

**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М. І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КАНІШИНА ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА**

УДК: 616.716.4-001.5+616.156-001

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ІНТРАОПЕРАЦІЙНА ПРОФІЛАКТИКА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ  
УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ВИДАЛЕННЯ ОДНОКОРЕНЕВИХ ЗУБІВ НА  
ВЕРХНІЙ ЩЕЛЕПІ У ПАЦІЄНТІВ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В  
КОМПЕНСОВАНОМУ СТАНІ (КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ  
ДОСЛІДЖЕННЯ)**

221 «Стоматологія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело (підписано КЕП) Т. М. Канішина

Науковий керівник: Шкільняк Людмила Іванівна, кандидат медичних наук, доцент.

Вінниця 2022

## АНОТАЦІЯ

Канішина Тетяна. Інтраопераційна профілактика післяопераційних ускладнень після видалення однокорневих зубів на верхній щелепі у пацієнтів на тлі цукрового діабету в компенсованому стані (клініко-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія» – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2022.

Захист відбудеться у спецраді Вінницького національного медичного університету МОЗ України, 2022.

Метою роботи було вдосконалення профілактики післяопераційних ускладнень після видалення однокорневих зубів на верхній щелепі у пацієнтів на тлі цукрового діабету в компенсованому стані шляхом активізації механізмів регенерації постекстракційної рани з застосуванням PRF-згортку в комбінації з фотонним випромінюванням.

Для досягнення мети застосовувалися епідеміологічні, клінічні, експериментальні, морфологічні, морфометричні, інструментальні та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна дослідження полягає у:

- експериментальному доказі (вперше) ефективності комбінованого використання PRF технології та фотонного випромінювання для активізації процесів регенерації в лунці видаленого зуба на тлі ЦД, що дозволяє знизити ризик розвитку післяопераційних ускладнень;
- дослідженні морфологічної картини репаративних регенераційних процесів в постекстракційній рані при застосуванні PRF-згортків та фотонного випромінювання;
- розширенні наукові поняття щодо змін мікроциркулярного русла в тканинах пародонту зумовлених цукровим діабетом;
- встановлено покращення середнього вихідного значення

показника рівня мікроциркуляції (H) під впливом комбінованого лікування;

- вперше в клініці застосована комбінована дія PRF-згортків та фотонного випромінювання після видалення зуба у пацієнтів на тлі цукрового діабету в компенсованому стані, що сприяло профілактиці постекстракційних ускладнень.

Дисертаційне дослідження присвячено розробці ефективних методів профілактики ускладнень після операції видалення зубів у пацієнтів з цукровим діабетом.

Запропоновано нове рішення завдання покращення загоювання постекстракційної рани у пацієнтів на тлі ЦД, що дає можливість провадити в практичну охорону здоров'я досліджену неінвазивну методику.

Проведено експериментальне дослідження на 120 білих лабораторних щурах обох статей. Серія дослідів передбачала порівняння ефективності запропонованих способів стимуляції репаративних процесів в постекстракційній рані у тварин із змодельованим стрептозотоциновим цукровим діабетом. Для стимуляції регенераторних процесів проводили фотонну терапію та фіксували PRF-згортки в лунці зуба. В групі порівняння лунки зубів загоювалися самостійно. За результатами морфологічного дослідження виявлені відмінності мікроскопічної картини в препаратах контрольної групи та дослідних груп. Проведені морфометричні дослідження виявили, що запропоновані способи впливу на загоювання лунки призводили до зменшення відносної площі стромального набряку ( $25,16 \pm 0,84\%$  в групі без лікування до  $16,82 \pm 0,49\%$  в групі з лікуванням,  $p < 0,05$ ), зменшення кількості сегментоядерних лейкоцитів ( $284,0 \pm 4,82$  та відповідно  $42,0 \pm 1,32$  на третю добу спостереження,  $p < 0,05$ ), покращення ангиогенезу, так як більшою була кількість новоутворених судин ( $7,0 \pm 0,52$  та  $16,0 \pm 0,85$ ,  $p < 0,05$ ) та їх відносна площа ( $3,64 \pm 0,18\%$  та  $15,98 \pm 0,22\%$ ,  $p < 0,05$ ). В групах, де проводилося лікування раніше появлялися макрофаги та фібробласти, колагенові волокна та капіляри. Ці морфологічні ознаки доказують прискорення процесів регенерації під впливом фотонної терапії та

збагаченого тромбоцитами фібрину.

Результати морфологічного та морфометричного вивчення гістологічних препаратів з тканин, що заповнювали лунку зуба, у пацієнтів були співставними з результатами отриманими в ході експерименту. У групі де використовували фотонну терапію та PRF-згортки достовірно меншою ніж в групі без лікування була площа стромального набряку ( $19,48 \pm 0,68\%$  проти  $27,16 \pm 0,52\%$  на третю добу спостереження  $p < 0,05$ ,  $12,08 \pm 0,38\%$  проти  $15,12 \pm 0,43\%$  на сьому добу  $p < 0,05$ ), відносна площа судин грануляційної тканини була більшою ( $18,82 \pm 0,64\%$  та відповідно  $16,12 \pm 0,72\%$  на третю добу спостереження  $p < 0,05$ ,  $14,76 \pm 0,28\%$  і  $11,42 \pm 0,18\%$  на сьому добу  $p < 0,05$ ), різною була кількість судин в  $1 \text{ мм}^2$  ( $26 \pm 1,20$  і  $23 \pm 1,42$ ,  $p < 0,05$  на третю добу та  $21 \pm 1,32$  і  $18 \pm 0,57$ ,  $p < 0,05$  на сьому добу). При визначенні кількості клітинних елементів грануляційної тканини з розрахунку на  $1 \text{ мм}^2$  встановлені достовірні відмінності між різними групами. В групі, де проводили стимуляцію регенерації кількість сегментоядерних лейкоцитів була меншою ( $178 \pm 3,39$  на третю добу та  $214 \pm 4,76$  в групі без лікування,  $p < 0,05$ ), раніше появлялися макрофаги та фібробласти. Наведені результати гістоморфометричного дослідження доводить ефективність комбінованого використання фотонної терапії та PRF для покращення загоювання постекстракційних ран у пацієнтів з ЦД.

Клінічну частину роботи склало проспективне дослідження до складу якого включені 90 пацієнтів, у 60 з них підтверджений діагноз цукрового діабету, 30 пацієнтів (1 група) не хворіли на цукровий діабет та склали групу порівняння. До 2-ї групи ввійшли 30 пацієнтів, що хворіють на цукровий діабет, яким проводилось видалення зуба без застосування додаткового місцевого лікування, 3-ю групу склали 30 пацієнтів, що хворіють на цукровий діабет, яким проводилось видалення зуба і застосовувалась фотонна терапія та внесення в лунку видаленого зуба PRF-згортки.

В ході спостереження встановлені різні терміни повної епітелізації

лунки: в 1 групі він склав  $13,8 \pm 1,2$  доби, в 2 групі спостереження склав  $21,1 \pm 1,7$  доби, а в 3 групі –  $16,3 \pm 1,4$  доби (результати всіх груп відрізняються достовірно  $p < 0,05$ ). Такі результати доводять, що на тлі ЦД процеси регенерації в лунці зуба проходять повільніше, також доведена клінічна ефективність використання фотонної терапії в поєднанні із збагаченим тромбоцитами фібрином.

Для оцінки протікання післяопераційного періоду проведено оцінювання рівня невротій та сенсорних порушень використовуючи шкалу загальної оцінки симптомів невротії NTSS–9 та встановлено, що інтенсивність цих проявів на фоні лікування були слабшими та достовірно відрізнялися від показників у групі без лікування:  $6,93 \pm 0,13$  балів та  $10,90 \pm 0,14$  на сьомий день спостереження і  $3,03 \pm 0,07$  та  $7,82 \pm 0,14$  на чотирнадцятий день.

При дослідженні зміни середніх розмірів обличчя, що кількісно оцінює післяопераційний набряк, встановлений найбільший абсолютний та відносний приріст показників у 2-ій групі:  $4,67 \pm 0,09$  см та  $8,08 \pm 0,11\%$  на першу добу,  $4,8 \pm 0,17$  см та  $8,31 \pm 0,18\%$  в третю добу, що було статистично значущим у порівнянні із доопераційним рівнем.

Для оцінки мікроциркуляції тканин пародонту нами була розроблена методика проведення фотоплетизмографії в післяопераційній ділянці використовуючи оптоелектронний діагностичний комплекс аналізу мікроциркуляторних порушень. Аналізували середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції (H) та встановили, що використання комплексного лікування у хворих третьої групи дозволяє отримати середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції по відношенню до першої групи з коефіцієнтом кореляції  $94,6\%$  ( $p < 0,05$ ) на 14 добу лікування. При цьому для другої групи середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції на 14 добу більше на  $22,3\%$  ( $p < 0,05$ ) відповідно першої групи і на  $29,2\%$  ( $p < 0,05$ ) – третьої групи, що свідчить про повільне загоснення та відновлення рівня тканинної мікроциркуляції в цій групі.

Цінність отриманих результатів в обґрунтуванні практичних рекомендації для зменшення постекстракційних ускладнень.

Ключові слова: цукровий діабет, фотонна терапія, фібрин, регенерація, лунка зуба, фотоплетизмографія, постекстракційна рана, експеримент, карієс зуба, поширеність карієсу, стоматологічний статус, порожнина роту.

### ANNOTATION

Kanishyna Tetiana. Intraoperative prevention of postoperative complications after extraction of single rooted teeth on the upper jaw in patients with diabetes mellitus in a compensated state (clinical and experimental study). - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for conferring the Doctor of Philosophy Degree (PhD) in the Field of study 22 Health care, Program Subject Area 221 Dentistry. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, 2022.

Thesis defense will take place in the Special Council of Vinnytsia National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2022.

The aim of the work was to improve the prevention of postoperative complications after extraction of single-rooted teeth on the upper jaw in patients with diabetes mellitus in a compensated state by activating the mechanisms of post-extraction wound regeneration using a PRF clot in combination with photon radiation.

To achieve the goal, epidemiological, clinical, experimental, morphological, morphometric, instrumental and statistical research methods were used.

The scientific novelty of the research lies in:

- experimental proof (for the first time) of the effectiveness of combined use of PRF technology and photon radiation in activating regeneration processes in the socket of an extracted tooth associated with diabetes mellitus, which reduces the risk of postoperative complications;

- study of the morphological picture of reparative regenerative processes in the post-extraction wound when using PRF clots and photon radiation;

- expanded scientific concepts of changes in the microcirculation in periodontal tissues caused by diabetes mellitus;
- improvement in the average initial value of the index of microcirculation level (H) was established under the influence of combined treatment;
- for the first time in the clinic, the combined effect of PRF clots and photon radiation was applied after tooth extraction in patients with diabetes mellitus in a compensated state, which contributed to the prevention of post-extraction complications.

Dissertation research is devoted to the development of effective methods for the prevention of complications after upper jaw teeth extraction surgery in patients with diabetes mellitus.

A new solution to the problem of improving the healing of the post extraction wound on the background of DM is proposed, which allows the investigated non-invasive technique to be carried out in practical health care.

An experimental study was carried out on 120 white laboratory rats of both sexes. A series of researches was supposed to compare the effectiveness of proposed methods of stimulating reparative processes in the post-extraction wound in animals with simulated streptozotocin induced diabetes mellitus. To stimulate regenerative processes, photon therapy was performed and a PRF clot was fixed in the tooth socket. In the comparison group, tooth sockets healed independently. According to the results of the morphological study, differences in the microscopic picture were found in the preparations of the control and experimental groups. Conducted morphometric studies showed that proposed methods of effecting the healing of the alveolar socket led to a decrease in the relative area of stromal edema ( $25.16 \pm 0.84\%$  in the group without treatment to  $16.82 \pm 0.49\%$  in the group with treatment,  $p < 0.05$ ), a decrease in the number of segmented leukocytes ( $284.0 \pm 4.82$  and, respectively,  $42.0 \pm 1.32$  on the third day is observed,  $p < 0.05$ ), increased angiogenesis, since the number of newly formed vessels was greater ( $7.0 \pm 0.52$  and  $16.0 \pm 0.85$ ,  $p < 0.05$ ) and their relative area ( $3.64 \pm 0.18\%$  and  $15.98 \pm 0.22\%$ ,  $p < 0.05$ ). Macrophages and fibroblasts, collagen fibers and capillaries appeared in

the groups treated earlier. These morphological signs prove the acceleration of regeneration processes under the influence of photon therapy and platelet-riched fibrin.

The results of morphological and morphometric study of histological preparations from the tissues filling the tooth socket in patients were comparable to those obtained during the experiment. In the group where photon therapy and PRF clot were used, the area of stromal edema was significantly smaller than in the group without treatment ( $19.48 \pm 0.68\%$  vs  $27.16 \pm 0.52\%$  on the third day of observation  $p < 0.05$ ,  $12.08 \pm 0.38\%$  vs  $15.12 \pm 0.43\%$  on the seventh day  $p < 0.05$ ), relative area of granulation tissue vessels was greater ( $18.82 \pm 0.64\%$  and, respectively,  $16.12 \pm 0.72\%$  on the third day of observation  $p < 0.05$ ,  $14.76 \pm 0.28\%$  and  $11.42 \pm 0.18\%$  on the seventh day  $p < 0.05$ ), the number of vessels in  $1 \text{ mm}^2$  was different ( $26 \pm 1.20$  and  $23 \pm 1.42$ ,  $p < 0.05$  on the third day and  $21 \pm 1.32$  and  $18 \pm 0.57$ ,  $p < 0.05$  on the seventh day). When determining the number of cellular elements of granulation tissue at  $1 \text{ mm}^2$ , reliable differences between different groups were established. In the group where regeneration was stimulated, the number of segmented leukocytes was lower ( $178 \pm 3.39$  on the third day and  $214 \pm 4.76$  in the group without treatment,  $p < 0.05$ ), macrophages and fibroblasts appeared earlier. The given results of the histomorphometric study prove the effectiveness of the combined use of photon therapy and PRF to improve the healing of post-extraction wounds in patients with DM.

The clinical part of work was a prospective study, which included 90 patients, the diagnosis of diabetes mellitus was confirmed in 60 patients, 30 patients (group 1) did not suffer from diabetes mellitus and constituted the comparison group. Group 2 included 30 patients with diabetes who underwent tooth extraction without additional local treatment, group 3 consisted of 30 patients with diabetes who underwent tooth extraction and photon therapy and introduction of PRF clot into the extraction socket.

During follow-up, different periods of complete epithelization of the socket were established: in group 1, it was  $13.8 \pm 1.2$  days, in group 2 it was  $21.1 \pm 1.7$  days,



and in group 3 –  $16.3 \pm 1.4$  days (the results of all groups differ significantly  $p < 0.05$ ). Such results prove that on the background of DM, the regeneration processes in the tooth socket occur more slowly, and the clinical effectiveness of using photon therapy in combination with platelet-rich fibrin has also been proven.

To evaluate the course of the postoperative period, an assessment of the level of neuropathies and sensory impairments was carried out using Neuropathy Total Symptom Score NTSS-9 and it was found that the intensity of these manifestations in the course of treatment was weaker and differed significantly from the indicators in the group without treatment:  $6.93 \pm 0.13$  points and  $10.90 \pm 0.14$  on the seventh day of observation and  $3.03 \pm 0.07$  and  $7.82 \pm 0.14$  on the fourteenth day.

A study of the change in the average size of the face, that quantifies postoperative swelling, the largest absolute and relative increase in indicators in the 2nd group:  $4.67 \pm 0.09$  cm and  $8.08 \pm 0.11\%$  on the first day,  $4.8 \pm 0.17$  cm and  $8.31 \pm 0.18\%$  on the third day was revealed, which was statistically significant compared with the preoperative level.

To evaluate the microcirculation of periodontal tissues, a technique for conducting photoplethysmography in the postoperative area was developed using an optoelectronic diagnostic complex for the analysis of microcirculatory disorders. The average initial value of the index of microcirculation level (H) was analyzed and it was found that the use of complex treatment in patients of the third group allowed to obtain the average initial value of the index of microcirculation level in relation to the first group with a correlation coefficient of 94.6% ( $p < 0.05$ ) on the 14th day of treatment. At the same time, for the second group, the average initial value of the index of microcirculation level on the 14th day was 22.3% more ( $p < 0.05$ ) than the first group and 29.2% ( $p < 0.05$ ) for the third group respectively, which indicates slow healing and restoring the tissue microcirculation level in this group.

The value of the results obtained is in substantiating practical

recommendations for reducing post-extraction complications.

Keywords: diabetes mellitus, photon therapy, fibrin, regeneration, tooth socket, photoplethysmography, post-extraction wound, experiment, teeth caries, caries prevalence, dental status, oral cavity.

### **Список публікацій здобувача.**

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Канішина ТМ, Шкільняк ЛІ. Дослідження ефективності комбінованого впливу опромінення червоного діапазону спектру та клітинних технологій на загоювання постекстракційної рани у пацієнтів з цукровим діабетом. Вісник стоматології. 2021;2:21-5.

2. Канішина ТМ, Шкільняк ЛІ. Отримання ранозагоювального ефекту при застосуванні фотонної терапії в експерименті. Український стоматологічний альманах. 2021;3:44-8.

3. Kanishyna TM, Shkilniak LI. Prevention of Post-Surgical Complications Following Odontectomy in Patients with Underlying Diabetes Mellitus. Acta Balneologica. 2021;LXIII(3(164)):170-3.

4. Barylo OS, Kanishyna TM, Shkilniak LI. The effects of diabetes mellitus on patients' oral health. Wiadomości Lekarskie. 2018; LXXI(5):1026-32.

5. Барило ОС, Канішина ТМ. Особливості загоювання рани після видалення зуба у хворих на цукровий діабет. Сучасна стоматологія. 2018;1:75-7.

6. Барило ОС, Канішина ТМ, Білошицька АВ. Дослідження впливу фібрину збагаченого тромбоцитами (Platelet Rich Fibrin, PRF ) на регенерацію тканин парадонту в експерименті. Український стоматологічний альманах. 2017;2:5-8.

7. Барило ОС, Канішина ТМ, Закалата ТР. Особливості регенерації тканин у лунці видаленого зуба у хворих на цукровий діабет. Сучасна стоматологія. 2018;5:55-7.

**Наукові праці, в яких опубліковані додаткові наукові результати дисертації:**

8. Канішина ТМ, Таран ІВ, винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, заявник та патентовласник. Спосіб видалення зуба на верхній щелепі у лабораторних щурів [Інтернет]. Патент на корисну модель № 126612, Україна, МПК А61С, G09В. №U201801099; заяв. 05.02.2018; [цитовано 25.06.2018, Бюл. №12]. Доступно на <https://ukrpatent.org/articles/opisi-patentiv>.

9. Канішина ТМ, винахідник; Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, заявник та патентовласник. Спосіб виготовлення фібрину, збагаченого тромбоцитами, з венозної крові лабораторних щурів [Інтернет]. Патент на корисну модель № 127564, Україна, МПК G01N,C12N, C12Q. № U 201803373; заяв. 05.03.2018; [цитовано 10.08.2018, Бюл. № 15]. Доступно на <https://ukrpatent.org/articles/opisi-patentiv>.

10. Канішина ТМ, Білошицька АВ, винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, заявник та патентовласник. Спосіб забору крові з латеральної хвостової вени у лабораторних щурів [Інтернет]. Патент на корисну модель № 120056, Україна, МПК G01N. №U201703057; заяв.31.03.2017; [цитовано 25.10.2017, Бюл. № 20]. Доступно на <https://ukrpatent.org/articles/opisi-patentiv>.

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.**

11. Канішина ТМ. Характеристика експериментальної моделі цукрового діабету у щурів. В: Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку». Вінниця; 2017, с.488.

12. Канішина ТМ. Отримання фібрину, збагаченого тромбоцитами з крові щурів в експерименті. В: Матеріали 1 наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю пам'яті професора, лауреата державної премії України І.І.Мітюка. Вінниця; 2017, с.22-3.

13. Канишина ТМ. Про можливість використання експериментальної моделі цукрового діабету 2-го типу в стоматології. В: Матеріали 78 загальноуніверситетської наукової конференції студентів та молодих вчених. Львів; 2017, с.16-8.

14. Канишина ТМ. Значення вивчення структурних змін слинних залоз та порушення ліпідного обміну при експериментальному цукровому діабеті в практичній діяльності хірурга стоматолога. В: Тези доповідей 86-ої науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині». Івано-Франківськ; 2017, с.109-10.

15. Паляница ВА, Канишина ТН. Изучение эффективности дексаметазоновой модели сахарного диабета. В: Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Борец Валентины Максимовны. Гродно; 2017, с.426-27.

16. OS. Barylo, TM. Kanishyna, AV. Biloshytska. Special aspects of healing wounds after tooth extraction in patients with diabetes mellitus. В: Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету. Суми; 2017, с 77-80.

## ЗМІСТ

	Стор.
АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	13
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ВПЛИВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА ПРОЦЕСИ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ РАН ТА ШЛЯХИ ПРОФІЛАКТИКИ МІСЦЕВИХ УСКЛАДНЕНЬ.....	25
1.1. Особливості перебігу стоматологічних захворювань на тлі цукрового діабету.....	25
1.2. Вплив цукрового діабету на процеси репаративної регенерації лунки видаленого зуба.....	27
1.3. Діагностичні можливості та перспективи використання фотоплетизмографічного методу для оцінювання периферичного кровообігу.....	32
1.4. Особливості застосування фотонної терапії у хворих на цукровий діабет.....	34
1.5. Використання фібрину, збагаченого тромбоцитами, для лікування та профілактики стоматологічних захворювань.....	38
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	42
2.1. Експериментальне дослідження.....	42
2.1.1. Експериментальна модель постекстракційної рани на тлі цукрового діабету.....	43
2.1.2 Експериментальне дослідження методик активізації репаративних процесів в постекстракційній рані.....	45
2.1.3. Морфологічне вивчення особливостей регенерації	

	14
операційної рани.....	49
2.1.4. Морфометричні дослідження.....	49
2.2. Методи клінічного дослідження.....	50
2.2.1. Загальна характеристика груп хворих.....	51
2.2.2. Епідеміологічне дослідження поширеності стоматологічної захворюваності серед пацієнтів, що хворіють цукровим діабетом.....	53
2.2.3. Методики, що використовувалися для профілактики ускладнень в післяопераційній рані.....	53
2.2.4. Використання оптико-електронних технологій для оброблення біомедичних зображень.....	56
2.2.5. Визначення набряку тканин в ділянці післяопераційної рани.....	58
2.2.6. Використання математичного апарату нечіткої логіки для оброблення діагностичної інформації.....	59
2.2.7. Дослідження наявності та вираженості невропатичних симптомів після проведення операції видалення зуба.....	60
2.3. Оцінювання стану репаративного процесу після видалення зуба за допомогою морфологічного дослідження.....	61
2.4. Методика лазерної фотоплетизмографії.....	62
2.5. Статистичні методи дослідження.....	65
<b>РОЗДІЛ 3. ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОЇ РАНИ У ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН.....</b>	<b>68</b>
3.1. Дослідження ефективності використання збагаченого тромбоцитами фібрину та фотонної терапії для стимуляції репаративних процесів в постекстракційній рані у щурів в порівняльному аспекті.....	68
3.1.1 Характеристика результатів морфологічного дослідження в 1-ій групі (група контролю без змодельованого цукрового діабету) .....	68
3.1.2. Характеристика результатів морфологічного дослідження в 2-ій групі тварин із змодельованим цукровим діабетом.....	70

3.1.3. Характеристика результатів морфологічного дослідження в 3-ій групі щурів (тварини із змодельованим цукровим діабетом, яким застосовували PRF).....73

3.1.4. Характеристика результатів морфологічного дослідження в 4-ій групі щурів (тварини із змодельованим цукровим діабетом, яким застосовували фотонну терапію).....76

3.1.5. Характеристика результатів морфологічного дослідження в 5-ій групі щурів (тварини із змодельованим цукровим діабетом, яким застосовували збагачений тромбоцитами фібрин в поєднанні з фотонною терапією).....77

3.2. Дослідження особливостей морфогенезу постекстракційних ран у щурів.....80

РОЗДІЛ 4. МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПОСТЕКСРАКЦІЙОЇ РАНИ У ПАЦІЄНТІВ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ.....88

4.1. Морфологічне дослідження репаративних процесів в постекстракційній рані при застосуванні збагаченого тромбоцитами фібрину та фотонної терапії.....88

4.2. Морфометричне дослідження динаміки репаративних процесів в постекстракційній рані .....96

РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ PRF-ЗГОРТКІВ ТА ФОТОННОЇ ТЕРАПІЇ НА ПЕРЕБІГ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ РАНИ У ПАЦІЄНТІВ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ .....102

5.1. Дані епідеміологічного дослідження поширеності стоматологічної захворюваності серед пацієнтів, що хворіють цукровим діабетом.....102

5.2. Клінічна оцінка стану постекстракційної рани у пацієнтів на тлі цукрового діабету.....108

5.3. Результати оцінки величини реактивного набряку м'яких тканин післяопераційної ділянки у пацієнтів різних груп дослідження.....112

5.4. Використання математичного апарату нечіткої логіки для

оброблення діагностичної інформації.....	116
5.5. Результати дослідження симптомів невропатії та сенсорних порушень.....	122
5.6. Оцінка ефективності лікування пацієнтів на основі проведеного фотоплетизмографічного методу аналізу.....	123
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	129
ВИСНОВКИ.....	138
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	141
ДОДАТОК А.....	166
ДОДАТОК Б.....	169
ДОДАТОК В.....	179



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ВООЗ	– Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ІЧ	– інфрачервоне
МЦР	– мікроциркулярне русло
УФ	– ультрафіолетове
ФПГ	– фотоплетизмографія
ЦД	– цукровий діабет
ЦДвКС	– цукровий діабет в компенсованому стані
ЩЛД	– щелепно-лицева ділянка
ВМ	– кістковий мозок (bone marrow)
EASD	– Європейська асоціація з вивчення цукрового діабету (European Association for the Study of Diabetes)
IDF	– Міжнародна діабетична федерація (International Diabetes Federation)
LB	– пластинчата кістка (lamellar bone)
PM	– тимчасовий матрикс (provisional matrix)
PRF	– збагачений тромбоцитами фібрин (Platelet Rich Fibrin)
WB	– незріла кістка (woven bone)

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Рівень поширеності запальних стоматологічних захворювань в Україні залишається високим не дивлячись на те, що можливості лікування і профілактики карієсу з кожним роком покращуються [59, 70]. Також за даними ВООЗ щорічно збільшується кількість хворих на цукровий діабет [203]. В Україні зареєстровано 1,2 млн. хворих на цю недугу. В 2015 році частка хворих на цукровий діабет серед усього населення Вінницької області склала 3% [98], аналогічний показник і в цілому по Україні [78].

