетська стоматологічна поліклініка», м. Ужгород.

Результати застосування методу жовтень 2023 - жовтень 2025 р.

Позитивні (кількість спостережень) 90

Не визначені: 0

Негативні: 0

Ефективність впровадження: Зниження постопераційних ускладнень при заміщенні кісткових дефектів на тлі запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації.

Зауваження та пропозиції: продовжити впровадження

Відповідальний за впровадження:

Мирослава ЛЯХІНА

Додаток В 11



Затверджую

Проректор з наукової роботи
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», МОН України
проф. Іван МИРОНЮК
2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Оцінка клінічних показників загоєння постекстракційної рани за умов місцевого використання кріоконсервованої плаценти.

Ким запроваджено, адреса, автори: Полтавський державний медичний університет, 36024 м. Полтава вул. Шевченко 23, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Хатту ВВ, Бойко ІВ, Гаврильєв ВМ, Буханченко ОП, Локес КП.

Джерело інформації: Хатту ВВ, Бойко ІВ, Гаврильєв ВМ, Буханченко ОП, Локес КП. Інтенсивність катаболізму колагену за умов формування післяопераційного дефекту кісткової тканини нижньої щелепи. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):203-206. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.203>

Впроваджено: в навчальний процес кафедри стоматології післядипломної освіти віку ДВНЗ «Ужгородський національний університет», МОН України.

Результати застосування методу: жовтень 2023 - жовтень 2025 р.

Включено: до тематичного плану лекцій, семінарських та практичних занять для інтернів та курсантів за спеціальністю «хірургічна стоматологія».

Зауваження та пропозиції: продовжити впровадження.

Відповідальна за впровадження :

Професор кафедри стоматології післядипломної освіти
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», МОН України
доктор медичних наук, професор

Оксана КЛІТИНСЬКА

Додаток Г
Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір

СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 137480

Науковий твір «Застосування екстракту кріоконсервованої плаценти в комбінації з кверцитином в схемі комплексної профілактики запальних ускладнень після операції видалення зуба»

(вид, назва твору)

Автор (співавтори) Хатту Вікторія Віталіївна, Аветіков Давид Соломонович, Локес Катерина Петрівна, Фаустова Марія Олексіївна

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності), псевдонім (за наявності))

Авторські майнові права належать спільно Хатту Вікторія Віталіївна, вул. Стрітенська, 38 А, кв. 23, м. Полтава, 36000; Аветіков Давид Соломонович, вул. О. Бідного, 3, кв. 14, м. Полтава, 36004; Локес Катерина Петрівна, вул. Сінна, 34, кв. 57, м. Полтава, 36039; Фаустова Марія Олексіївна, вул. Горбанівська, 9, кв. 16, с. Розсошенці, Полтавська обл., 38751

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) фізичної особи / найменування юридичної особи, адреса)

Дата реєстрації 30 червня 2025 р.

**Директор Державної організації
«Український національний
офіс інтелектуальної власності
та інновацій»**

Олена ОРЛЮК