Цукровий діабет – це хронічне ендокринне захворювання, при якому спостерігається порушення всіх органів і систем організму людини [5], та вже перші прояви цієї хвороби можна спостерігати в порожнині рота, коли виникає ксеростомія [108]. Метаболічні, гормональні зміни, ангіопатії і поліневропатії, що спостерігаються при ЦД [1], також зменшення кількості слини, що призводить до зниження неспецифічного і клітинного імунітету - всі ці фактори зумовлюють прояви цього захворювання в порожнині рота, такі як множинний карієс, генералізовані запально-дистрофічні зміни тканин пародонту з агресивним перебігом, часте абсцедування, інфекційні та грибкові ураження слизової порожнини рота [102]. Потреба в санації порожнини рота у хворих на ЦД сягає 90% [103], а часті ускладнення карієсу, агресивний перебіг генералізованого пародонтиту призводять до того, що значна частина таких пацієнтів потребують операції видалення зуба [147]. Загоювання постекстракційної рани на тлі цукрового діабету має особливості і характеризується уповільненням процесів регенерації та високим ризиком розвитку ускладнень в післяопераційному періоді [118, 149]. Також часто можна спостерігати синдром взаємного обтяження, коли саме операція видалення зуба, розвиток ускладнень, спричинене цим порушення прийому їжі впливають на обмінні процеси та погіршують клінічний перебіг діабету

[117, 123, 166].

В той же час репаративний процес в лунці після видалення зуба має складну регуляцію і тісно пов'язаний зі змінами в ендокринній системі [21]. Іде постійний пошук шляхів активізації регенерації післяопераційної рани у пацієнтів на тлі цукрового діабету. Зокрема, сучасні дослідження вказують на позитивні ефекти від використання збагаченого тромбоцитами фібрину [39], який успішно використовується для впливу на процеси загоювання постекстракційних ран [17].

Як показав аналіз літератури, в Україні майже відсутні роботи присвячені використанню червоного монохромного випромінювання для впливу на процеси репаративної регенерації в лунці після видалення зуба. Відкритим залишається питання ефективності поєданого застосування PRF-згортку та фотонного впливу червоного видимого спектру для оптимізації процесів загоєння рани після видалення зуба, що і обумовило актуальність обраного напрямку дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана дисертаційна робота являється частиною науково-дослідницької роботи «Розробка методів хірургічного лікування хворих з патологією щелепно-лицевої ділянки з урахуванням корекції супутніх захворювань», яка виконується на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Номер державної реєстрації 0118U005403. В комплексній темі дисертант являється виконавцем окремого фрагменту.

**Метою дослідження** є вдосконалення профілактики післяопераційних ускладнень після видалення однокорневих зубів на верхній щелепі у пацієнтів на тлі цукрового діабету в компенсованому стані шляхом активізації механізмів регенерації постекстракційної рани із застосуванням збагаченого тромбоцитами фібрину в комбінації з фотонним випромінюванням.

Для досягнення даної мети поставлені наступні **задачі**:

1. Вивчити вплив збагаченого тромбоцитами фібрину та фотонного випромінювання на якість процесів репаративної регенерації постекстракційної рани щурів на тлі експериментальної моделі цукрового діабету, як монотерапії, так і в комбінованій взаємодії в експерименті.

2. Дослідити морфологічні особливості репаративних регенераційних процесів в постекстракційній рані при застосуванні збагаченого тромбоцитами фібрину та фотонного випромінювання, як монотерапії так і в їх комбінації в експерименті.

3. Встановити гістотопографічні особливості різних стадій загоювання постекстракційної рани у пацієнтів на тлі цукрового діабету в компенсованому стані при застосуванні запропонованої методики профілактики післяопераційних ускладнень в порівнянні зі стандартним протоколом надання медичної допомоги.

4. Вивчити особливості мікроциркуляції в тканинах пародонту у пацієнтів на тлі цукрового діабету в компенсованому стані та без соматичної патології з допомогою фотоплетизмографії та оцінити ефективність запропонованої методики профілактики післяопераційних ускладнень.

5. Дослідити та оцінити результати профілактики виникнення постекстракційних ускладнень у пацієнтів на тлі цукрового діабету в компенсованому стані.

**Об'єкт дослідження** – постекстракційна лунка зуба верхньої щелепи та стан оточуючих тканин у пацієнтів на тлі цукрового діабету в компенсованому стані.

**Предмет дослідження** – вплив засобів та методики стимуляції регенерації тканин на загоєння постекстракційної лунки зуба у пацієнтів на тлі цукрового діабету в компенсованому стані.

**Методи дослідження** – епідеміологічне дослідження для визначення поширеності стоматологічних захворювань серед пацієнтів, що хворіють цукровим діабетом; клінічні методи – для оцінювання суб'єктивних і об'єктивних показників перебігу післяопераційного періоду;

експериментальні – для моделювання цукрового діабету та постекстракційної рани, морфологічні та морфометричні – для вивчення процесів регенерації постекстракційної рани; інструментальні - для вивчення мікроциркуляції з допомогою фотоплетизмографії, статистичні – для аналізу ступеню вірогідності та достовірності результатів дослідження.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше експериментально доказана ефективність комбінованого використання PRF технології та фотонного випромінювання для зниження ризику розвитку післяопераційних ускладнень та активізації процесів регенерації в лунці видаленого зуба на тлі ЦД: на 3-тю добу експерименту в препаратах постекстракційної рани була грануляційна тканина, петлі фібрину, активно йшов капіляротенез; в порівнянні з іншими групами експерименту набряк був мало виражений, в судинах не спостерігались явища тромбозу та крайового стояння лейкоцитів, клітинний компонент переважав над волокнистим, в запальному інфільтраті переважали макрофаги, лімфоцити.

Поповнені дані щодо морфологічної картини репаративних регенераційних процесів в постекстракційній рані при застосуванні фібринових згортків та фотонного випромінювання. Експериментально визначено, що суттєве зменшення стромального набряку в рані відбувається лише на 7-му добу після видалення зуба в усіх піддослідних групах. При застосуванні комбінованої терапії з фібрином, збагаченим тромбоцитами, та фотонним опроміненням площа судин грануляційної тканини та їх відносна площа значно збільшується.

Доказана ефективність поєднаної дії фібринового згортку та фотонної терапії для профілактики постекстракційних ускладнень у пацієнтів на тлі ЦД: гістоморфометричні показники свідчать про значне зменшення стромального набряку та вираженості запальноклітинного інфільтрату, покращення показників ангиогенезу, тобто про активізацію процесів загоєння рани із розвитком у ній повноцінного рубця.

Розширені наукові поняття щодо змін мікроциркулярного русла в

тканинах пародонту зумовлених цукровим діабетом: встановлено покращення середнього вихідного значення показника рівня мікроциркуляції (Н) під впливом комбінованого лікування про що свідчить відношення його до контрольної групи (пацієнти без цукрового діабету) з коефіцієнтом кореляції 94,6% ( $p < 0,05$ ) на 14 добу дослідження.

Вперше в клініці застосована комбінована дія збагаченого тромбоцитами фібрину та фотонного випромінювання після видалення зуба у пацієнтів на тлі цукрового діабету в компенсованому стані, що сприяло профілактиці постекстракційних ускладнень: повна епітелізація лунки зуба у пацієнтів на тлі цукрового діабету під впливом лікування наступала на  $16,3 \pm 1,4$  добу та на  $21,1 \pm 1,7$  добу без такого лікування.

**Практична значимість отриманих результатів та їх впровадження.** Застосування поєднаної дії збагаченого тромбоцитами фібрину та фізіотерапевтичного впливу фотонного випромінювання дає можливість провадити в практичну охорону здоров'я досліджену методику неінвазивної та ефективної профілактики виникнення післяопераційних ускладнень та покращення загоювання постекстракційної рани у пацієнтів на тлі ЦД, яка є безпечною та доступною.

Використання ФПГ дає змогу оцінити стан МЦР в тканинах пародонту в периапікальній ділянці та може бути використана для оцінки ефективності лікування.

Результати роботи впроваджено в лікувальну роботу відділення щелепно-лицевої хірургії Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова, ЛОР-відділення з ліжками щелепно-лицевої хірургії Вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, в практичну роботу міського комунального підприємства «Медичний стоматологічний центр», запроваджено в учбовий процес ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням автора. Авторка самостійно проаналізувала літературні джерела за темою наукової роботи, виконала

патентно-інформаційний пошук та обрала напрямок дослідження. Разом з науковим керівником визначені тема та сформований план наукової роботи. Здобувач самостійно проводила видалення зуба відібраним для дослідження пацієнтам, а пацієнтам дослідної групи проводила комбіноване лікування. Приймала участь у виконанні експериментального дослідження. Дисертантом разом з науковим керівником запропонований спосіб забору крові з латеральної хвостової вени у лабораторних щурів, спосіб виготовлення фібрину, збагаченого тромбоцитами, з венозної аутокрові лабораторних щурів та спосіб забору крові з латеральної хвостової вени у лабораторних щурів. На основі даних досліджень були написані наукові статті, також результати були представлені на профільних конференціях.

Здобувачем проведені аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, статистичну обробку матеріалів, оформлення дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені та обговорені на наукових конференціях: XIV Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку» (Вінниця, 2017); 1 науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю пам'яті професора, лауреата державної премії України І.І.Мітюка (Вінниця, 2017); 78 загальноуніверситетській науковій конференції студентів та молодих вчених (Львів, 2017); 86 науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 2017); науково-практичній конференції студентів і молодих вчених, присвяченій 90-річчю з дня народження професора Борець Валентини Максимівни (Гродно, 2017); Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету (Суми, 2017); Міжнародній науково-практичній конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини» (Полтава, 2018); Всеукраїнській науково-практичній заочній конференції з міжнародною

участю «Медична реабілітація в Україні: сучасний стан та напрямки розвитку, проблеми та перспективи», присвяченій 100-річчю Полтавського державного медичного університету (Полтава, 2021).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 7 статей: 2 статті опубліковані у закордонних виданнях (Польща), що проіндексовані у базі даних Scopus та Web of Science; 5 статей у наукових фахових журналах, що входять до переліку ВАК України; отримано 3 патенти України на корисну модель; 6 публікацій у матеріалах конференцій та конгресів.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація представлена українською мовою на 179 сторінках (137 сторінок залікового машинописного тексту) і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, вступу, огляду літератури, матеріалів і основних методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку із 218 використаних джерел, а також трьох додатків. Дисертація ілюстрована 72 рисунками та містить 12 таблиць.



# РОЗДІЛ 1

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ВПЛИВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА ПРОЦЕСИ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ РАН ТА ШЛЯХИ ПРОФІЛАКТИКИ МІСЦЕВИХ УСКЛАДНЕНЬ

### 1.1 Особливості перебігу стоматологічних захворювань на тлі цукрового діабету

Здоров'я ротової порожнини є одним з прямих показників здоров'я населення [65, 121]. Рівень захворюваності та поширеності стоматологічних захворювань в Україні залишається високим [70, 105]. Поширеність карієсу між різними регіонами коливається від 80% до 98% [47]. На жаль, поінформованість населення про принципи здорового способу життя, типи та методи профілактики захворювань, оцінку факторів ризику виникнення захворювань дуже низька [59, 168].

У публікаціях останніх років відзначається збільшення поширеності цукрового діабету з тенденцією до неухильного зростання [171, 196]. Згідно з даними ВООЗ, Міжнародної діабетичної федерації (IDF) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD) щорічно зростає кількість хворих на цю недугу [202]. За даними ВООЗ у світі нараховується приблизно 150 млн. людей, які страждають на цукровий діабет. В Україні зареєстровано 1,2 млн. хворих з цією патологією, причому 85-90% у структурі захворюваності складає ЦД II типу і переважно це люди працездатного віку (від 40 до 60 років) [5, 167]. Частота цукрового діабету становить 1-2% у осіб віком до 50 років і понад 10% - серед осіб віком понад 65 років [199]. Проте дані останніх років вказують на те, що кількість хворих на ЦД дітей збільшується в геометричній прогресії [59], що являється не лише медичною, але й медико-соціальною проблемою.

Проблемою являється пізня діагностика цукрового діабету та низький рівень обізнаності людей [58, 144]. Це стає причиною появи незворотних ускладнень діабету [148].

Статистика останніх років свідчить, що частка хворих на цукровий діабет серед населення України становить 3% [1]. В європейських країнах дані дещо відрізняються: у Швеції - 7,3 %, в Німеччині - 10,2 %, Франції - 6,2 %, Іспанії - 9,9% [134, 203]. Така різниця в цифрах може свідчити про те, що в нашій країні залишаються велика невиявлені випадки цукрового діабету [78]. Хвилює також низький рівень обізнаності населення щодо видів і методів профілактики захворювань, запобігання дії факторів ризику, установ на здоровий спосіб життя [108, 156].

Аналізуючи етіологічні фактори та фактори ризику виникнення цукрового діабету та карієсу зубів і його ускладнень відмічаємо спільні чинники [163, 159]. Зокрема важливу роль у виникненні цих патологій відіграє характер і режим харчування [58]. Останні 100 років сильно змінили спосіб життя людей у всьому світі. Доступнішими стали продукти харчування. Швидкий темп життя закріпив звичку у фаст-фуді та частих перекусах. Все менше вживається груба не перероблена натуральна їжа. Масово споживаються солодкі газовані напої, в тому числі серед дітей. Саме таке харчування підвищує ризик ожиріння та цукрового діабету 2 типу [198], а також має специфічний вплив на обмінні процеси в порожнині рота [192]. Прості вуглеводи вступають в метаболізм вже в порожнині рота на відміну від білків, жирів та складних вуглеводів [178], являючись поживним середовищем для мікрофлори порожнини рота, це і сприяє збільшенню поширеності карієсу зубів. Найбільший інтерес для вивчення головної причини втрати зубів у пацієнтів хворих на цукровий діабет представляють мікроангіопатії, як етіологічний чинник появи захворювань пародонту [190, 197].

У численних дослідженнях встановлено, що у хворих на цукровий діабет є виражені порушення мікроциркуляторного русла: пошкодження

базальної мембрани і ендотеліоцитів кровоносних капілярів, порушення проникності їх стінок і реологічних властивостей циркулюючої в них крові [191]. Це істотно впливає на трофіку тканин, сприяючи прогресуванню в них дистрофічних і запальних процесів. Патологічні зміни в тканинах вважаються результатом специфічної для цукрового діабету мікроангіопатії [63]. Розлади мікроциркуляції тканин пародонту призводять до зниження перфузії тканин та гіпоксії [1].

Після видалення зуба часто можемо зіткнутись з проблемою уповільненого загоювання тканин лунки зуба. Більшість дослідників в етіології розвитку уповільненого загоювання виділяють інфекційний і травматичний фактори [22]. Також відомо, що репаративний процес має складну регуляцію і тісно пов'язаний з станом ендокринної системи [29, 33]. Ендокринні та обмінні порушення в організмі, зокрема цукровий діабет, є факторами ризику сповільненої регенерації [28, 38].

Таким чином існує очевидний зв'язок не лише в механізмах виникнення діабету та захворювань порожнини рота, а також відмічається процес взаємного обтяження – коли на фоні діабету змінюється стоматологічний статус людини, а запальні хвороби зубів та пародонту здатні погіршити перебіг цукрового діабету [96, 165].

Отже, комплексне лікування та профілактика цукрового діабету та його ускладнень в повній мірі не можливі без якісної стоматологічної допомоги.

## **1.2 Вплив цукрового діабету на процеси репаративної регенерації лунки видаленого зуба**

Регенерацією називають процеси відновлення тканин і органів, пошкоджених або втрачених в період життя. Термін регенерація походить від латинського слова *regeneratio* – відродження [46].

Протягом всього життя на організм людини впливають різноманітні пошкоджуючі фактори, які можна поділити на екзогенні (фізичні, хімічні,

біологічні) та ендogenous (наприклад, мікроциркуляторні розлади, що призводять до інфаркту, вплив продуктів метаболізму при уремії, подагрі).

Всі ці фактори при значній інтенсивності можуть спричинити загибель клітин, тканин чи навіть органів. Пошкодження (загибель) тканин призводить, по-перше, до порушення структури організму, тобто втрати цілісності організму. А по-друге, при пошкодженні будь-якої тканини виникають функціональні розлади [31]. Таким чином при пошкодженні тканин перед організмом стоїть два завдання: перше – відновити втрачену структуру, друге - відновити втрачену функцію. Здатність відновлювати втрачену структуру та функцію виробилася у організму в процесі філо- та онтогенезу і називається компенсаторно-приспосувальним процесом [124]. Якби в процесі еволюції в живих організмів не виробилися компенсаторно-приспосувальні реакції, то вони перестали б існувати. Регенерація – це біологічний феномен, що характерний для всіх тварин та рослин і являється одним з важливих факторів приспосувальної еволюції організмів до дії впливів зовнішнього середовища. Розрізняють два основних види регенерації: фізіологічну та репаративну або відновлювальну [178]. Фізіологічна регенерація спостерігається майже у всіх тканинах організму протягом всього періоду життя і проходить на клітинному, ультраструктурному, молекулярному рівнях. Репаративна регенерація виникає при різних пошкодженнях нашого організму. Для всіх видів регенерації (фізіологічна та репаративна) характерними є такі основні стадії : очищення від пошкоджених клітин і тканин, розмноження або проліферація незрілих молодих нових клітин, які заміщають пошкоджену ділянку, диференціювання клітин [126, 136, 146]. Диференціювання означає дозрівання, тобто перехід незрілих молодих нових клітин в зрілі форми (фібробластів у фіброцити, остеобластів в остецити та ін.). Як правило, всі ці процеси проходять у вогнищі регенерації в один і той же час [36].

Численні дослідження присвячені вивченню регенераторних процесів в постекстракційній рані (рані, яка з'являється після видалення зуба) [2, 40,

52]. Проведені науковцями експериментальні та клінічні дослідження дали змогу зрозуміти основні біологічні процеси, що проходять в лунках видалених зубів. В 1940 р. А. Є. Верлоцький в докторській дисертації «Загоєння екстракційної рани» описує такі етапи загоєння - 1 доба: утворюється кров'яний згортки; 3 доба: в рані появляється тонкий епітелій, що підтверджує початок загоєння; 3-4 доба: в рані утворюються грануляції; 7-8 доба: грануляції поступово витісняють кров'яний згортки, епітелій покриває рану ззовні; 2-3 тижні: епітелій повністю покриває рану, кров'яний згортки повністю замінюється грануляціями і починається утворення кісткової тканини; до 70 дня на всій глибині лунки є кісткова тканина [100].

Тимофєєв О. О. відмічає, що постекстракційна рана, яка з'являється після видалення зуба, загоюється вторинним натягом. Епітелізація триває два – три тижні. Лунки однокореневих зубів швидше епітелізуються (15-17 діб) ніж багатокореневих (20 – 24 доби). При наявності запального процесу відбувається затримка епітелізації приблизно на один тиждень в однокореневих зубах, а в багатокореневих – до двох тижнів. Довше епітелізація настає після травматичних видалень [26, 101].

Вже з 3-4-ї доби після видалення зуба починається утворення грануляційної тканини, яка заповнює лунку протягом 14 діб [31, 92].

Через 14 діб після видалення зуба на дні і на бокових стінках лунки появляються остеїдні балки, протягом першого місяця лунка починає, а до 45 діб повністю заповнюється губчатою кістковою тканиною з дрібнопетлистою структурою [207].

Через 3 місяці новоутворена крупнопетлиста кісткова тканина виповнює всю лунку. В ділянці устя лунки зуба спостерігається не кістка, а грубоволокниста сполучна тканина. Вже через 4-6 місяці, а при наявності ускладнень через 8-10 місяців рентгенологічно відрізнити лунку від оточуючих тканин не можливо [108]. У людей старшого віку та при наявності супутніх захворювань загоєння проходить повільніше [107, 169, 183, 184].

В 1960 році Амлер [124] вивчив та описав фази загоєння постекстракційної рани в лунках видалених зубів. Однак, лише недавні дослідження звертають увагу на те, що після видалення самого зуба втрачаються пов'язані з зубом структури [74]. Таким чином в процесі загоєння постекстракційної рани відбувається резорбція кісткових стінок лунки, яка призводить до зменшення вертикальних та горизонтальних параметрів альвеолярного гребеня [106, 197].

Після видалення зуба починається серія репаративних процесів, які включають як загоювання твердих тканин *hard tissue* ( альвеолярної кістки ) так і загоювання м'яких тканин *soft tissues* (періодонтальної зв'язки, ясен) [114]. Морфологічні процеси, що відбуваються при загоюванні цих тканин були вивчені в експерименті у різних тварин та виявлені певні закономірності [28, 47]. Послідовність даних процесів можна описати таким чином: кров'яний згорт, утворений еритроцитами, лейкоцитами, вплетеними в нитки фібрину, грануляційна тканина багата новоутвореними судинами, запальними клітинами та еритроцитами, потім *provisional matrix* (PM) тимчасовий матрикс з мезенхімальних клітин, колагенових волокон, судин та мінімальної кількості запальних клітин, *woven bone* (WB) утворення незрілої кістки, *lamellar bone and marrow* (LB/BM) пластинчаста кістка та кістковий мозок – тобто пластинки зрілої мінералізованої кістки, яка містить вторинні остеони [14, 185].

Зразу після видалення зуба лунка заповнюється кров'ю і утворюється кров'яний згорт [111]. Він заповнює лунку до рівня ясен. Безпосередньо зі згортком контактує розірвана періодонтальна зв'язка, а саме її волокна кровоносні судини. Поступово проходить лізис фібрину та еритроцитів і кров'яний згорт замінюється грануляційною тканиною від маргінальної частини до центру. Потім травмовані волокна періодонтальної зв'язки супроводжують утворення PM, в напрямку до центру PM замінює частково періодонтальні волокна, кров'яний згорт та грануляційну тканину. Коронарна частина лунки поступово закривається заглушкою з волокнистої

сполучної тканини покритої епітелієм [103, 209].

Дослідниками доведено, що при цукровому діабеті змінюються механізми репаративної регенерації [21, 85], сповільнюються процеси загоєння ран [172]. Одним з основних патогенетичних факторів сповільненої регенерації тканин при цукровому діабеті вважаються зміни судин мікроциркуляторного русла [135], що розвиваються в ході хвороби, та повільне і нерегульоване утворення нових капілярів (ангіогенез) [205]. Ангіогенез – це один з фізіологічних процесів, який відіграє ключову роль в реакції тканин на пошкодження. При відновленні пошкоджених тканин різко зростає потреба в метаболізмі поживних речовин в цій зоні. Різноманітні клітини, біологічно активні речовини, структури матриксу, мікроелементи мають бути швидко доставлені до всіх точок поранення. Такий метаболізм забезпечується кровотоком в новоутворених кровоносних судинах. Порушення ангіогенної відповіді негативно впливає на перебіг загоювання ран [6, 30].

В даний час відомо про використання в стоматології цілого ряду матеріалів і препаратів, що сприяють процесам загоювання в лунці зуба та не створюють побічних дій в тканинах та організмі в цілому. Серед них значне місце належить остеопластичним препаратам (Easy Graft, colacone max, maxresorb), дія яких направлена на покращення умов для обмінних процесів, стимуляцію імунних реакцій організму [35, 42, 132, 155]. Також описані результати використання для стимуляції репаративних процесів та зменшення кількості післяопераційних ускладнень в лунці зуба аплікацій, мазевих чи гелевих пов'язок, ін'єкцій різних лікувальних препаратів, а саме: лізомукоїду [64, 75, 104], полібіон-куріозинової суміші [77], гелю «Квертулін» [64], фітогелю з вмістом винограду та чорниці [97], гелю «Холісалл» та губки «Стимул-осс» [111]. Однак, використання аплікацій, ін'єкцій різних препаратів, пов'язок має недоліки, так як форми випуску цих препаратів не можуть забезпечити тривалий вплив на тканини лунки зуба адже вони швидко вимиваються слиною або самостійно видаляються з лунки

зуба під час прийомі їжі, розмові або будь-який інший мінімальних м'язових навантаження з боку органів порожнини рота [4, 68]. Крім того, поширення лікувальних речовин в осередку враження затруднене на фоні запальної реакції, так як спостерігається сладж-феномен в судинах мікроциркуляторного русла, їх спазм і тромбоз [25, 48, 81]. Глибшого вивчення потребує питання можливості використання даних методик при наявному ЦД у стоматологічних пацієнтів.

Таким чином, аналіз наукових джерел щодо впливу цукрового діабету на перебіг репаративної регенерації лунки видаленого зуба показав, що регенераторний процес на тлі ЦД має особливості та відрізняється від такого в здоровому організмі, тому можливість використання методик стимуляції загоювання ран при ЦД потребує детального підбору та дослідження.

### **1.3 Діагностичні можливості та переваги використання фотоплетизмографічного методу для оцінювання периферичного кровообігу**

В патогенезі проявів ЦД важливе місце належить розвитку діабетичної мікро- та макроангіопатії у всіх органах та системах [172]. Поряд з ураженням судин великого та середнього калібру (коронарних, мозкових, ниркових артеріях) розвиваються зміни в артеріолах діаметром 0,3 мм та менше. Через такі зміни порушується важлива функція артеріол така як регуляція периферичного кровообігу через зміну периферичного опору в судинах [193]. В міру прогресування і поширення патологічного процесу порушення мікроциркуляції зростають, а зміни в судинах набувають генералізований характер, що спричиняє розвиток ішемії периферичних тканин [70, 118]. У наявній літературі є значна кількість робіт, яка присвячена дослідженню стану мікроциркуляції [180]. Порушення мікроциркуляції відіграють ключову роль в патогенезі запальних захворювань пародонту і корелюють зі ступенем їх тяжкості [66, 86]. У



клінічній стоматології обстеження мікроциркуляторної системи всіх тканин і органів порожнини рота становить суттєву зацікавленість як один з методів дослідження кровопостачання тканин [10].

Останнім часом недостатніми є використання традиційних методів обстеження та діагностики: огляд, перкусія, електроодонтодіагностика, реографія, рентгенографія і ін. Для поглибленого вивчення стану тканин і органів щелепно-лищевої ділянки розробляються нові, більш ефективні методи диференціальної діагностики з використанням лазерних і оптико-електронних комп'ютеризованих систем та комплексів [82]. На сьогодні лазерні технології лікування та діагностування використовуються в стоматологічних закладах багатьох країн світу [200]. Фотоплетизмографічний метод (ФПП) діагностики відноситься до методів, заснованих на застосуванні лазерних і оптико-електронних приладів та дозволяє вимірювати кровонаповнення і кровоток в венах, артеріях, периферичних судинах і капілярах і базується на реєстрації кров'яного потоку з використанням оптичного джерела в інфрачервоному або червоному діапазонах [37]. Чим більше кров'яний потік, тим менше світла поглинається в тканинах організму, отже, більше світла приходить на оптичний сенсор. Фотоплетизмограма дозволяє вимірювати об'ємний пульс крові, викликаний періодичною зміною об'єму крові при кожному ударі серця, частоту серцебиття, варіабельність серцевого ритму.

Об'єм будь-якого органу включає в себе об'єм тканин і об'єм крові, що його заповнює. Таким чином, об'єм тканин постійний, а об'єм крові змінюється в залежності від фази серцевого циклу. Ці зміни, які також залежать від дихання, терморегуляції і активності симпатичної нервової системи, можна зареєструвати за допомогою приладів [61].

Фізіологічні основи фотоплетизмографічного методу полягають у тому, що цей метод дозволяє визначати рівень перфузії тканинної мікроциркуляції. Складовою частиною методу є аналіз коливань кровотоку, зареєстрованих фотоплетизмограмою. Ритми коливань (флуктуацій) та їх співвідношення

відіграють важливу діагностичну роль. Спонтанні коливання кровотоку багато в чому обумовлені вазомоціями – ритмічними змінами діаметра прекапілярних резистивних судин, які викликають ритмічні коливання швидкості руху еритроцитів у мікроциркуляторному руслі [119].

В основі патогенезу багатьох захворювань лежать зміни мікроциркуляції [12, 13, 71]. Тому важливою є оцінка стану кровоносних судин, включаючи капіляри, це дозволяє виявити хвороби на ранніх стадіях, а також контролювати процес лікування пацієнта. Оптимальною методикою оцінки стану судин мікроциркулярного русла є фотоплетизмографічний метод, заснований на визначенні обсягу крові в мікросудинному руслі. Проте дані щодо використання цього методу в стоматології є недостатніми.

#### **1.4 Особливості застосування фотонної терапії у хворих на цукровий діабет**

Фототерапія — використання з лікувальною метою оптичного випромінювання (інфрачервоного, видимого і ультрафіолетового), розділ фізіотерапії. При світлолікуванні використовують і природне випромінювання Сонця - сонцелікування [120].

Сонячне випромінювання – це сукупність електромагнітних хвиль та фотонів (частинок). Хвильові властивості світла зумовлюють його поширення в просторі (відбивання, заломлення тощо), корпускулярні зумовлюють взаємодію світла з речовиною (фотоелектричний, фотохімічний ефекти) [120].

Принцип фізіотерапевтичного впливу методик фототерапії полягає в тому, що в біооб'єкті відбувається виражена фотоактивація на молекулярному, клітинному, тканинному, органному і системному рівнях [56]. При цьому досягаються біостимулюючі, аналгетичні, протизапальні та протинабрякові ефекти, нормалізуються параметри мікроциркуляції [51, 173, 175].

Лікувальні властивості світла відомі давно. В древньому світі з лікувальною метою використовували природне сонячне випромінювання для покращення загоювання ран та при хворобах шкіри [57]. Як наука світлотерапія формується в 19 столітті - в 1801 р. І. Ріттер (Німеччина) і У. Уола–Стон (Великобританія) використовуючи фотопластинку доказали наявність в сонячному випромінненні ультрафіолетових променів. В 1877 р. англійські вчені Д. Даун та Р. Блунт описали дію УФО промені [61].

Більше 100 років тому датський лікар Нільс Фінзен створив перший апарат, який генерував світло, подібне сонячному та отримав видатні результати у лікуванні пацієнтів, які страждали на шкірний туберкульоз [55].

На початку 19 століття, ще до відкриття антибіотиків, широко використовувалися лампи Мініна, де застосовувалося синє світло з антибактеріальною метою [10]. Згодом були створені різні випромінювачі, що відрізняються принципом дії, потужністю і хвильовим спектром [20]. Зокрема як джерела ІЧ-випромінювання застосовують лампи інфрачервоних променів “ЛІК-5М”, “Солюкс”. Головним у механізмі дії ІЧ-випромінювання є тепловий ефект. Вплив цього виду випромінювання використовують в комплексі лікування патології периферичної нервової системи з больовим синдромом (неврити, невралгії), дегенеративні захворювання суглобів і хребта, наслідки травм опорно-рухового апарату [42]. Але протипоказано застосовувати ІЧ-випромінювання при гострих гнійних процесах, при недостатності мозкового кровообігу (особливо у вертебробазілярному басейні та у осіб немолодого віку) [11, 110].

Джерелами УФО є люмінесцентні лампи або дугові ртутно-трубчаті (ДРТ-220, ДРТ-1000), які використовують у приладах різного призначення: опромінювачі для бактерицидного очищення повітря, опромінювачі частини глотки “ОН-7” і ЛОР органів “ОУП-2”, опромінювачі тіла “УФО 1500”, “УФО 4500” та інші [108]. Ультрафіолетове опромінювання застосовують також в установках для загару – установка УФ довгохвильова “УУД-1”, соляріях “Ketler”, “Salana” тощо [110].

В основі дії УФ-променів лежить фотоелектричний ефект – спроможність атомів і молекул поглинати енергію кванту та подальші фотохімічні процеси [57]. До важливих та корисних впливів УФ-променів належить синтез вітаміну Д з провітаміну, утворення шкірної еритеми, що створює загальностимулюючий ефект, синтез меланіну в меланоцитах, що захищає організм від перегрівання ІЧ променів. Але відомі негативні та небезпечні впливи цього випромінювання: фотоалергія, фотостаріння, доказана канцерогенна дія [120]. Тому цікавість становить вивчення можливості використання в медицині видимого світла, адже ці промені не визивають фотохімічних реакцій, їх вплив легко переноситься, не призводить до ризику онкогенезу, не викликає місцевої реакції (гіперемії).

Видиме випромінювання (видиме світло) - це видимі оком електромагнітні хвилі з довжиною 760–400 нм. Видиме світло включає 7 кольорів – червоний, помаранчевий, жовтий, зелений, блакитний, синій і фіолетовий [50]. Світло є незамінним елементом необхідним для підтримки життєвих процесів в організмі. Лікувальна дія світла обумовлюється наявністю в організмі механізмів його сприйняття та засвоєння. Світло може проникати в шкіру, проте діє через зоровий аналізатор – сітківку ока [49]. На частку видимого випромінювання припадає до 15% випромінювання штучних джерел і до 40% спектрального складу сонячного світла. Для кожного кольору можна визначити певний спектр видимого випромінювання: фіолетовий – 380–420 нм; синій – 421–495 нм; зелений – 496–566 нм; жовтий – 567–589 нм; помаранчевий – 590–627 нм; червоний – 628–780 нм. [110]. Дедалі частіше з метою фізіотерапевтичного впливу використовують монохроматичне видиме випромінювання [56]. Дія монохроматичного випромінювання основана на фотобіологічному відгуку, який виникає в результаті поглинання світла з певною довжиною хвилі фоторецепторною молекулою. Важливим є виділення зі світлового спектра конкретної довжини хвилі [41]. Крім того, значення для досягнення лікувальної дії має інтенсивність випромінювання. Для досягнення ефектів

стимуляції вона обов'язково повинна бути біологічно адекватною, в іншому випадку опромінення матиме патологічний вплив [163]. В результаті поглинання випромінювання певної довжини хвилі молекули набувають електронно-збудженого стану, що в свою чергу призводить до виникнення біофізичних ефектів [181]. Раніше вважалося, що, крім зазначених ознак, випромінювання також повинно мати властивості когерентності і поляризованості, виконання яких може забезпечувати лазер [162]. Однак, на сьогоднішній день, численні дані свідчать про подібність дії лазерного випромінювання, тобто когерентного і поляризованого, з випромінюванням від некогерентного і неполяризованого джерела, причому на всіх рівнях організму [119]. Крім того, на глибині понад 200 мкм лазерне випромінювання повністю втрачає ці властивості і при більшій глибині експериментальні дані свідчать про подібність впливу випромінювання над'яскравих світлодіодів і лазера. Таким чином властивості когерентності і поляризованості не мають вирішального значення [109].

Дія монохроматичного випромінювання вже використовують в практичній медицині. Монохроматичний червоний колір використовують для лікування куперозу. Він зменшує запалення, покращує обмін речовин, відновлює пігментоутворюючу функцію. Видиме випромінювання в зеленому діапазоні використовують у лікуванні пігментних плям. Він активізує артеріальний кровотік і метаболізм тканин, нормалізує виділення шкірного сала, чинить імуностимулюючу і антиоксидантну дію. Монохроматичне випромінювання жовтої ділянки спектра використовують в лікуванні акне, корекції вікових змін шкіри, лікуванні целюліту. Світловий потік в синьому діапазоні сприяє зволоженню шкіри, захищає від вільних радикалів, чинить антисептичну і пом'якшувальну дію, активує лімфотік. Видиме випромінювання фіолетової частини спектра покращує кровообіг, чинить гідратуючу дію, підвищує тургор і еластичність шкірних покривів [110].

При гіпербілірубінемії новонароджених використовується опромінення

синім світлом люмінесцентних ламп (максимально під впливом променів, що мають довжину хвилі 400—500 нм). Широко використовується фотонна установка, в якій встановлені 6 люмінесцентних ламп ЛД-40 [110].

В дослідженнях М. В. Бехтерева доведений вплив різних кольорів світла на перебіг психічних процесів. Розроблені рекомендації щодо оптимальної кольорової гами для фарбування робочих місць, кімнат відпочинку, класів, лікарняних палат і ін. [23].

Найбільш виражений терапевтичний вплив видимого випромінювання спостерігається при використанні частот червоного та ближнього ІЧ-спектра [163]. На даний момент в більшості зразків фізіотерапевтичної апаратури використовуються довжини хвиль червоної області, причому в основному 660 нм, тобто максимум червоного спектра [180]. Вибір саме цієї довжини хвилі не випадковий, оскільки в діапазоні 0,6-1,2 мкм знаходиться так зване «вікно прозорості» біоб'єктів, що в порівнянні з іншими довжинами хвиль поза цією областю забезпечує значно більш глибоке проникнення електромагнітного випромінювання в біотканині [181]. Крім того, на відміну від ІЧ, випромінювання червоного спектра реєструється оком, що є додатковою перевагою для роботи медперсоналу з апаратурою даного класу [169]. Тому в наш час при розробці фототерапевтичних апаратів вибирається червоний діапазон довжин хвиль, що відповідає нижній межі «вікна прозорості» біоб'єктів [50].

Перераховані властивості видимого випромінювання зумовлюють його переваги при використанні в медицині. Цей метод фізіотерапевтичного впливу неінвазивний, простий у використанні та не протипоказаний при хронічних патологіях (наприклад ЦД, гіпертонічна хвороба та ін.). В клініці стоматологів широко використовуються з профілактичною та лікувальною метою дію лазерів, ІЧ та УФО променів [34, 72, 60, 131], проте нема широкого застосування видимого світла. Тому є потреба в додатковому вивченні та впровадженні методик фізіотерапевтичного впливу видимого світла в практичну стоматологію.

## **1.5 Використання фібрину, збагаченого тромбоцитами, для лікування та профілактики стоматологічних захворювань**

Після видалення зуба утворюється постекстракційна рана, загоювання якої проходить вторинним натягом. Описано багато різних технік впливу на ці процеси загоювання [63, 115, 116]. Останні дослідження містять багато нової інформації про механізми резорбції в лунках видалених зубів та пропонують найдоцільніші способи лікування, однак деякі питання все ще залишаються невирішеними. Після видалення зуба змінюються параметри альвеолярного гребня, так як відбувається втрата кісткових стінок лунки та структур пов'язаних з зубом. Така втрата кісткових стінок лунки завжди призводить до зменшення альвеолярного гребня, причому як у вертикальному так і в горизонтальному напрямку [122]. Незалежно від техніки лікування кісткові стінки лунки завжди резорбують після видалення зуба [27, 195].

Сьогодні проводяться дослідження присвячені вивченню використання факторів росту та клітинної диференціації для впливу на процеси регенерації [159, 179]. Фактори росту – це білкові структури, поліпептиди, які можуть впливати на клітинну диференціацію, ріст, проліферацію, прискорюючи їх [84]. Плазма, збагачена тромбоцитами (Platelet Rich Plasma, PRP) та фібрин, збагачений тромбоцитами (Platelet Rich Fibrin, PRF) містять фактори росту, які відіграють певну роль в процесі регенерації тканин [112, 130]. Вважається, що саме тромбоцити, крім їх основної ролі участі в гемостазі, є природнім джерелом факторів росту [174, 176]. Також наукові дослідження вказують на важливу роль тромбоцитів та фібрину у репаративних процесах [91, 94].

Тромбоцити – це фрагменти крупних клітин кісткового мозку (мегакаріоцитів), вони не мають ядра і в циркулюючій крові виглядають як овальні двояковипуклі диски [154, 170]. При електронній мікроскопії в цитоплазмі тромбоцитів виявлені альфа-гранули (виглядають як зерна у

світловий мікроскоп) та систему трубочок зв'язаних з поверхнею клітини. Альфа-гранули по природі являються секреторними і містять ферменти та поліпептиди, названі факторами росту [151]. При пошкодженні стінки кровоносної судини тромбоцити прилипають до внутрішньої поверхні стінки, кількість тромбоцитів збільшується – цей процес називається агрегацією тромбоцитів, він супроводжується утворенням нерозчинного білка фібрину з його попередника (фібриногену). В результаті адгезії тромбоцитів відбувається реакція вивільнення альфа-гранул через систему трубочок, зв'язаних з поверхнею клітини [36]. Речовини, що виділяються з альфа-гранул, сприяють аглютинації нових тромбоцитів, ретракції кров'яного згортку. Тромбоцити в згортку дегенерують, в згортку проникають фібробласти та капіляри, сам згортку заміщається сполучною тканиною. Це називається організацією тромбу. Механізм утворення та організації тромбу важливий для розуміння регенерації тканин пародонту [54, 137].

Сьогодні розроблені протоколи отримання фібрину, збагаченого тромбоцитами, шляхом центрифугування венозної крові пацієнта [99, 143, 152, 153]. Це дає можливість доставки тромбоцитів та фібрину до місця пошкодження [16]. Такі клітинні технології вже широко використовуються в різних галузях медицини: в хірургії для лікування хронічних виразок [89], в гінекології для стимулювання загоювання ерозій слизової [194], в урології для відновлення слизової при циститах [84]. В стоматології збагачені тромбоцитами плазму або фібрин застосовують в лікуванні генералізованого парадонтиту [18], хронічних форм періодонтитів [15, 140], при сповільненій консолидації переломів щелеп [17, 133, 157], після видалення третіх молярів нижньої щелепи [24, 80, 208], при встановленні дентальних імплантатів [88, 142, 206], при остеонекрозі щелеп спричинених прийомом лікарських засобів [156]. Відомі експериментальні дослідження щодо використання PRF для стимуляції регенерації тканин [161]. Спірним є питання про можливість застосовувати PRF на тлі ЦД [164, 182].

Проведений аналіз джерел наукової літератури підтверджує дані про



те, що на тлі ЦД у стоматологічних пацієнтів ускладнюються всі види хірургічних втручань. Це обумовлено патологічними змінами судин мікроциркулярного русла, порушенням місцевих імунних процесів, які посилюються з тривалістю хвороби. Тому при проведенні стоматологічних хірургічних втручань пацієнтам із супутнім ЦД є потреба в додатковому обстеженні, також значна кількість ускладнень в післяопераційному періоді у таких пацієнтів, зокрема сповільнення процесів регенерації, потребує профілактичних заходів. Всі діагностичні лікувальні та профілактичні процедури мають враховувати патогенез виникнення цих ускладнень, бути неінвазивними. Зокрема можливості ФПГ для дослідження МЦР тканин пародонту при ЦД потребують ширшого обґрунтування. Недостатньо вивчена можливість використання клітинних технологій, наприклад фібрину, збагаченого тромбоцитами, пацієнтам з супутнім ЦД. Також додаткового вивчення потребує питання про можливість використання фізіотерапевтичного впливу фотонного випромінювання в стоматології.

Отже, проблема пошуку засобів і методів стимуляції репаративних процесів в лунці видаленого зуба у хворих на цукровий діабет залишається актуальною.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Експериментальне дослідження

Експериментальне дослідження проводилось на базі віварію Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Досліди проводились з дотриманням основних положень Хельсинської декларації про гуманне ставлення до тварин (1964-2000 р.), після отримання дозволу комітету з біоетики згідно «Положення про використання тварин в біомедичних дослідах». Дослідження було проведено на 120 білих лабораторних щурах обох статей роду «Вістар» масою від 260 до 300 гр. Щури знаходились в стандартних умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова з дотриманням режимів харчування та 12 годинною зміною світла та темряви.

Дизайн дослідження. Для вивчення морфологічних особливостей загоювання постекстракційної рани на тлі ЦД було сформовано 5 груп експериментальних тварин по 24 тварини в кожній, яким проводилася екстракція зуба на верхній щелепі (табл. 2.1):

1 група (контроль) – тварини без ЦД, додаткових профілактичних та лікувальних заходів в післяопераційному періоді не проводилося;

2 група - тварини з експериментальним ЦД, додаткових профілактичних та лікувальних заходів в післяопераційному періоді не проводилося;

3 група - тварини з експериментальним ЦД, яким інтраопераційно фіксували PRF в лунку видаленого зуба;

4 група - тварини з експериментальним ЦД, яким проводився курс опромінення лунки з допомогою мультиспектральної фотосистеми в післяопераційному періоді;

5 група - тварин з експериментальним ЦД, яким використовувався PRF в комбінації з опроміненням лунки.

Таблиця 2.1

**Рандомізування піддослідних тварин в різні доби дослідження.**

Термін	контроль	постекстракційна рана + діабет	постекстракційна рана, діабет + PRF	постекстракційна рана, діабет + опро-міння	постекстракційна рана, діабет+PRF + опроміне- ння
5 годин	24 тварин	24 тварин	24 тварин	24 тварин	24 тварин
3 доба	18 тварин	18 тварин	18 тварин	18 тварин	18 тварин
7 доба	12 тварин	12 тварин	12 тварин	12 тварин	12 тварин
14 доба	6 тварин	6 тварин	6 тварин	6 тварин	6 тварин

Гістологічний матеріал забирали на різних часових проміжках: 5 годин, 3 доби, 7 діб та 14 діб.

*2.1.1 Експериментальна модель постекстракційної рани на тлі цукрового діабету*

Для створення ЦД у щурів була використана відома стрептозотоцинова модель цукрового діабету [150], тваринам вводили стрептозотцин фірми «Sigma Aldrich» в дозі 50 мг/кг. Екстракцію зуба проводили після отримання стійкої гіперглікемії більше 15 ммоль/л, вимірювання концентрації глюкози в крові щурів проводили щоденно.

Моделювання постекстракційної рани проводили шляхом екстракції лівого верхнього кутнього зуба за допомогою запатентованої методики (патент на корисну модель № 126612, «Спосіб видалення зуба на верхній

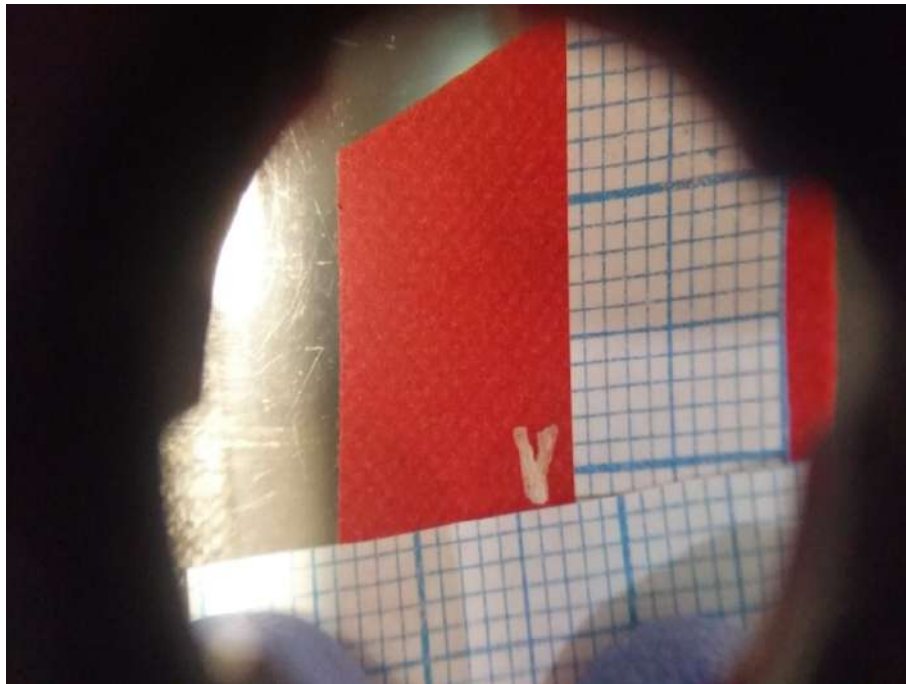
щелепі у лабораторних щурів», опубл.25.06.2018, Бюл. №12).

Перед оперативним втручанням проводили премедикацію атропіном, що допомагало зменшити саливацію в порожнині рота. Під загальним знеболенням розчином кетаміну з розрахунку 0,2 мл 0,5 % розчину на 100 г щура, дотримуючись правил асептики та антисептики, тварину фіксували на спеціальному операційному столі. Фіксація голови щурів проводилась таким чином, щоб ротова порожнина тварин була відкритою за допомогою смужок пластиру, якими розводили верхні та нижні різці, створюючи доступ до верхніх молярів (рис. 2.1).



**Рис. 2.1.** Фіксація тварини на операційному столі.

Періотомом відшаровували слизову навколо зуба і розсікали періодонтальну зв'язку, видаляли моляр прямими щипцями найменшого розміру, виконуючи стандартні етапи при видаленні зуба - фіксацію, люксацію, тракцію, екстракцію (рис. 2.2).



**Рис. 2.2.** Моляр верхньої щелепи щура.

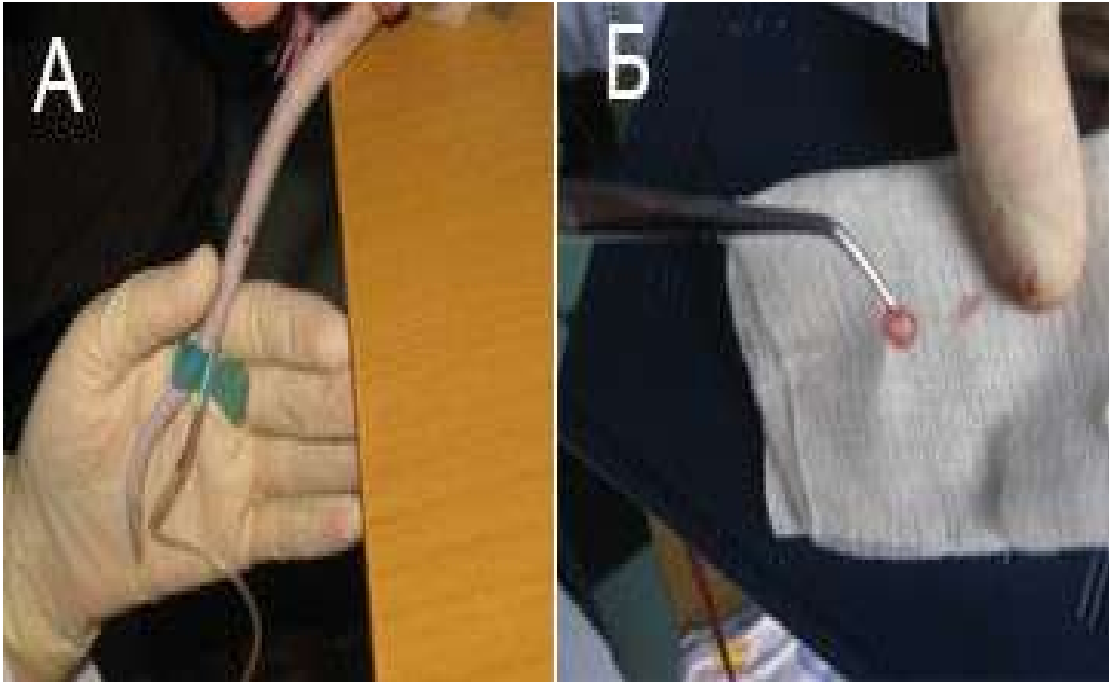
### *2.1.2 Експериментальне дослідження методик активізації репаративних процесів в постекстракційній рані*

Для можливого прискорення перебігу репаративних процесів в постекстракційній рані був вивчений вплив фібрину, збагаченого тромбоцитами, та фотонного опромінення. Для отримання фібринового згортку з латеральної хвостової вени тварини забиралася 1мл крові. Нами розроблена та запатентована методика забору крові (Патент №120056 «Спосіб забору крові з латеральної хвостової вени у лабораторних тварин». Зареєстровано 25.10.2017).

Для цього щура поміщали в камеру Когана, хвіст тварини нагрівали в ємкості з теплою водою (40-45°C), після дезінфекції проводилась венепункція з допомогою голки-метелика, з'єднаної катетером з вакуумною пробіркою (рис. 2.3 А). Отриману кров центрифугували 5 хвилин з швидкістю 3500 обертів за хвилину. Кров в пробірці розподілялась на три шари: верхній – плазма з дефіцитом тромбоцитів, середній – фібриновий згорт, збагачений тромбоцитами, нижній шар – згорт червоних кров'яних тілець. (Патент №127564 «Спосіб виготовлення фібрину,

збагаченого тромбоцитами, з венозної крові лабораторних щурів». Зареєстровано 10.08.2018.)

Фібриновий згорткок виймали з пробірки пінцетом, скальпелем відрізали червоні кров'яні тільця та переміщали в рану (рис.2.3 Б).



**Рис. 2.3.** Методика отримання фібринового згортку з венозної крові лабораторного щура: А - забір крові з латеральної хвостової вени щура; Б - транспортування фібрину, збагаченого тромбоцитами, в рану.

Тваринам дослідної групи в рану поміщали фібриновий згорткок, виготовлений з крові цієї ж тварини (рис. 2.4).

Згорткок збагаченого тромбоцитами фібрину транспортували в рану (рис. 2.5).

В лунці зуба фіксували його п-подібним швом з поліамідної нитки з атравматичною голкою №5 (рис. 2.6).

Для фотонного впливу використовували Мультиспектральний фотонний прилад для фізіотерапевтичного впливу «MultiSpectr-001». (Сертифікат відповідності UA.TR.001.014567-17 дійсний до 11.09.2022). Під час експерименту тваринам використовували червоний оптичний спектр

(рис. 2.7).

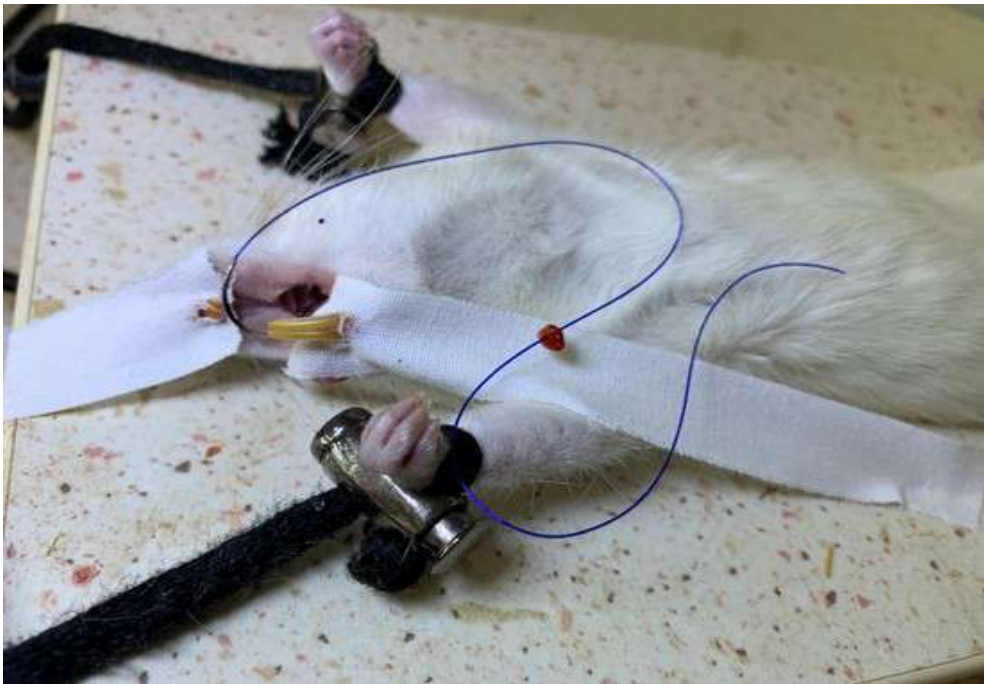


**Рис. 2.4.** Зовнішній вигляд фібринового згортку, виготовленого з венозної аутокрові лабораторного щура.



**Рис. 2.5.** Фібриновий згортковий готовий для фіксації в рані.





**Рис. 2.6.** Фіксація фібринового згортку в лунці видаленого зуба.



**Рис. 2.7.** Сеанс фотонної терапії в ділянці постекстракційної рани.

Зонд із світлодіодом підводили на відстань 0,5 см від лунки видаленого зуба та світили монохромним червоним світлом протягом 5 хв з потужністю світлового потоку 50 mW, курс становив 3 процедури (один раз на добу) [57].



### *2.1.3 Морфологічне вивчення особливостей регенерації операційної рани*

Для морфологічного підтвердження ефективного загоювання лунки зуба використовували техніку біопсії, що описана Melvin H. Amler в 1960 році [124], біопсію проводили через 5 годин та на 3-тю, 7-му та 14 -ту добу експерименту. Для вивчення забирався вміст лунки зуба з фрагментом оточуючих ясен. Забраний матеріал фіксували 10% водним розчином нейтрального формаліну протягом 48 годин, потім він промивався проточною водою, в подальшому проводили його зневоднення у системі багатоатомних спиртів і заливку в парафін за стандартною схемою. Приготовані напівтонкі зрізи товщиною 7 – 8 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином (основний метод забарвлення гістологічних препаратів). Виготовляли зрізи препарату фібринового згортку та фарбували на фібрин: оранжевий–червоний–голубий по Зербіно Д.Д., Лукасевич Л.Л. (модифікований метод Martius-Scarlet-Blue) [73].

Мікроскопію гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 (МОЗ України Свідоцтво про державну реєстрацію № 8120/2008, код 9011800000) із застосуванням збільшень у 40, 100, 200 та 400 разів. Візуалізацію зображення та морфометрію здійснювали за допомогою морфометричної програми Quickphoto micro 2.3 (ліцензійна згода № 925113924), що дозволяє проводити 2737 пікселей. При мікроскопії гістологічних препаратів та вивченні отриманих цифрових зображень оцінювали стан і склад тканин у ранах, наявність та характер патологічних і репаративних змін в них. Склад і співвідношення елементів запальної клітинної інфільтрації вивчали за допомогою імерсійної мікроскопії (збільшення 1000). Підрахунок ПЯЛ, лімфоїдних, макрофагальних елементів здійснювали не менше ніж в 10 полях зору [3].

#### 2.1.4 Морфометричні дослідження

У процесі експерименту досліджені морфометричні показники грануляційної тканини зубної лунки щурів різних груп, такі як:

- відносна площа стромального набряку,
- відносна площа судин грануляційної тканини,
- діаметр судин грануляційної тканини,
- кількість судин в 1 мм<sup>2</sup>,
- кількість запальноклітинних елементів грануляційної тканини (сегментоядерних лейкоцитів, плазматичних клітин, одноядерних клітин типу моноцитів крові, макрофагів) в 1 мм<sup>2</sup>,
- кількість фібробластів в 1 мм<sup>2</sup>,
- щільність запальноклітинного інфільтрату.

Для морфометричного дослідження використані методики описані в руководстві Автанділова Г.Г. (2001) [3].

Динаміку змін морфометричних показників тканини, що заповнювала зубну лунку, вивчали на 3-ю, 7-у та 14-у добу експерименту, оскільки на більш ранніх термінах (через 5 годин експерименту) ще не відбувався розвиток грануляційної тканини.

## 2.2 Методи клінічного дослідження

Клінічне обстеження пацієнтів проводилося на базі кафедри хірургічної стоматології і щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І Пирогова у відділенні щелепно-лицевої хірургії Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова. Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Усі пацієнти

заздалегідь дали добровільну письмову інформовану згоду на проведення обстеження.

Пацієнти були спрямовані у відділення з різних державних установ і комерційних клінік, а також зверталися для консультації і лікування самостійно. Дослідження проводилися в період з 2016 по 2021 роки.

### *2.2.1 Загальна характеристика груп пацієнтів*

Дослідження по своїй організації мало перспективний і порівняльний характер. Для дослідження були відібрані 3 групи пацієнтів: 1-а група (порівняння, 30 пацієнтів) – пацієнти, що не хворіють на цукровий діабет, яким проводилось видалення зубів і післяопераційна рана загоювалася самостійно 2-а група (дослідна, 30 пацієнтів) – пацієнти, що хворіють на цукровий діабет, яким проводилось видалення зубів без застосування додаткового місцевого лікування, 3-я група (дослідна, 30 пацієнтів) – пацієнти, що хворіють на цукровий діабет, яким після видалення зуба інтраопераційно вносили і фіксували в лунці зуба фібриновий згортки та проводили курс фотонної терапії.

Критерії відбору були такі:

1. Вік 40 – 60 років.
2. Підтверджений діагноз цукрового діабету.
3. Компенсований перебіг цукрового діабету.
4. Покази до видалення однокореневого зуба (премоляри, клики, різці) на верхній щелепі (хронічний періодонтит зуба).

Критерії виключення були наступні:

1. Декомпенсований перебіг цукрового діабету.
2. Наявність гострих запальних процесів в порожнині рота.
3. Одночасне лікування з приводу іншого захворювання.
4. Вагітні та жінки в період лактації.
5. Наявність новоутворень всіх локалізацій.

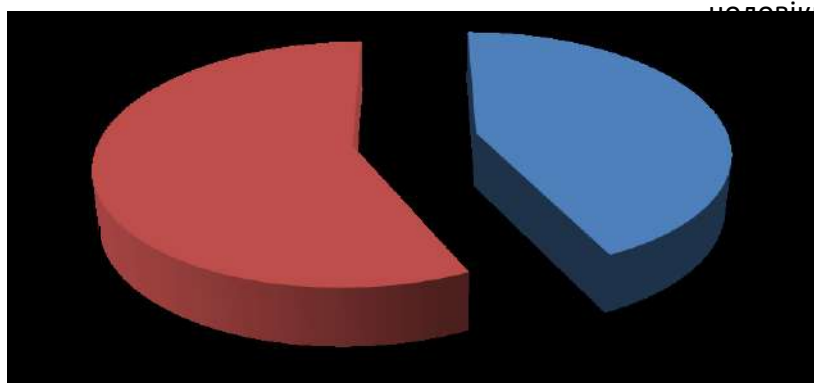
В 1-й та 2-й групах після видалення зуба протягом першої доби

рекомендували прикладати холод на зону втручання (по 15-20 хв. через кожні 20 хв. протягом перших 2 год.). В день операції забороняли вживати гарячу їжу, наступні 7-14 днів не рекомендували вживати тверду їжу, забороняли паління і вживання алкоголю. Рекомендувалась ретельна гігієна порожнини рота.

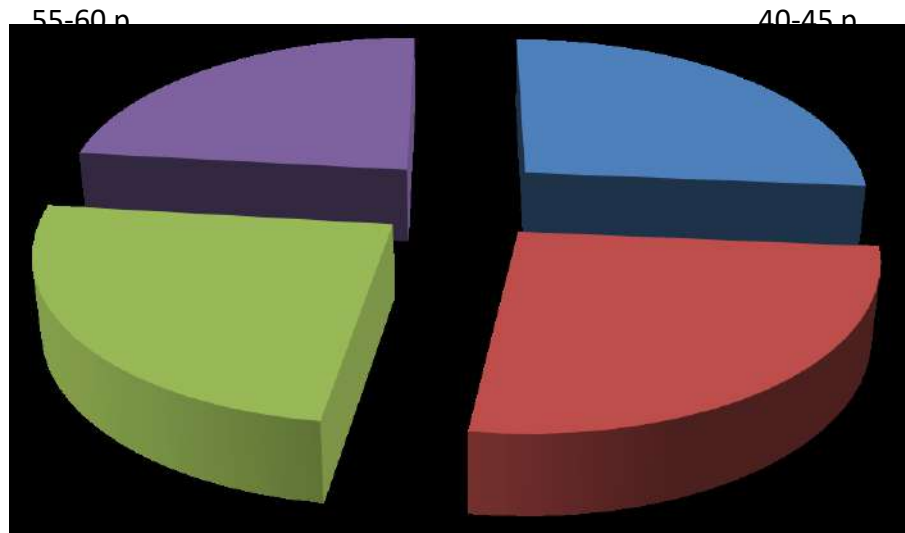
Пацієнтам 3-ї групи в лунку після видалення зуба п-подібним швом з поліаміду фіксували фібриновий згортки та проводили курс фотонної терапії.

Післяопераційний період проходив у хворих під контролем ендокринолога, щодня визначали рівень глюкози в крові. Огляд хворих проводили на 1, 3, 5, 7 та 14-й дні. Під час огляду збирали скарги, оцінювали зміни в загальному стані та стан тканин навколо постекстракційної рани.

На рис. 2.8 і 2.9 показано розподіл хворих за статтю та віком. Особи жіночої статі склали 57%, чоловічої 43%.



**Рис. 2.8.** Діаграма структури чисельності хворих за статтю.



**Рис. 2.9.** Діаграма структури чисельності хворих за віком.

### 2.2.2 Епідеміологічне дослідження поширеності стоматологічних захворювань серед пацієнтів, що хворіють цукровим діабетом

Проведено стандартне обстеження ротової порожнини 120 жінок та чоловіків із цукровим діабетом у віці від 40 до 60 років. Пацієнти знаходилися під диспансерним спостереженням у Вінницькому обласному ендокринному диспансері.

Всі пацієнти дали згоду на участь у дослідженні. Для обстеження використовувалися епідеміологічні методи, рекомендовані ВООЗ (2013) для оцінки здоров'я ротової порожнини. Зібрані дані були зафіксовані в картці ВООЗ для оцінки стану здоров'я дорослих. За отриманими результатами розраховані показники інтенсивності та поширеності карієсу. Показник поширеності карієсу в групі обстежених пацієнтів розраховували наступним чином:

$$\frac{\text{кількість пацієнтів з карієсом} \times 100}{\text{кількість обстежених пацієнтів}}$$

Тобто, кількість пацієнтів з різними типами карієсу ділиться на кількість всіх обстежених пацієнтів у групі і множиться на 100.

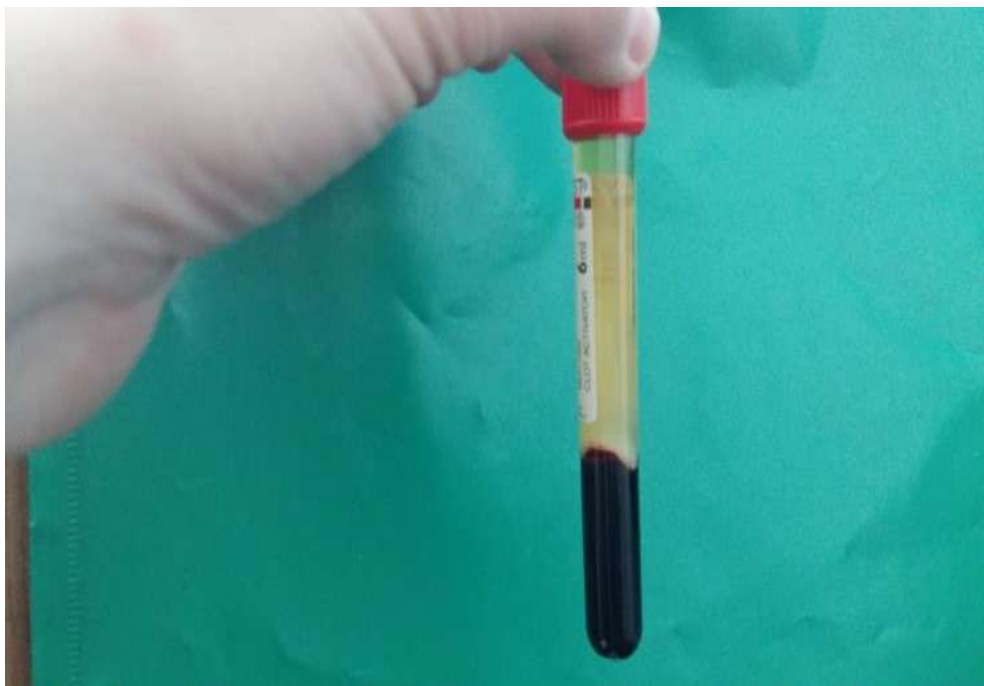
Для оцінки інтенсивності карієсу нами розраховувався індекс КПВз для кожного з обстежених (де К – це кількість зубів уражених карієсом, П – запломбованих зубів, В – відсутніх зубів на одного обстеженого) та

визначалася інтенсивність карієсу для всієї групи дослідження за такою формулою:

$$\frac{\text{сума індексів КПВз}}{\text{кількість осіб, що мають карієс}}$$

### *2.2.3 Методики, що використовувалися для профілактики ускладнень в післяопераційній рані*

Фібрин, збагачений тромбоцитами, виготовляли безпосередньо перед видаленням зуба. Для цього з ліктьової вени хворого забирали 10 мл венозної крові. Венепункція проводилась за допомогою голки-метелика, з'єднаної катетером з вакуумною пробіркою, стінки якої покриті активатором згортання. Отриману кров центрифугували 5 хвилин з швидкістю 3500 обертів за хвилину. Кров в пробірці розподілялась на три шари: верхній – плазма з дефіцитом тромбоцитів, середній – фібриновий згорт, збагачений тромбоцитами, нижній шар – згорт червоних кров'яних тілець (рис. 2.10.). Фібриновий згорт виймали з пробірки пінцетом, скальпелем відрізували червоні кров'яні тільця, переміщали в лунку зуба та фіксували п-подібним швом з поліамідної нитки №5.



**Рис. 2.10.** Отриманий фібриновий згорт шляхом центрифугування.

Фотонну терапію проводили за допомогою оптико-електронної мультиспектральної системи MulttitSpektr-001. (Сертифікат відповідності UA.TR.001.014567-17 дійсний до 11.09.2022) (рис. 2.11). Опромінення проводили червоним світлом з потужністю світлового потоку 50 mW, тривалістю дії 10 хв, курс становив 3 процедури (один раз на добу) [57]. Першу процедуру проводили одразу після фіксації фібринового згортку в лунці зуба. **Мультиспектральний фотонний прилад для фізіотерапевтичного впливу «MultiSpectr-001»** дозволяє проводити опромінення в різних оптичних діапазонах спектрів: інфрачервоному, червоному, жовтому, зеленому і синьому, вибираючи необхідний спектральний діапазон або їх комбінацію залежно від того, який вплив необхідно отримати.



**Рис. 2.11.** Мультиспектральний фотонний прилад для фізіотерапевтичного впливу «MultiSpectr-001».

Як джерела світла в приладі використовуються безпечні для зору над яскраві світлодіоди, строк служби яких складає 10000 годин і більше. Завдяки розташуванню випромінюючих світлових діодів всередині зонду забезпечується створення на опромінюваній поверхні рівня густини потужності випромінювання, необхідного для досягнення оптимального

терапевтичного ефекту.

В мультиспектральному фотонному приладі для фізіотерапевтичного впливу «MultiSpectr-001» оптичні зонди побудовані за принципом об'єднання групи світлодіодів із заданими характеристиками випромінювання в оптичний зонд. Фотонний зонд призначений для опромінення просторово-протяжних патологій і біотканин людини низько енергетичним квазімонохроматичним випромінюванням видимого та ближнього інфрачервоного (ІЧ) спектрів.

Перед процедурою фотонний зонд ізолювали харчовою плівкою, розміщували його в порожнині роту відступивши 0.5см від слизової альвеолярного відростку в ділянці лунки видаленого зуба, опромінювали червоним світлом 5 хвилин з вестибулярної та 5 хвилин з піднебінної сторони (рис. 2.12).



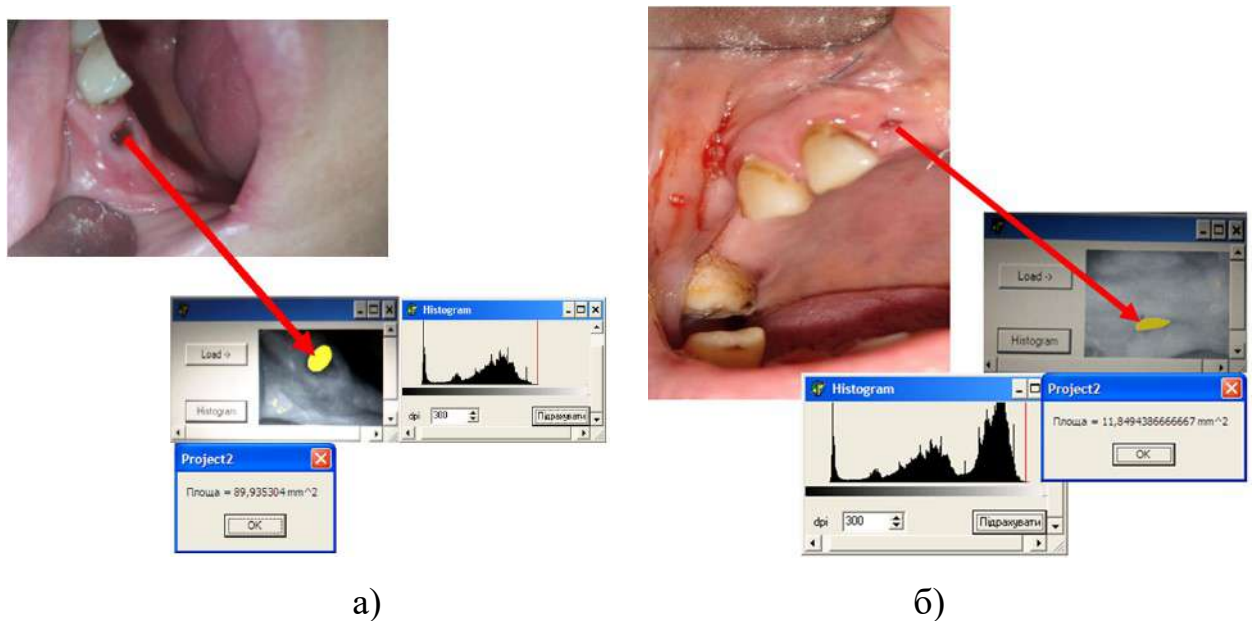
**Рис. 2.12.** Проведення фотонної терапії в післяопераційному періоді.

#### *2.2.4 Використання оптико-електронних технологій для оброблення біомедичних зображень*

Використання оптико - електронних технологій дає можливість



оцінювати з високою інформативністю зображення, які відображають динаміку епітелізації та досліджувати площу епітелізації. Обробка зображень для дослідження площі епітелізації проводилася за допомогою програмного забезпечення «*Project2*», розробленого на кафедрі біомедичної інженерії та оптико-електронних систем Вінницького національного технічного університету [53, 83]. В процесі обробки отримується гістограма зображення. За допомогою маркера обирається маска, яка дає змогу підрахувати площу ділянок епітелізації. Програма перед обчисленням перетворює палітру зображення у відтінки сірого. Гістограма показує рівні наявності кольорів у зображенні. Маркером обирається діапазон кольорів від білого до позиції маркера у відповідності до шкали кольорів, що зображена на гістограмі (рис. 2.13).



**Рис. 2.13.** Приклад виділення площі епітелізації за допомогою програмного забезпечення «*Project2*»: на 7 добу (а), на 14 добу (б).

Алгоритм оброблення такий:

- Завантаження зображення у двовірну матрицю  $A$ .
- Побудова гістограми за інтенсивністю зображення  $A$ .
- Вибір піку на гістограмі  $S_{\max}$  (відповідає номеру градації  $z$

максимальною кількістю пікселів цієї градації).

- Розмноження отриманого номера градації  $C_{\max}$  на коеф.  $k = 1.5$ . Отримане значення  $K_{\min}$ , що характеризує нижню межу інтенсивності, починаючи з якої буде відбуватися виділення площі.

- Підрахунок за зображенням  $A$  кількості пікселів, градація яких  $\Rightarrow K_{\min}$  (результат підрахунку буде абсолютна  $S_{\text{pix}}$  площа в пікселях).

- Знаючи DPI зображення  $A$  визначається абсолютна площа  $S$  ( $\text{mm}^2$ ) за такою формулою  $S_{\text{mm}} = S_{\text{pix}} \cdot 2.542 / \text{DPI}^2$ .

Дослідження проводили на 7 та 14 день в 1, 2, 3 групах пацієнтів.

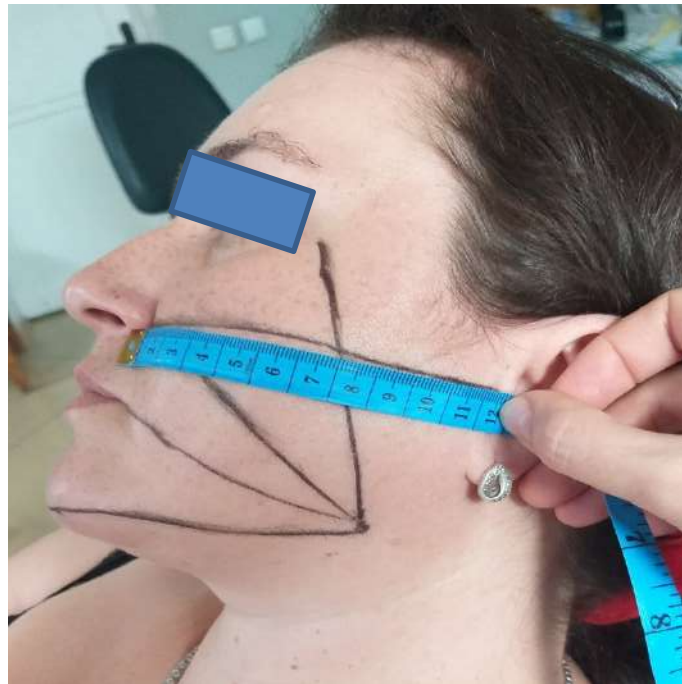
### 2.2.5 Визначення набряку тканин в ділянці післяопераційної рани

Для визначення вираженості реактивного набряку післяопераційної ділянки використовували методику G. Arakeri (2013р.) [125]. Пацієнта садили в крісло із закритим ротом та позначали 5 відрізків (рис. 2.16). Перший – від латерального кута ока до кута щелепи; другий – від крила носа до кута щелепи; третій – від кута рота до кута щелепи; четвертий – від підборіддя до кута щелепи; п'ятий – від крила носа до козелка вуха (рис. 2.14).



**Рис. 2.14.** Схема розташування ліній для визначення величини набряку.

З допомогою гнучкої сантиметрової стрічки, яка могла повторити контур обличчя, вимірювали довжину кожного відрізка, сума довжин вважається розміром обличчя (РО). Використовуючи формулу:  $\frac{PO \text{ після операції} - PO \text{ до операції}}{PO \text{ до операції}} \times 100$ , де РО – розмір обличчя, обчислювали зміну розмірів обличчя у відсотках, що характеризувало величину набряку (рис. 2.15).



**Рис. 2.15.** Методика вимірювання довжини відрізків.

### *2.2.6 Використання математичного апарату нечіткої логіки для оброблення діагностичної інформації*

Враховуючи той факт, що під час проведення клінічних досліджень доволі часто потрібно використовувати не тільки чіткі цифрові критерії, але й певні лінгвістичні характеристики змін показників (термів), нами проводився аналіз частини з них за допомогою математичного апарату нечіткої логіки [127]. Таким чином, використовуючи принципи нечіткої логіки, представимо діапазони змінювання показників розміру обличчя в якісних нечітких термах, які складаються із рівнів Н - низький, НС - нижче середнього, С – середній, ВС – вище середнього, В – високий.

Кожен із зазначених термів подає із себе нечітку множину, яка описується функціями приналежності, які визначені на інтервалі  $[0;1]$ .

Кожний з вказаних термів являє собою нечітку множину, яка задана за допомогою спеціальних функцій належності і може бути представлена певним інтервалом, що має свої цифрові ступені від 0 до 1. Про абсолютну неналежність до множини свідчить 0, а про абсолютну належність – 1.

Застосування математичного апарату нечіткої логіки може бути важливим у випадках необхідності визначення ймовірності взаємозв'язку патологічних станів, які мають різні клінічні характеристики.

Нами апарат нечіткої логіки застосовувався для оцінювання інтенсивності реактивного післяопераційного набряку у пацієнтів всіх груп дослідження. В роботі проаналізовано основні напрями застосування математичних методів в медичній діагностиці, сформульовано принципи діагностики, що базуються на нечіткій логіці; розроблено математичні моделі і алгоритми, що формалізують процес прийняття діагностичних рішень на базі нечіткої логіки при кількісних і якісних параметрах стану хворого; розроблено математичні моделі функцій приналежності, формалізуючи представлення кількісних параметрів стану хворого у вигляді нечітких множин, використовуваних в моделях і алгоритмах діагностики та оцінювання інтенсивності реактивного післяопераційного набряку у пацієнтів всіх груп дослідження.

#### *2.2.7 Дослідження наявності та вираженості невропатичних симптомів після проведення операції видалення зуба*

З цією метою використана шкала загальної оцінки симптомів невропатії NTSS- 9. **Шкала загальної оцінки симптомів невропатії (NTSS - 9)** вимірює симптоми за ті 24 години, які вже пройшли. З допомогою цієї шкали (Додаток В) нами проводилася оцінка наявності та інтенсивності невропатичних симптомів після проведення операції екстракції зуба у пацієнтів всіх груп обстеження [113].

Використовуючи цю шкалу, ми змогли оцінювати ряд симптомів, які появлялися у пацієнтів. До вказаних симптомів належали: стріляючі болі, печіння, ниючі болі, аллодинія (спотворений біль), статична гіпералгезія, поколювання, оніміння, мерзлякуватість в ділянці видаленого зуба, крампії (посмикування м'язів). Оцінювали симптоми як поодинокі, так і комплекси. Для комплексної оцінки проявів невропатії за шкалою NTSS - 9 враховувалася сума показників всіх симптомів. Інтенсивність прояву цих симптомів прямо залежить від інтенсивності запальних процесів в лунці після видалення зуба. Важливим є те, що в даному опитувальнику наведені симптоми, які характеризують порушення як больової чутливості (стріляючі болі, ниючі болі, аллодинія (спотворені болі), так і тактильної чутливості (оніміння, мерзлякуватість), а також і невротичні розлади, пов'язані з подразненням нервового волокна (печіння, коління, крампії (посмикування)). Такі порушення можуть виникати у хворих на цукровий діабет після травмування в щелепно-лицевій ділянці (в нашому випадку, видалення зуба).

### **2.3 Оцінювання стану репаративного процесу після видалення зуба за допомогою морфологічного дослідження**

Для морфологічного вивчення процесів загоювання постекстракційної лунки зуба використовувалася техніка біопсії, яка описана Melvin H. Amler в 1960 році з використанням інфільтраційної анестезії розчином лідокаїну 2%. З отриманих в результаті біопсії тканин за стандартними методиками були виготовлені гістологічні препарати, проведено фарбування препаратів гематоксилін-еозином та на фібрин по Зербіно Д.Д., Лукасевич Л.Л. (модифікований метод Martius-Scarlet-Blue). Мікроскопію та фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа Olympus BX41 при збільшенні в 40, 100, 200, 400 та 1000 разів. Проведено морфометричне дослідження з допомогою методик описаних в руководстві Автанділова Г.Г. (2001) [3], досліджені такі морфометричні показники

грануляційної тканини зубної лунки, як: кількість судин в 1 мм<sup>2</sup>, діаметр судин грануляційної тканини, відносна площа стромального набряку, кількість запальноклітинних елементів. Дослідження проводилось в наступні терміни: через 5 годин після видалення, через 3 доби, через 7 діб та через 14 діб після видалення зуба. Відповідно до термінів дослідження (див. вище), по черзі, у пацієнтів з кожної групи проводилася біопсія тканин, що заповнювали лунку зуба, для проведення морфологічного та морфометричного дослідження.

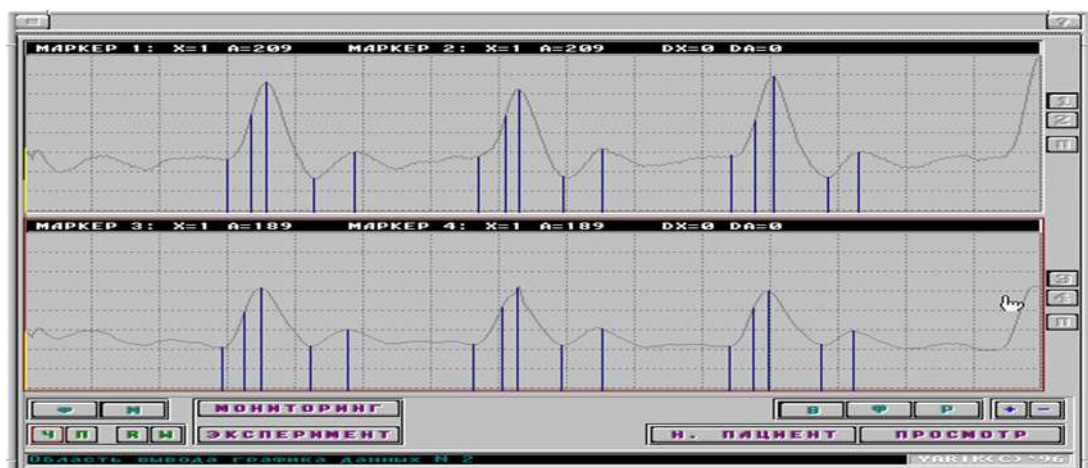
#### **2.4. Методика лазерної фотоплетизмографії**

Для обстеження використовували оптико-електронний прилад діагностування стану периферичного кровообігу (сертифікат відповідності UA.TR.001.014567-17). Конструктивно фотоплетизмографічні прилади складаються з чотирьох основних частин: вимірювального перетворювача, що включає в себе джерело оптичного випромінювання і фотоприймач, електронного блоку, призначеного для посилення напруги, що знімається з фотоприймача, і виділення корисного сигналу, реєстратора і блоку живлення, що служить для живлення електронних схем і джерела оптичного випромінювання [109]. Оптико-електронний прилад діагностування стану периферичного кровообігу містить оптичний сенсор, блок перетворення оптичних сигналів з інтерфейсом для підключення до комп'ютера (рис. 2.16.).



**Рис. 2.16.** Зовнішній вигляд оптико-електронного приладу діагностування стану периферичного кровообігу.

Фотоплетизмографічний сигнал фіксується у вигляді фотоплетизмографічної кривої, яка характеризує фазові зміни кровонаповнення периферичних судин під час запальних процесів відносно серцевого циклу (рис. 2.17).



**Рис. 2.17.** Вигляд фотоплетизмографічної кривої.

Оброблення фотоплетизмографічних даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення «WOSTEO3», призначеного для реєстрації,

обробки та збереження фотоплетизмограм кровноносних судин за допомогою апаратних засобів. Програма «WOSTEO3» дозволяє: реєструвати фотоплетизмограму (ФПГ) одночасно по від 1-го до 4-х каналів; виконувати апаратну та програмну фільтрацію перешкод; виділяти характерні точки пульсової хвилі; вимірювати амплітудно-часові характеристики ФПГ; виконувати роботу з базою даних пацієнтів шляхом збереження зареєстрованих даних в зовнішні файли з ущільненням даних.

Програмне забезпечення комплексу пропонується у вигляді програмного пакету, який інсталується в процесі установки системи і який працює в операційному середовищі Windows.

Оцінювали фотоплетизмограми за кількісними та якісними показниками. Кількісну оцінку фотоплетизмографічної кривої оцінювали за амплітудними та часовими характеристиками.

Найбільш інформативним показником є максимальна амплітуда пульсової хвилі  $H$ , який характеризує значення пульсового кровонаповнення досліджуваної ділянки й пропорційна співвідношенню обсягів припливу артеріальної крові й відтоку венозної крові в момент максимального розтягання судинного ложа. Амплітуда пульсової хвилі серцевого циклу характеризується припливом крові в мікроциркуляторне русло з боку артерій і є показником, що змінюється в залежності від стану тонуусу резистивних судин. Очевидно, що при зниженні судинного тонуусу збільшується об'єм припливу артеріальної крові в мікроциркуляторне русло, що модулюється пульсовою хвилею. Збільшення амплітуди пульсової хвилі може спостерігатися через зменшення еластичності судинної стінки. Природа пульсових флаксмоцій досить добре відома і зумовлена змінами швидкості руху еритроцитів у мікросудинах, що викликаються перепадами систолічного та діастолічного тиску. Величина амплітуди пульсової хвилі позитивно пов'язана з амплітудами коливань кровотоку, зумовлених функціонуванням нейрогенного та міогенного механізмів регуляції кровотоку, від яких залежить діаметр просвіту артеріол та артеріоло-



венулярних анастомозів. Повільні хвилі флаксмоцій за своєю природою пов'язані з функцією вазомоторів (гладко м'язових клітин у прекапілярному відділі резистивних судин) та відносяться до механізмів активної модуляції кровотоку в системі мікроциркуляції з боку шляхів притоку крові.

Для підвищення достовірності при знятті інформації використовуються апріорні відомості, які включають фізичні характеристики об'єкта дослідження, математичні співвідношення між вимірюваними величинами, данні про спектральний склад інформативних складових і перешкоди, а також основні біофізичні характеристики контрольованого об'єкта.

При проведенні фотоплетізографії температура в приміщенні була близько  $+(19-23)$  °С, щоб уникнути впливу на судинні реакції, так як при температурі нижче  $+16$  °С розвивається спазм артеріол, вище  $+27$  °С виникає гіперемія, що спотворює результати дослідження. В момент вимірювання уникали впливу на датчик прямих сонячних променів і яскравого штучного освітлення. Під час обстеження пацієнт знаходився в зручному положенні сидячи або лежачи. Дане обстеження проводилося всім пацієнтам до оперативного втручання, через 5 годин після нього та через 3, 7, 14 діб.

## 2.5 Статистичні методи дослідження

Отримані цифрові дані обробляли загальноприйнятим варіаційно-статистичним методом із використанням персонального комп'ютера й пакета статистичних програм «SPSS 11.0 for Windows» і «Microsoft Excel 2010». «Statistica 6,0 та 8,0» (Statsoft, США). Достовірність результатів оцінювали за І.А.Ойвіним із обчисленням критерію Стьюдента [62].

Визначали значимість відмінностей  $p$  за відомим аргументом нормального розподілу  $I_p$  для двостороннього критерію, де  $p$ –достовірність відмінностей, які вважали достовірними при  $p < 0,05$ . Рівень вірогідності оцінювали на рівні 95% ( $p < 0,05$ ) з використанням  $t$ –критерію Стьюдента [90].

Матеріали розділу висвітлені в наступних наукових публікаціях автора:

1. Патент на корисну модель № 126612, Україна, МПК А61С, G09В. Спосіб видалення зуба на верхній щелепі у лабораторних щурів/ Канішина Т.М., Таран І.В., заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № u 201801099; заяв. 05.02.2018; опубл.25.06.2018, Бюл. №12.

2. Патент на корисну модель № 127564, Україна, МПК G01N,C12N, C12Q. Спосіб виготовлення фібрину, збагаченого тромбоцитами, з венозної крові лабораторних щурів / Канішина Т.М., заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № u 201803373; заяв. 05.03.2018; опубл.10.08.2018, Бюл. № 15.

3. Патент на корисну модель № 120056, Україна, МПК G01N. Спосіб забору крові з латеральної хвостової вени у лабораторних щурів / Канішина Т.М., Білошицька А.В., заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № u 201703057; заяв. 31.03.2017; опубл.25.10.2017, Бюл. № 20.

4. Канішина ТМ. Про можливість використання експериментальної моделі цукрового діабету 2-го типу в стоматології. В: Матеріали 78 загальноуніверситетської наукової конференції студентів та молодих вчених. Львів ; 2017, с.16-8.

5. Канішина ТМ. Отримання фібрину, збагаченого тромбоцитами з крові щурів в експерименті. В: Матеріали 1 наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю пам'яті професора, лауреата державної премії України І.І.Мітюка. Вінниця; 2017, с.22-3.

6. Канішина ТМ. Значення вивчення структурних змін слинних залоз та порушення ліпідного обміну при експериментальному цукровому діабеті в практичній діяльності хірурга стоматолога. В: Тези доповідей 86-ої науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині». Івано-Франківськ; 2017, с.109-10.

7. Паляница ВА, Канишина ТН. Изучение эффективности дексаметазоновой модели сахарного диабета. В: Сборник материалов

конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Борец Валентины Максимовны. Гродно; 2017, с.426-27.

## РОЗДІЛ 3

### ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОЇ РАНИ У ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН

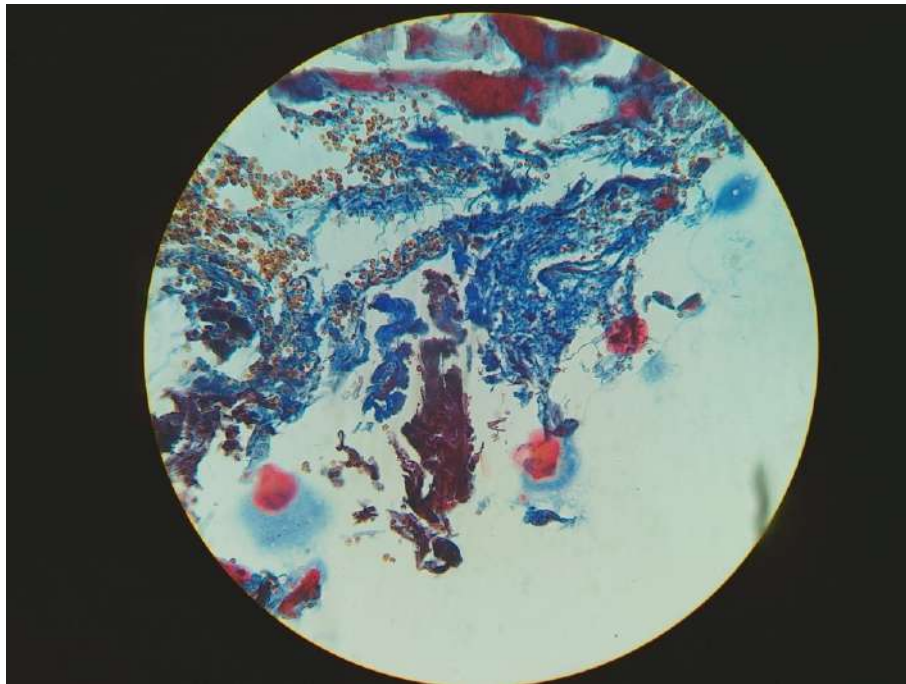
#### **3.1 Дослідження ефективності використання збагаченого тромбоцитами фібрину та фотонної терапії для стимуляції репаративних процесів в постекстракційній рані у щурів в порівняльному аспекті**

Аналіз регенераторних процесів в тканинах альвеолярного відростку після видалення зуба можна провести оцінивши результати морфологічних досліджень. Тому в ході роботи нами вивчалися патоморфологічні особливості процесів регенерації постекстракційної рани на тлі змодельованого у лабораторних тварин стрептозотоцинового цукрового діабету під впливом фотонного опромінення та фібрину, збагаченому тромбоцитами.

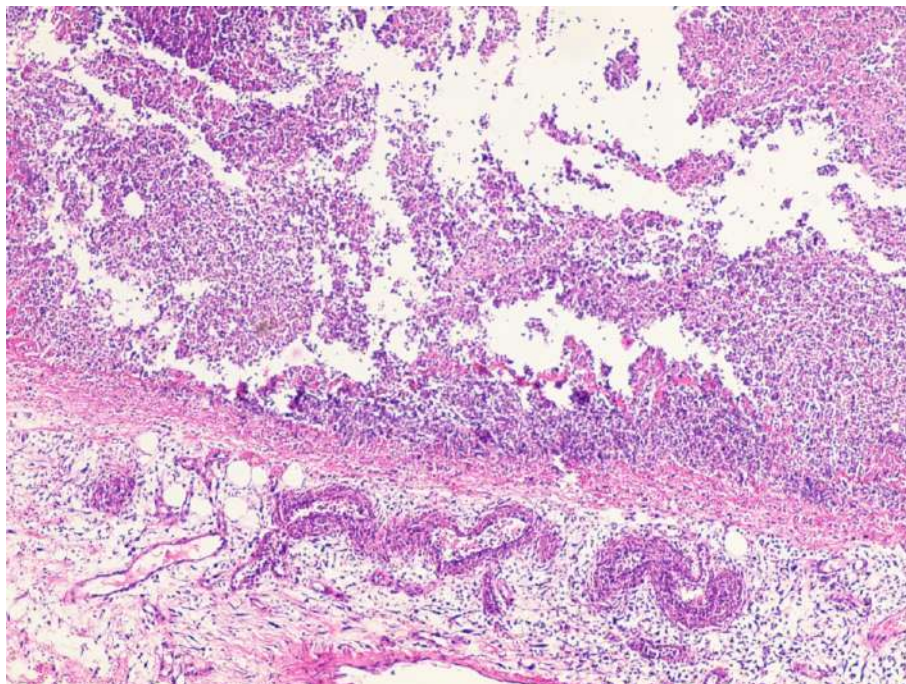
##### *3.1.1 Характеристика результатів морфологічного дослідження в 1-ій групі (група контролю без змодельованого цукрового діабету)*

Через 5 годин моделювання постекстракційної рани у щурів **1-ї групи** (тварини без цукрового діабету, без лікування) у вмістимому зубної лунки визначались фіриново – еритроцитарні маси в помірній кількості (рис. 3.1).

На 3-ю добу після видалення зуба в тварин контрольної групи морфологічна картина пошкоджених та регенеруючих тканин в зоні раневого дефекту виглядала таким чином: в препаратах спостерігалися нитки фібрину, поліморфноядерні лейкоцити. Зона пошкодження поширена, без чітких меж. Запальноклітинний інфільтрат з поліморфноядерних лейкоцитів, макрофагів, лімфоцитів розповсюджувався за межі раневого дефекту. В препаратах зустрічалися поодинокі фібробласти (рис. 3.2).



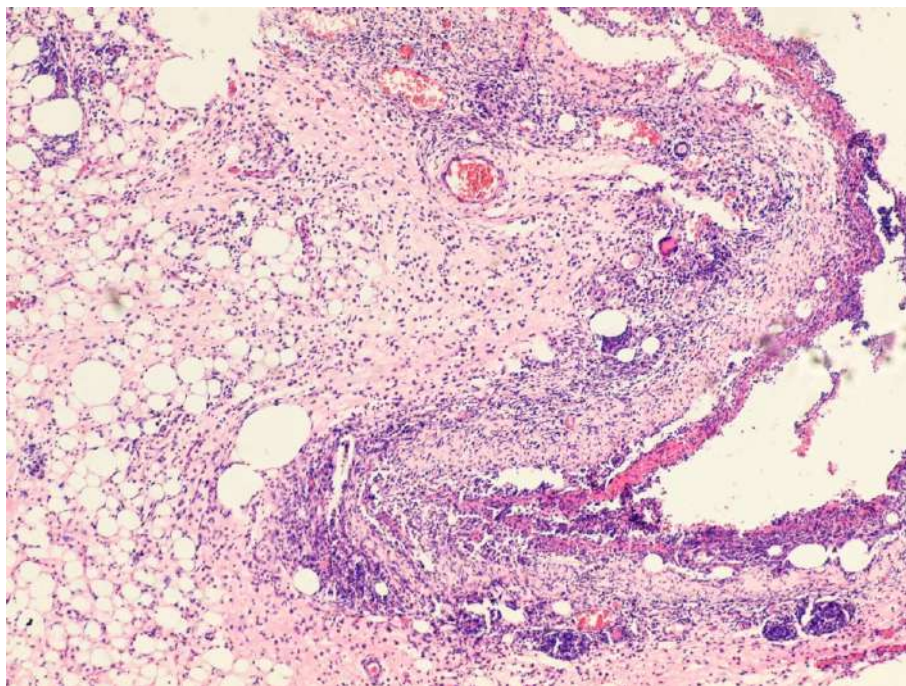
**Рис. 3.1.** Вмістиме зубної лунки на 5-ту годину експерименту, 1 група. Нитки фібрину та клітини крові, об: x 20, ок: x 10, забарвлення: на фібрин по Зернено Д.Д., Лукашевич Л. Л. (модифікований метод Martius-Scarlet-Blue).



**Рис. 3.2.** Вмістиме зубної лунки на 3-ю добу експерименту, 1 група. Зона пошкодження з вираженою лейкоцитарною інфільтрацією, об: x 20, ок: x 10, забарвлення: гематоксилін-еозин.



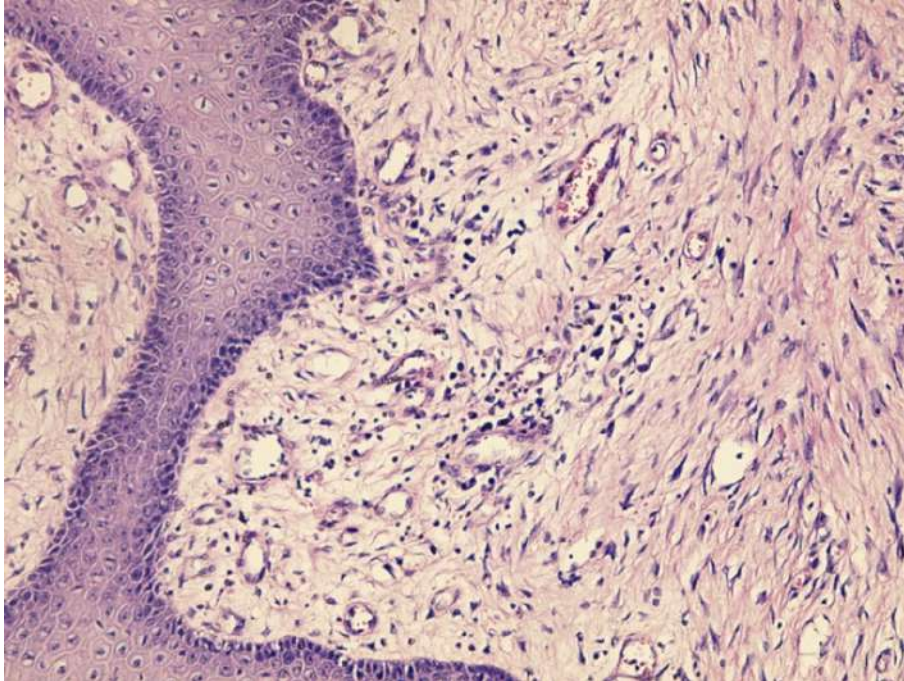
На 7-у добу спостереження нами зафіксоване продовження ексудативної фази запалення. Запальний інфільтрат вже менш виражений, представлений поліморфноядерними лейкоцитами, макрофагами, лімфоцитами. В препаратах збільшилася кількість набряклих фібробластів з різко базофільною цитоплазмою. Поряд з ними візуалізувалися зрілі фіброцити з вузьким ядром, що свідчить про утворення колагенових волокон, активізується ангіогенез з візуалізацією збільшеної кількості капілярів (рис. 3.3).



**Рис. 3.3.** Вмістиме зубної лунки на 7-ю добу експерименту, 1 група. Грануляційна тканина з помірно вираженою судинною реакцією, об: x 20, ок: x 10, забарвлення: гематоксилін-еозин.

На 14-у добу у щурів контрольної групи вміст зубної лунки складався з грануляційної тканини, котра слабо інфільтрована нейтрофілами. В підлеглих тканинах спостерігається формування сполучнотканинного рубця. В структурі фіброзної тканини клітинний компонент переважає над волокнистим з відсутністю перифокальної запальної клітинної інфільтрації. Новоутворена фіброзна тканина помірно васкуляризована, без явищ набряку

і капіляростазу (рис. 3.4).



**Рис. 3.4.** Вмістиме зубної лунки на 14-ю добу експерименту, 1 група. Сполучна тканина з помірно вираженою судинною реакцією, об: х 20, ок: х 10, забарвлення: гематоксилін-еозин.

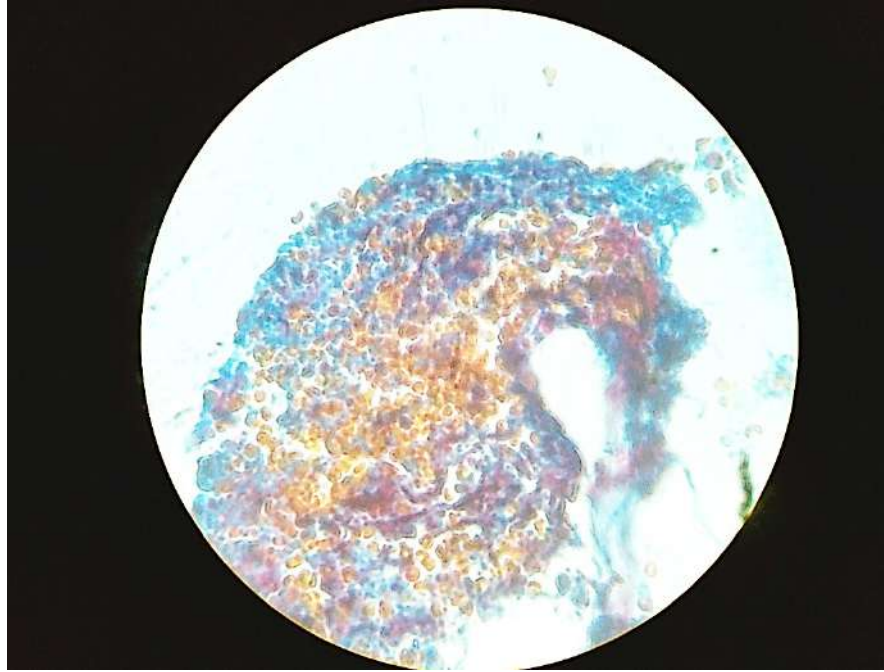
### *3.1.2 Характеристика результатів морфологічного дослідження в 2-ій групі тварин із змодельованим цукровим діабетом*

При вивченні морфологічних особливостей регенераторних процесів в підгрупі тварин із змодельованим цукровим діабетом були виявлені певні відмінності.

В гістологічних препаратах **2-ої** групи при мікроскопічному дослідженні на першу добу експерименту визначалась велика кількість загиблих лейкоцитів, еритроцити, ділянки з різною кількістю фібрину - від поодиноких ниток в деяких місцях до густої щільної сітки фібринових волокон навколо клітин крові, що характеризує ретракцію кров'яного згортку (рис. 3.5).

На 3-ю добу після видалення зуба у щурів **2-ї** групи морфологічна картина регенеруючих тканин в зоні раневого дефекту представлена фібрином, інфільтрованим поліморфноядерними лейкоцитами. Запальний

інфільтрат розповсюджується за межі раневого дефекту.



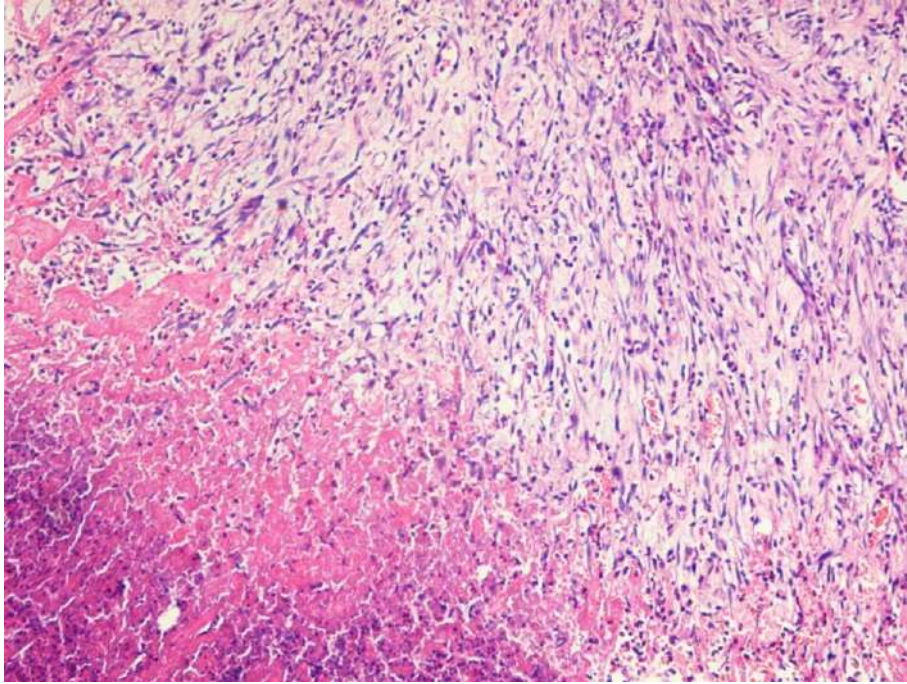
**Рис. 3.5.** Вмістиме зубної лунки на 1-у добу експерименту, 2 група. Петлі фібрину з домішками свіжих еритроцитів, лейкоцитів, об: x 20, ок: x 10, забарвлення: на фібрин по Зербіно Д.Д., Лукасевич Л. Л. (модифікований метод Martius-Scarlet-Blue).

На 7-у добу спостереження в **2-й** групі продовжувався розвиток ексудативної фази запалення з вираженим запальним інфільтратом, який складався з поліморфноядерних лейкоцитів, розповсюджувався в глибину тканин, розшаровуючи при цьому більш збережені різко набряклі перифокальні тканини з явищами лімфо- і капіляростазу. Невелика кількість фібробластів мали різко базofilьну цитоплазму і набряклі, розрихлені ядра. Ознаки епітелізації в цей термін відсутні (рис. 3.6).

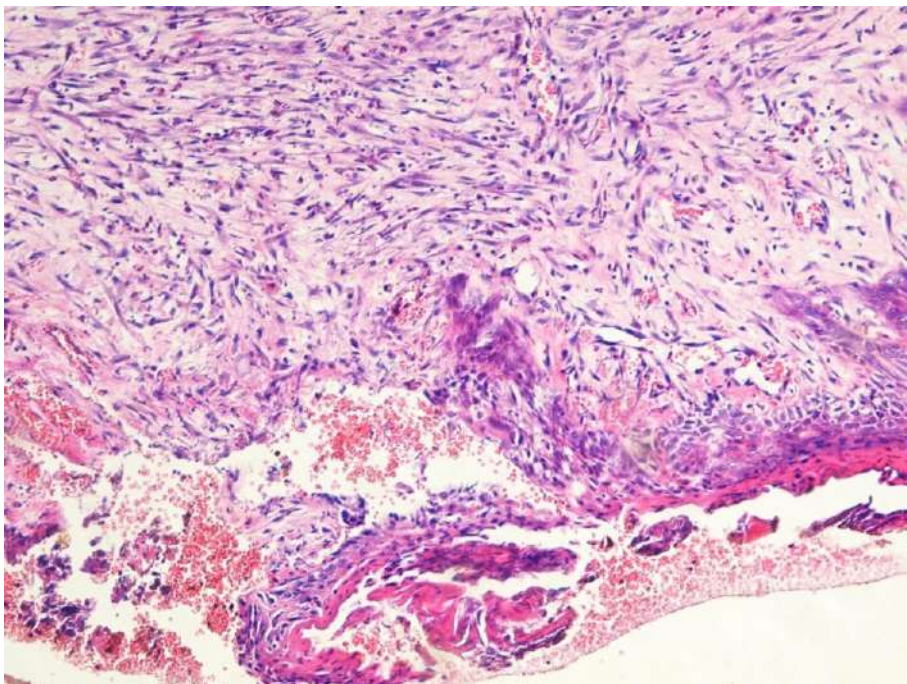
На 14-у добу у щурів **2-ї** групи вміст зубної лунки представлений грануляційною тканиною, слабо інфільтрованою нейтрофілами. В підлеглих тканинах спостерігалось формування сполучнотканинного рубця, котрий інфільтрований лімфоцитами і нейтрофілами. В будові новоутвореної фіброзної тканини клітинний компонент переважав над волокнистим. Перифокально запальна клітинна інфільтрація збережена. Новоутворена фіброзна тканина погано васкуляризована, явища тромбозу і капіляростазу



збережені. Спостерігались ознаки крайової епітелізації рани (рис. 3.7).



**Рис. 3.6.** Вмістиме зубної лунки на 7-у добу експерименту, 2 група. Молода рубцева тканина з великою кількістю фіброblastів, поліморфноклітинною запальною інфільтрацією, об: х 10, ок: х 10, забарвлення: гематоксилін-еозин.

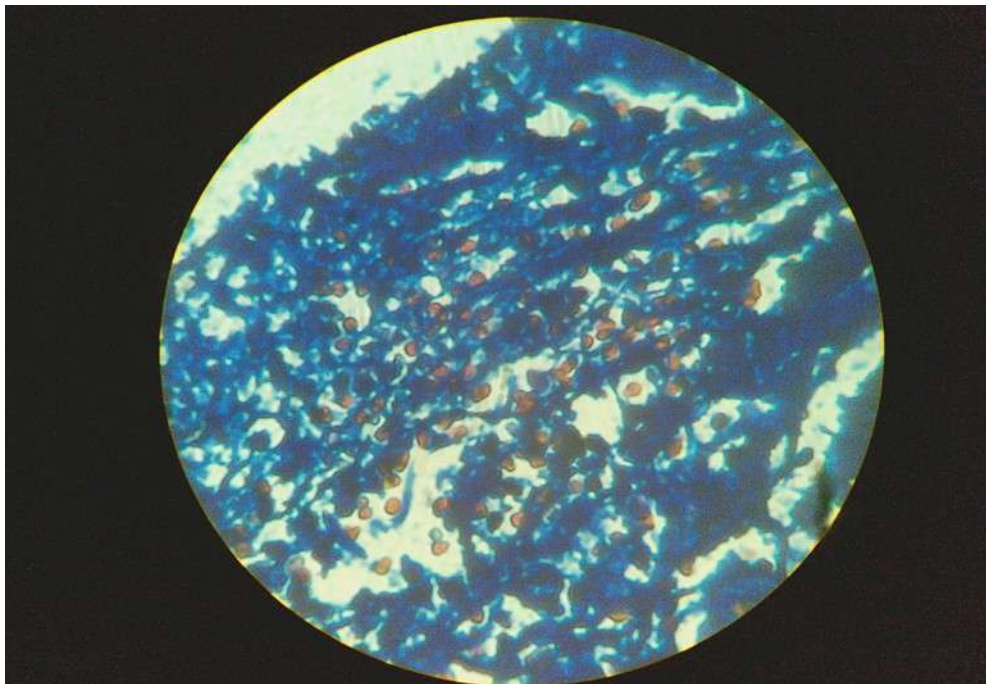


**Рис. 3.7.** Вмістиме зубної лунки на 14-ю добу експерименту, 2 група. Молода рубцева тканина з переважанням клітинних елементів. Багатошаровий плоский епітелій з явищами псевдоепітеліоматозної гіперплазії, дис-,

паракератозу, об: x 20, ок: x 10, забарвлення: гематоксилін- еозин.

*3.1.3 Характеристика результатів морфологічного дослідження в 3-ій групі щурів (тварини із змодельованим цукровим діабетом, яким застосовували фібрин, збагачений тромбоцитами)*

У **3-й групі** (застосування фібрину, збагаченого тромбоцитами) через 5 годин в препаратах визначалася велика кількість ниток фібрину, які покривали все поле зору, з невеликою кількістю еритроцитів (рис. 3.8).

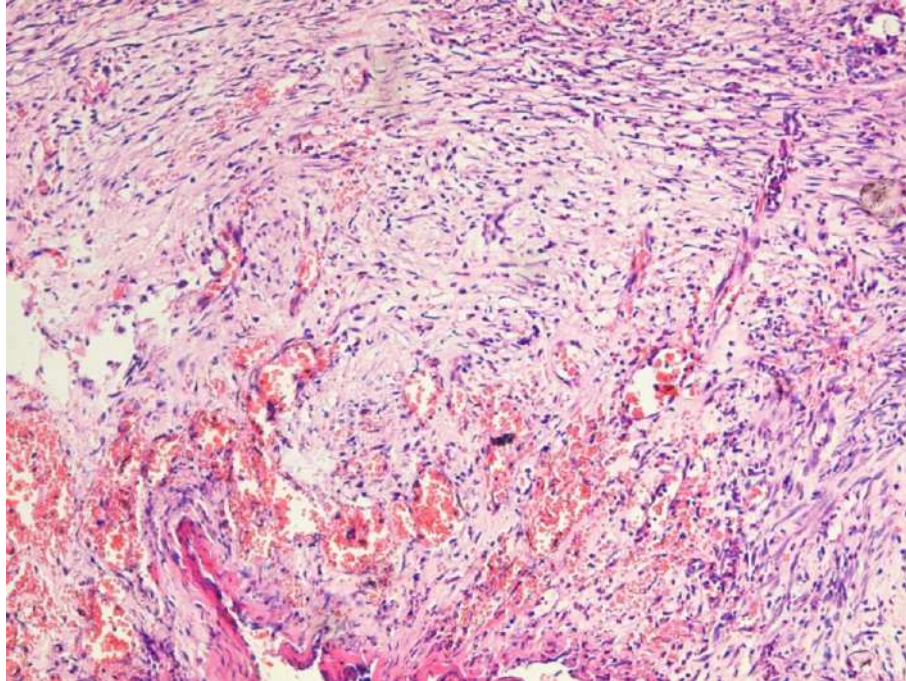


**Рис. 3.8.** Вмістиме зубної лунки на 1-ю добу експерименту, 3-я група. Щільний фібриновий згортки з невеликою кількістю еритроцитів, об: x 40, ок: x 10, забарвлення: на фібрин по Зербіно Д.Д., Лукасевич Л. Л. (модифікований метод Martius-Scarlet-Blue).

На 3-ю добу в препаратах спостерігається грануляційна тканина з вмістом ниток фібрину. Запальноклітинний інфільтрат представлений помірною кількістю лімфогістіоцитарних елементів та невеликою кількістю сегментоядерних нейтрофілів. Окрім цього, в запальному інфільтраті, на відміну від щурів інших груп, визначались макрофаги, які є стимуляторами активної регенерації тканин. У цей період вже визначались ознаки крайової



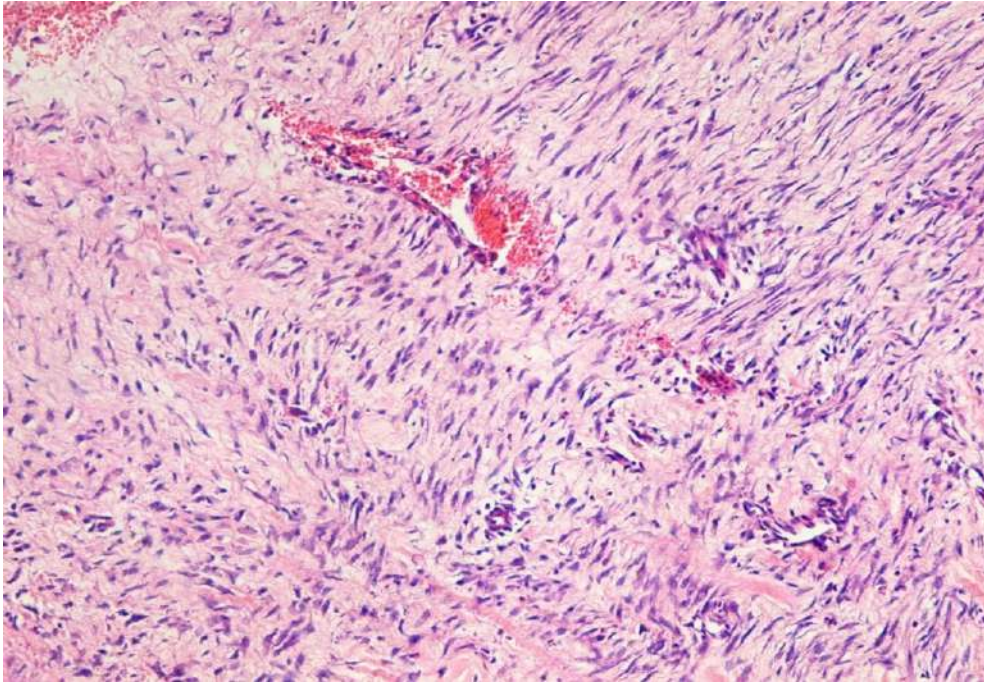
епітелізації у вигляді формування епітеліального валу на межі ранового дефекту. Грануляційна тканина чітко відмежована від інтактних оточуючих тканин без вагомих ознак набряку з наявністю дрібних капілярів (рис. 3.9).



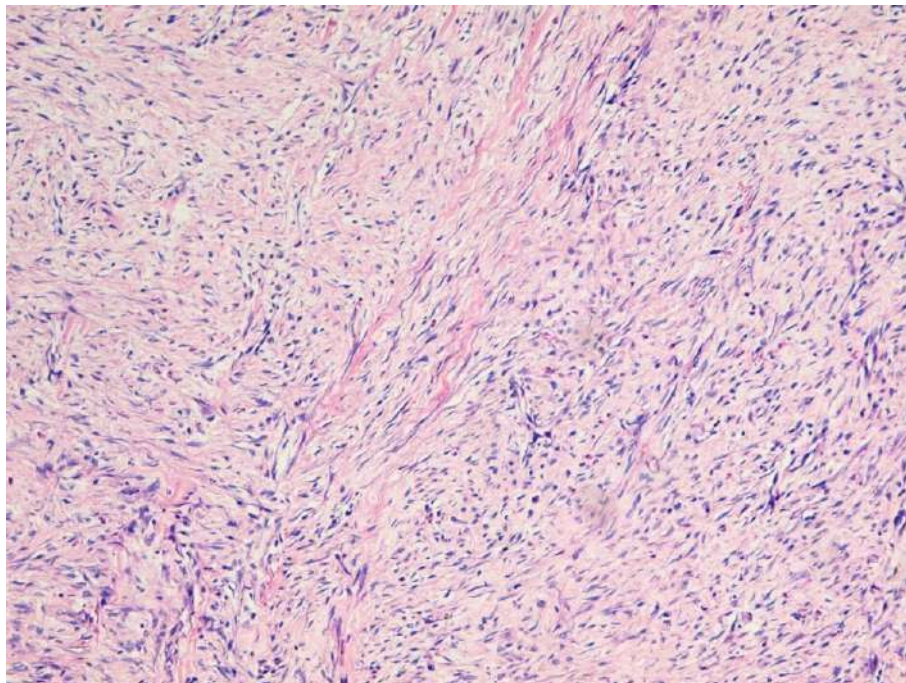
**Рис. 3.9.** Вмістиме зубної лунки на 3-ю добу експерименту, 3 група Молода грануляційна тканина, помірна поліморфноклітинна запальна інфільтрація, помірний набряк, нитки фібрину, об: х 20, ок: х 10, забарвлення: гематоксилін-еозин.

На 7-у добу експерименту у щурів **3-ї групи** в препаратах спостерігалася новоутворена добре васкуляризована фіброзна тканина, в котрій збережена незначна поліморфноклітинна інфільтрація переважно лімфогістіоцитарними елементами з поодинокими сегментоядерними лейкоцитами. Фібрин відсутній, натомість наявні протоеластичні (преколагенові) волокна (рис. 3.10).

На 14-у добу експерименту в щурів **3-ї групи** рановий дефект заповнений новоутвореною добре васкуляризованою фіброзною тканиною, де волокнистий компонент переважає над клітинним (рис. 3.11).



**Рис. 3.10.** Вмістиме зубної лунки на 7-ю добу експерименту, 3 група. Молода рубцева тканина, чисельні молоді фібробласти, фіброцити та новоутворені колагенові волокна, об: х 20, ок: х 10, забарвлення: гематоксилін-еозин.



**Рис. 3.11.** Вмістиме зубної лунки на 14-ю добу експерименту, 3 група. Зріла сполучна тканин, об: х 20, ок: х 10, забарвлення: гематоксилін-еозин.

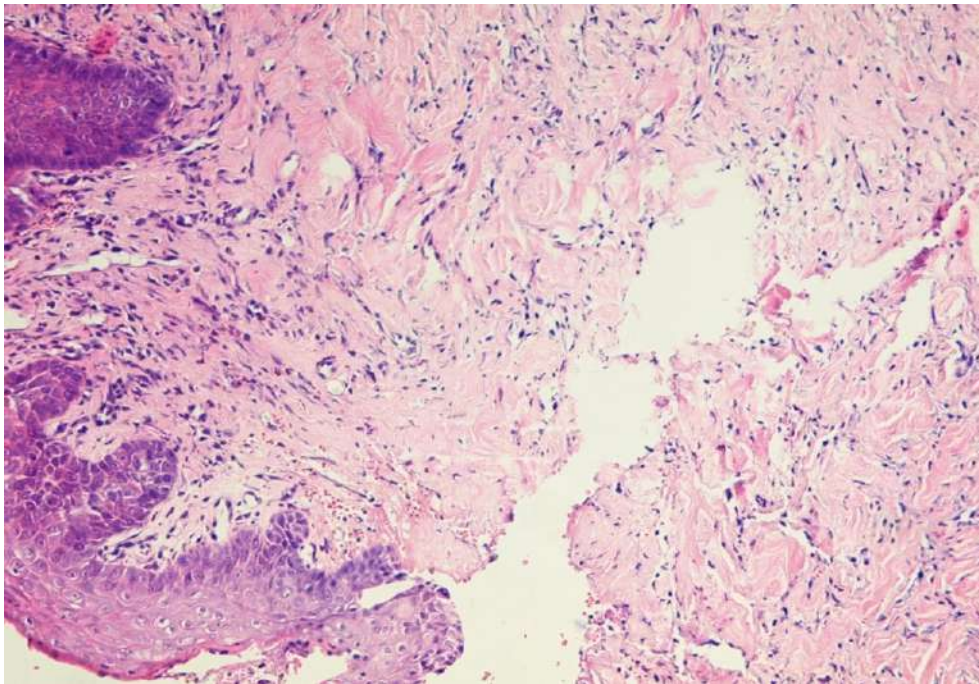


*3.1.4 Характеристика результатів морфологічного дослідження в 4-ій групі щурів (тварини із змодельованим цукровим діабетом, яким застосовували фотонну терапію)*

При дослідженні вмістимого зубної лунки у щурів 4-ї групи на 1-у добу експерименту в гістологічних препаратах відмічалися нитки фібрину та елементи крові. Кількість фібрину була меншою ніж в препаратах 3-ї групи. На 3-ю добу в цій групі результати дослідження були подібні результатам в 3-й групі тварин. Молода грануляційна тканина з вираженим інфільтратом поліморфноядерними лейкоцитами, клітинний інфільтрат розповсюджувався за межі раневого дефекту, в порівнянні зі щурами 2-ї експериментальної групи був менш інтенсивним. Визначався помірний стромальний набряк.

На 7-у добу спостереження в 4-й групі ознаки ексудативної фази запалення були менше виражені, ніж у щурів 2-ї групи. Запальний інфільтрат помірно виражений з переважанням у ньому лімфогістіоцитарних елементів та невеликою кількістю поліморфноядерних лейкоцитів. Фібробласти молоді фіброзна тканини мали різко базофільну цитоплазму і набряклі ядра. Відмічалось більше в порівнянні з тваринами 2-ї групи новоутворених капілярів.

На 14-у добу у щурів 4-ї експериментальної групи грануляційна тканина слабо інфільтрована лімфоцитами, гістіоцитами, сегментоядерними нейтрофілами. Спостерігається формування сполучнотканинного рубця. В поверхневих шарах новоутвореної фіброзна тканини клітинний компонент переважає над волокнистим. Перифокально запальна клітинна інфільтрація майже не визначається. Новоутворена фіброзна тканина помірно вазкуляризована, частина судин вже редукована, з облітерованим просвітом, явища тромбозу і капіляростазу у збережених судинах не відмічалися, спостерігались ознаки крайової епітелізації рани (рис. 3.12).

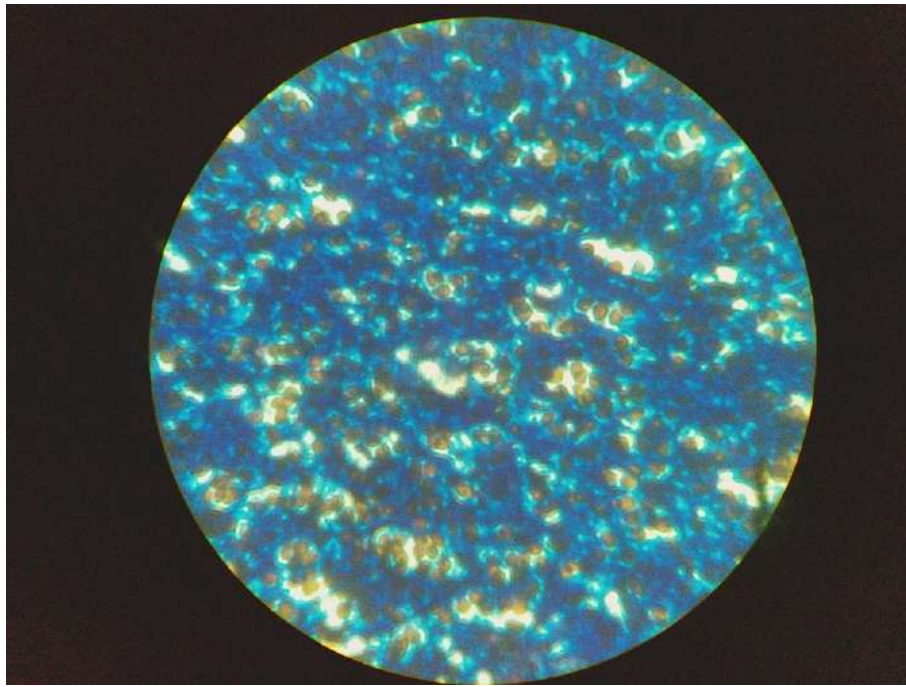


**Рис. 3.12.** Вмістиме зубної лунки на 14-ю добу експерименту, 4 група. Епітелізація рубця. У молодій рубцевій тканині ще зберігається незначна лімфогістіоцитарна інфільтрація в субепітеліальній зоні, об: x 20, ок: x 10, забарвлення: гематоксилін-еозин.

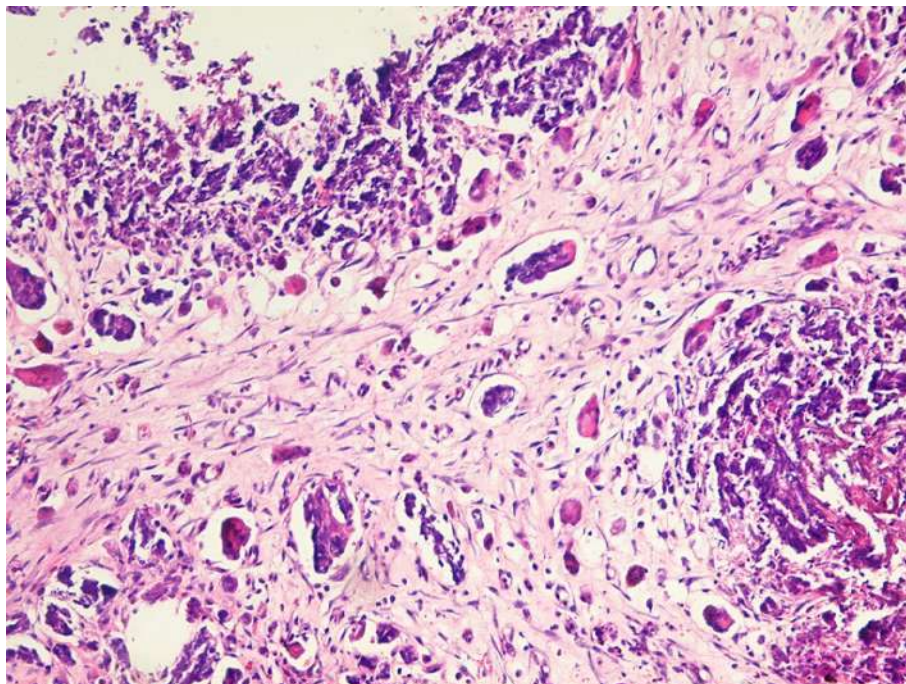
*3.1.5 Характеристика результатів морфологічного дослідження в 5-ій групі щурів (тварини із змодельованим цукровим діабетом, яким застосовували збагачений тромбоцитами фібрин в поєднанні з фотонною терапією)*

Через 5 годин експерименту у тварин **5-ї групи** при мікроскопічному вивченні гістологічних препаратів визначається велика кількість ниток фібрину, в петлях якого знаходяться клітини крові (рис. 3. 13).

На 3-ю добу експерименту у тварин **5-ї групи** вміст лунки зуба представлений грануляційною тканиною, в якій ще наявні петлі фібрину, вже спостерігаються фібробласти різноманітної форми з відростками, відбувається процес капілярогенезу. В порівнянні з попередніми групами набряк мало виражений. Клітинний компонент переважає над волокнистим, в запальному інфільтраті переважають макрофаги, лімфоцити (рис. 3.14).



**Рис. 3.13.** Вмістиме зубної лунки на 1-ю добу експерименту, 5 група. Велика кількість ниток фібрину, об: x 40, ок: x 10, забарвлення: на фібрин по Зербіно Д.Д., Лукасевич Л. Л (модифікований метод Martius-Scarlet-Blue).

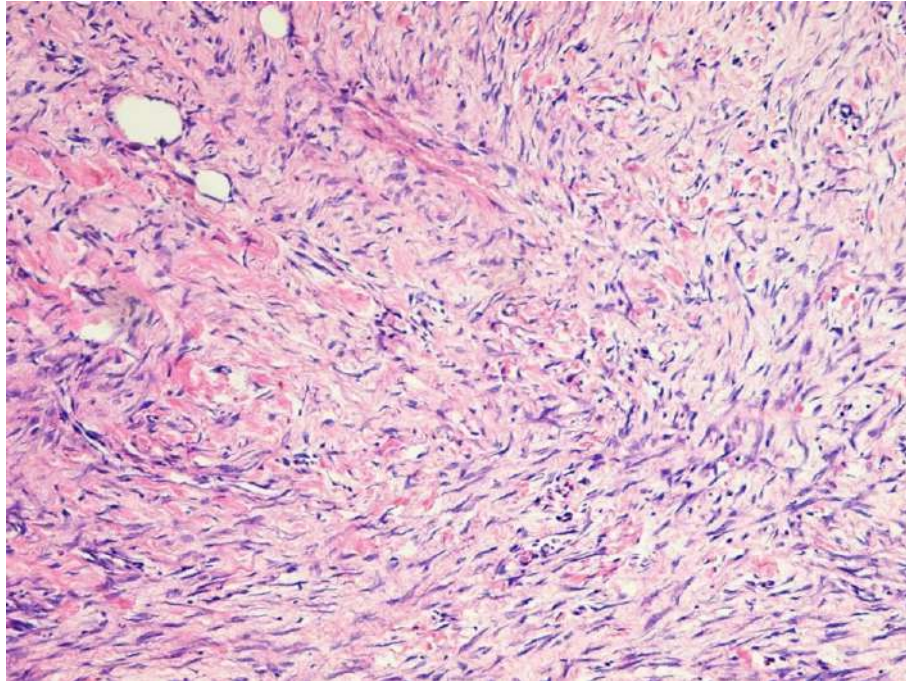


**Рис. 3.14.** Вмістиме зубної лунки на 3-ю добу експерименту, 5 група. Грануляційна тканина з вираженою макрофагальною реакцією, об: x 20, ок: x 10, забарвлення: гематоксилін-еозин.

На 7-у добу експерименту у щурів 5-ї групи в складі грануляційної



тканини волокнистий компонент переважав над клітинним. Новоутворена грануляційна тканина добре васкуляризована, частина судин вже мають ознаки редукції, прояви стромального набряку відсутні. Спостерігається процес утворення епітелію (рис. 3.15).



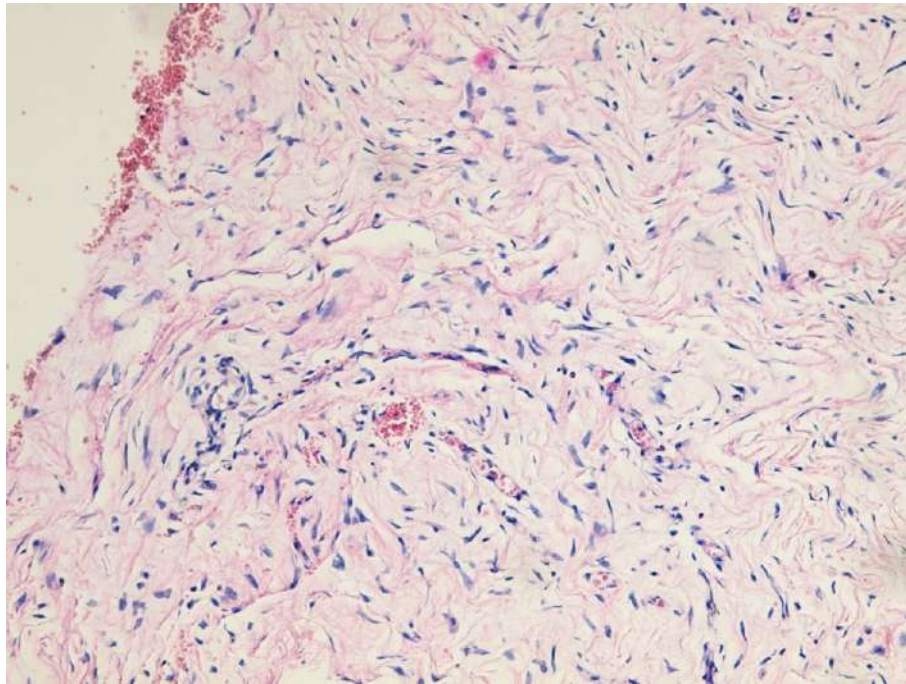
**Рис. 3.15.** Вмістиме зубної лунки на 7-ю добу експерименту, 5 група. Фібозна тканина з новоутвореними судинами, появою колагенових волокон, об: x 20, ок: x 10, забарвлення: гематоксилін-еозин.

На 14-у добу спостереження в щурів 5-ї групи в гістологічних препаратах спостерігається сформований молодий рубець та мають місце виражені ознаки його епітелізації (рис. 3.16).

Отже, гістологічні дослідження свідчать про те, що комбіноване використання збагаченого тромбоцитами фібрину та фотонної терапії має позитивний вплив на процеси регенерації постекстракційної рани на тлі цукрового діабету. Також отримані нами результати дослідження відповідають даним літератури про етапність зміни клітин-учасників регенераторного процесу: спочатку у місці пошкодження появляються нейтрофільні гранулоцити (їх ще називають мікрофагами), потім до них приєднуються макрофаги і ще пізніше фібробласти. Окрім своєї основної



функції – поглинання та резорбція чужорідних структур - макрофаги активують проліферацію фібробластів, які синтезують позаклітинний матрикс, зокрема колаген. Під впливом комбінованого лікування швидше зникали запальні явища, була активнішою макрофагальна реакція, раніше появлялися фібробласти, вираженіше проходив колагеногенез.



**Рис. 3.16.** Вміст зубної лунки на 14-ю добу експерименту, 5 група. Молода рубцева тканина з редукованими судинами, наявністю колагенових волокон, об: x 20, ок: x 10, забарвлення: гематоксилін-еозин.

### **3.2 Дослідження особливостей морфогенезу постекстракційних ран у щурів**

Динаміку змін морфометричних показників тканини, яка заповнювала лунку зуба, вивчали на 3-ю, 7-у та 14-у добу експерименту, оскільки на більш ранніх термінах (через 5 годин експерименту) ще не відбувався розвиток грануляційної тканини.

Отримані результати морфометричного вивчення гістологічних препаратів відрізнялися в різних групах дослідження. Результати представлені в таблицях 3.1 та 3.2.

**Морфометричні показники грануляційної тканини зубної лунки щурів  
(3-тя доба спостереження).**

Морфометричні показники	Контроль	Експеримент			
	1	2	3	4	5
Відносна площа стромального набряку.%	15,88± 0,64*(5)	25,16± 0,84*	18,52± 0,46*	20,16± 0,43*	16,82± 0,49*(1)
Відносна площа судин грануляційної тканини,%	8,25± 0,32*(3)	4,12± 0,21*	7,14± 0,29*(1)	8,18± 0,22*	10,04± 0,21*
Середній діаметр судин грануляційної тканини	14,02± 0,41*(3)	11,92± 0,32*	13,12± 0,14*(1)	15,24± 0,16*	16,68± 0,26*
Кількість судин в 1мм <sup>2</sup>	14± 0,79*(5)	4± 0,57*	8± 0,62*	10± 0,65*(3)	12± 0,71*(1,3)
Щільність запальноклітинного інфільтрату	471± 5,34*	590± 7,76*	287± 4,34*	322± 4,52*	237± 3,67*

Примітка. \* - результати відрізняються достовірно ( $p < 0,05$ , t-критерій Стьюдента) порівняно з усіма групами, крім груп, наведених у дужках.

Утворення грануляційної тканини йде паралельно з утворенням нових кровоносних судин. В процесі регенерації зростає потреба в різних поживних речовинах, кисні, біологічно активних речовинах. Ці клітини та молекули мають бути швидко доставлені в зону пошкодження. Чим краще утворюються нові кровоносні судини, тим кращі умови доставки всіх необхідних речовин для загоювання. Для оцінки ангіогенної відповіді в різних групах тварин ми використали такі показники: відносна площа судин грануляційної тканини, середній діаметр судин, кількість судин в 1 мм<sup>2</sup>.

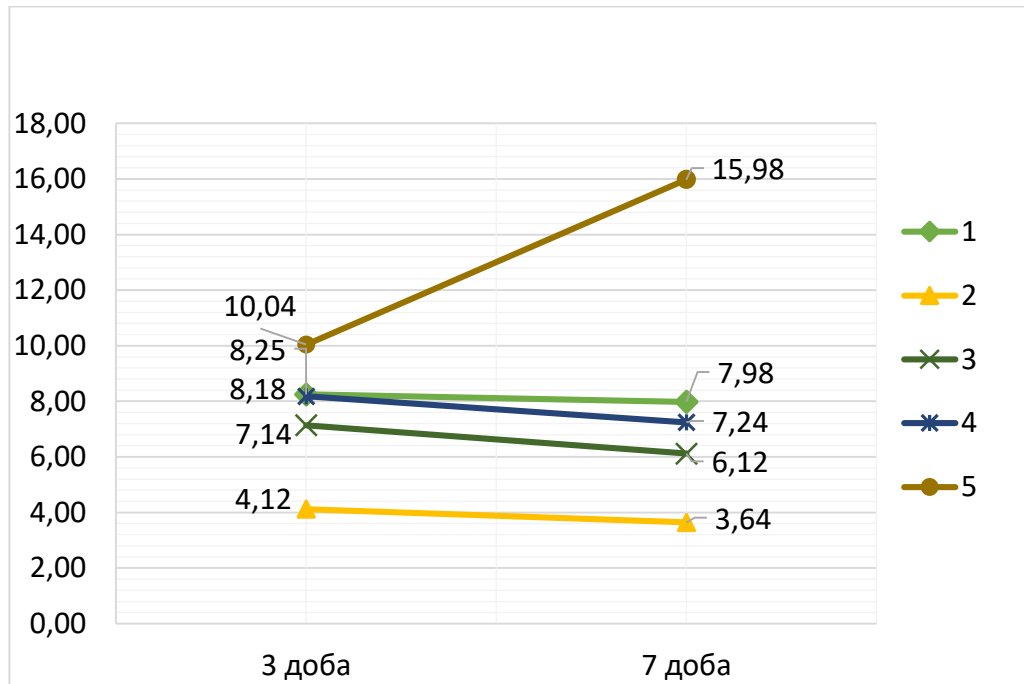
Таблиця 3.2

**Морфометричні показники грануляційної тканини зубної лунки щурів (7-а доба спостереження).**

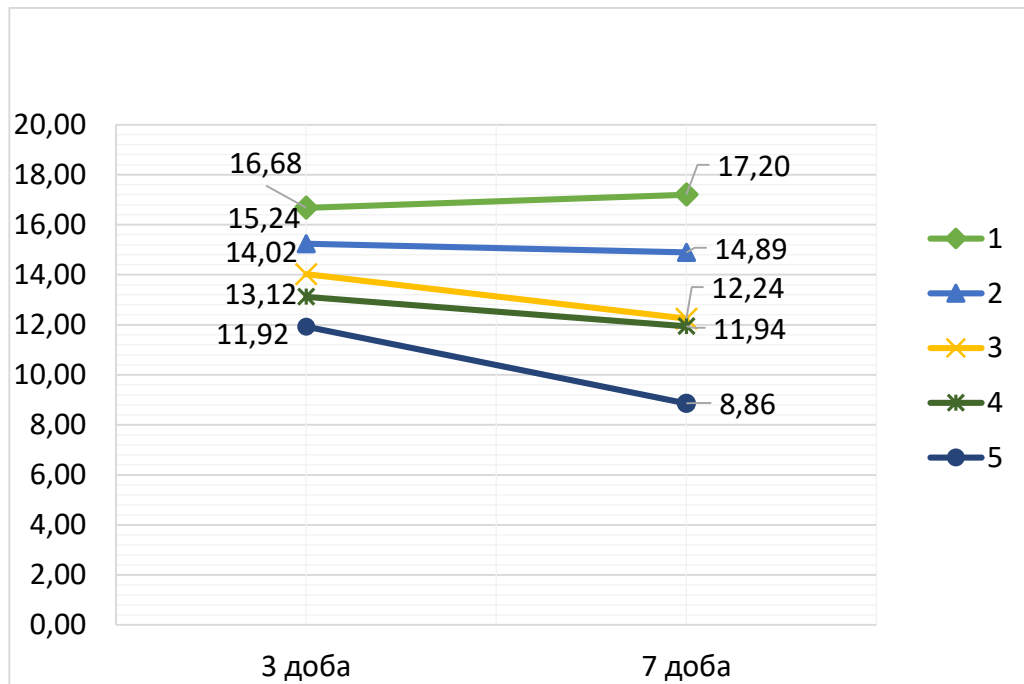
Морфометричні показники	Контроль	Експеримент			
	1	2	3	4	5
Відносна площа стромального набряку.%	11,56±0,73*(3,4,5)	16,58±0,64*	12,56±0,71*(1,3,4)	12,56±0,45*(1,3)	10,88±0,63*(1)
Відносна площа судин грануляційної тканини,%	7,98±0,14*	3,64±0,18*	6,12±0,24*	7,24±0,23*	15,98±0,22*
Середній діаметр судин грануляційної тканини	17,2±0,62*	8,86±0,25*	12,24±0,18*(3)	11,94±0,23*(4)	14,89±0,21*
Кількість судин в 1 мм <sup>2</sup>	18±0,74*(4)	7,0± 0,52*	14± 0,64*	8±0,23*(1)	16,00± 0,85*(1)
Щільність запальноклітинного інфільтрата	333± ,38*(5)	399±11,47*	393± 8,25*(1)	327±9,68*(1,3)	307±7,72*(1)

Примітка. \* - результати відрізняються достовірно ( $p < 0,05$ , t-критерій Стьюдента) порівняно з усіма групами, крім груп, наведених у дужках.

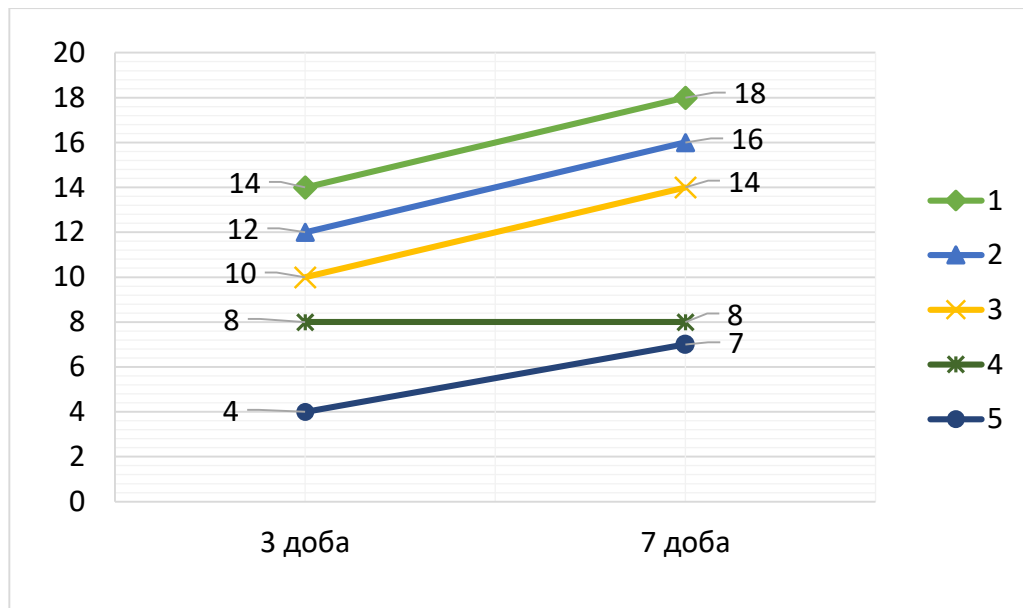
На графіках (рис. 3.17, 3.18, 3.19) показано, яким чином морфометричні показники змінювалися протягом спостереження.



**Рис. 3.17.** Графік динаміки зміни відносної площі судин грануляційної тканини, %.



**Рис. 3.18.** Графік динаміки зміни середнього діаметру судин грануляційної тканини, мкм.



**Рис. 3.19.** Графік динаміка зміни кількості судин, одиниць.

Щоб оцінити ступінь запальної інфільтрації у тварин різних груп проведено порівняння кількості клітинних елементів в зоні утворення грануляційної тканини. Найбільша кількість сегментоядерних лейкоцитів виявлена в 2-й групі, у тварин із змодельованим цукровим діабетом, яким не проводилася стимуляція процесів регенерації. У тварин 5-ї групи, яким проводилося комбіноване лікування, кількість сегментоядерних лейкоцитів була достовірно меншою ніж в 2-й, 3-й та 4-й групах (таблиця 3.3). На 7-у добу лімфо-лейкоцитарна інфільтрація зменшилася, а співвідношення клітин у групах зберігалось (таблиця 3.4).

Особливу увагу звертаємо на кількість фібробластів у препаратах різних груп тварин (рис. 3.20). При виникненні запалення спочатку у вогнищі появляються нейтрофільні гранулоцити, пізніше макрофаги і ще пізніше фібробласти. За даними літератури макрофаги не лише здатні поглинати чужерідні тіла, ці клітини стимулюють у зоні запалення проліферацію фібробластів. Основною функцією фібробластів являється синтез колагену, який утворює позаклітинний матрикс. Таким чином активна фібробластична реакція в зоні запалення створює умови для швидкого утворення грануляційної тканини.

Таблиця 3.3

**Кількість клітинних елементів грануляційної тканини з розрахунку на  
1 мм<sup>2</sup> (3-я доба спостереження)**

Клітинні елементи (одиниці)	Контроль	Експеримент			
	1	2	3	4	5
Сегментоядерні лейкоцити	185± 3,76*	284± 4,82*	126± 2,45*	114± 2,89*	42± 1,32*
Плазматичні клітини	82± 2,72*(3)	94± 2,23*	81± 2,33*(1)	74± 3,51*	46± 2,39*
Одноядерні клітини типу моноцитів	124± 2,37*(5)	78± 2,29*	114± 2,59*	98± 2,91*	74± 1,48*(1)
Макрофаги	92± 4,38*	48± 2,79*	72± 1,49*	64± 1,69*	78± 1,34*
Фібробласти	119± 3,83	59± 2,56	62± 1,45	50± 1,61	68± 1,26

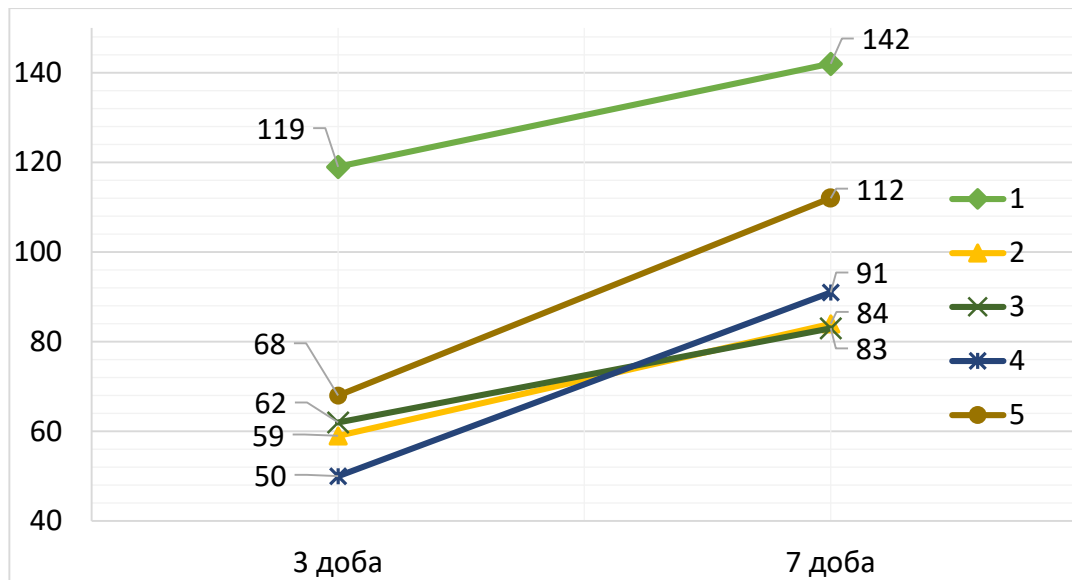
Примітка. \* - результати відрізняються достовірно ( $p < 0,05$ , t-критерій Стьюдента) порівняно з усіма групами, крім груп, наведених у дужках.

Таблиця 3.4

**Кількість клітинних елементів грануляційної тканини з розрахунку на 1  
мм<sup>2</sup> (7-а доба спостереження)**

Клітинні елементи	Контроль	Експеримент			
	1	2	3	4	5
Сегментоядерні лейкоцити	57± 1,67*	158± 3,37*	83± 1,47*	75± 2,47*	26± 1,38*
Плазматичні клітини	64± 0,80*	82± 2,79*	68± 1,27*	59± 1,30*	32± 1,29*
Одноядерні клітини типу моноцитів	96± 2,34*(3)	64± 1,39*	102± 3,84*(1)	78± 2,68*	54± 0,92*
Макрофаги	74± 1,67*	83± 1,48*	57± 0,93*	49± 0,99*	34± 0,85*
Фібробласти	142± 3,97*	84± 1,56*	83± 2,56*	91± 1,72*	112± 3,83*

Примітка. \* - результати відрізняються достовірно ( $p < 0,05$ , t-критерій Стьюдента) порівняно з усіма групами, крім груп, наведених у дужках.



**Рис. 3.20.** Графік динаміки кількості фібробластів у біоптатах всіх груп дослідження.

В ході проведення морфологічних та морфометричних досліджень було підтверджено, що використання запропонованих засобів для стимуляції регенерації забезпечує зменшення запальної інфільтрації, активізацію васкулогенезу, сприяє активному росту грануляційної тканини, послаблює запальну реакцію та забезпечує епітеліогенний ефект. На 7-у та 14-у добу експерименту найбільш оптимальна динаміка морфометричних показників відмічалась у тварин 1-ї та 5-ї груп. Таким чином під впливом комбінованого використання фібрину, збагаченого тромбоцитами, та фотонної терапії відбувалася оптимізація регенераторного процесу в постекстракційній рані на тлі цукрового діабету та наближення його до темпів контрольної, без цукрового діабету, групи.

Матеріали розділу висвітлені в наступних наукових публікаціях автора

1. Барило ОС, Канішина ТМ, Білошицька АВ. Дослідження впливу фібрину збагаченого тромбоцитами (Platelet Rich Fibrin, PRF) на регенерацію тканин парадонту в експерименті. Український стоматологічний альманах. 2017;2:5-8.
2. Канішина ТМ., Шкільняк ЛІ. Отримання ранозагоюючого ефекту при

використання фотонтерапії в експерименті. Український стоматологічний альманах. 2021;3:44-8.

3. Канішина ТМ. Характеристика експериментальної моделі цукрового діабету у щурів. В: Матеріали 15 Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку». Вінниця; 2017, с.488.

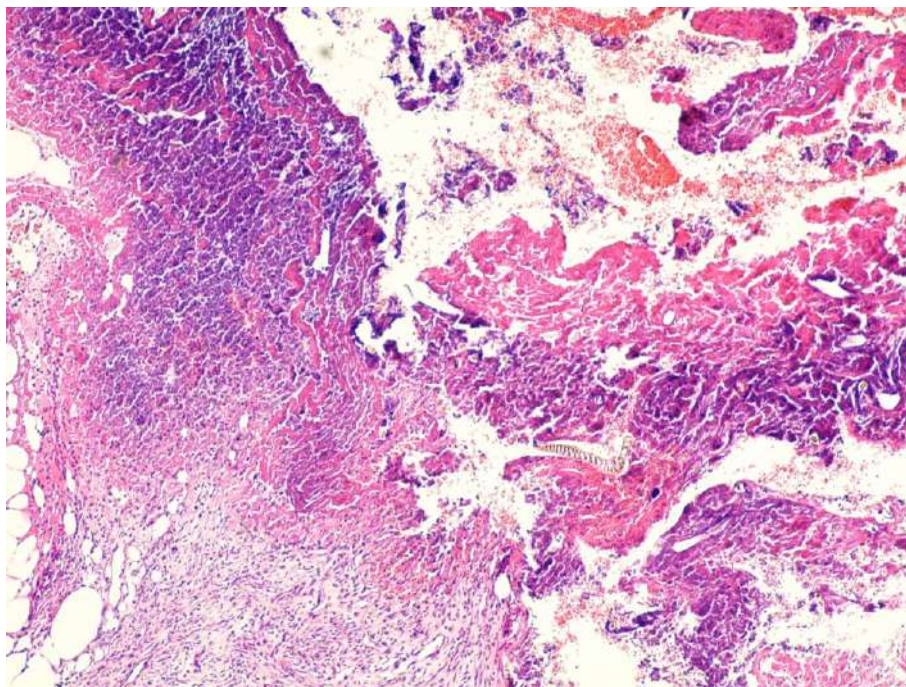


## РОЗДІЛ 4

### МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОЇ РАНИ У ПАЦІЄНТІВ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

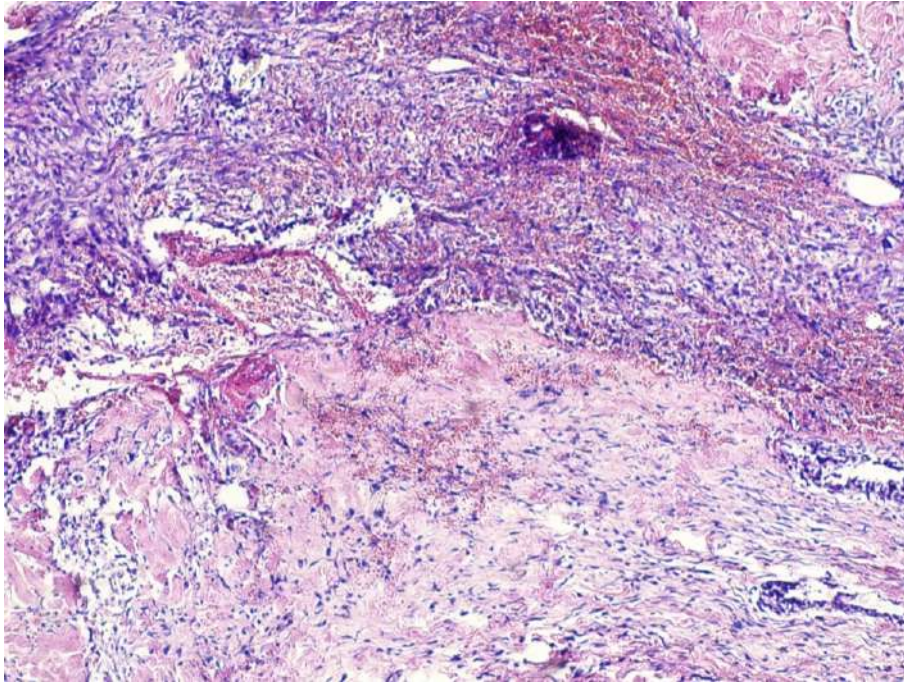
#### 4.1 Морфологічне дослідження репаративних процесів в постекстракційній рані при застосуванні збагаченого тромбоцитами фібрину та фотонної терапії

Морфологічне вивчення біоптатів вмістимого лунки зубів через 5 годин після видалення зуба пацієнтів **1-ї групи** вказує на наявність фібриново-еритроцитарних мас в помірній кількості над тканинами з запально-некротичними змінами (рис. 4.1).



**Рис. 4.1.** Вмістиме зубної лунки на 5 годину експерименту, 1 група. Фібриново – еритроцитарні маси з домішкою сегментоядерних лейкоцитів, об: x 20, ок: x 10, забарвлення: гематоксилін – еозин.

На 3-ю добу експерименту у вмістимому лунки зуба в пацієнтів 1-ї групи морфологічна картина мала такі особливості: в препаратах спостерігалася молода грануляційна тканини з помірною інфільтрацією переважно поліморфноядерними лейкоцитами, запальноклітинний інфільтрат розповсюджувався за межі раневого дефекту, мав місце помірний набряк тканин, відмічалася невелика кількість фібрину (рис.4.2).

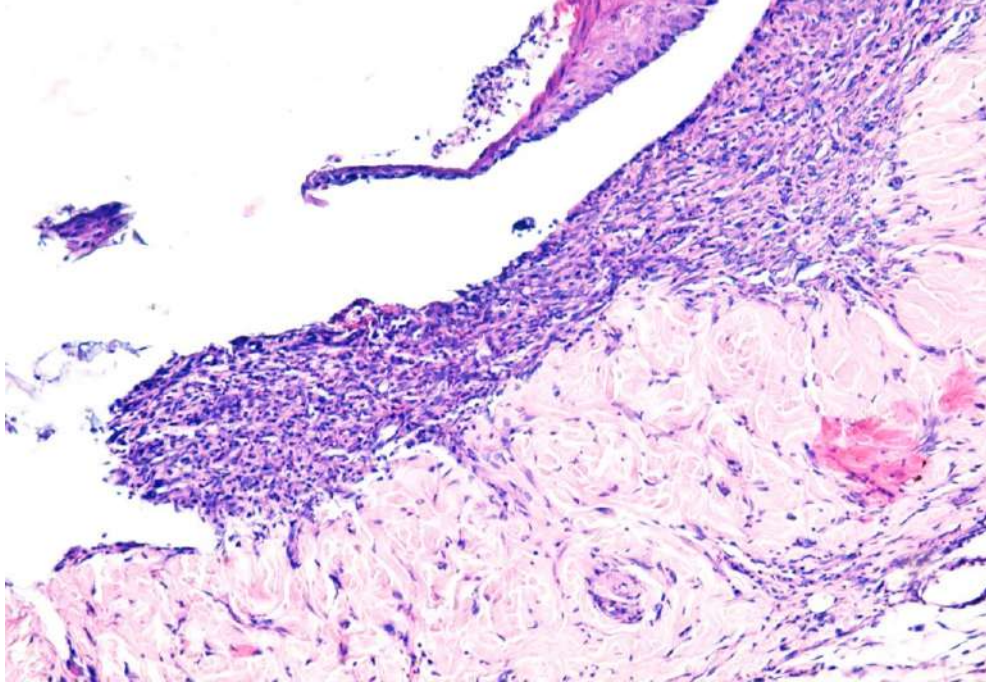


**Рис. 4.2.** Вмістиме зубної лунки на 3 добу експерименту, 1 група. Поширена зона некротизованих тканин з помірною лімфо - лейкоцитарною інфільтрацією, перифокальний набряк тканин та незначна запальна інфільтрація, об: x 20, ок: x 10, забарвлення: гематоксилін – еозин.

На 7-у добу спостереження в 1-й групі ще продовжується розвиток ексудативної фази запалення. Запальний інфільтрат помірно виражений, складається переважно з лімфо–гістіоцитарних елементів, поліморфноядерних лейкоцитів та не розповсюджується на підлеглі тканини. В препаратах зустрічаються фібробласти з різко базофільною цитоплазмою і набряклими, розрихленими ядрами та значна кількість кровоносних капілярів. На цьому етапі мали місце початкові ознаки епітелізації рани (рис.



4.3).

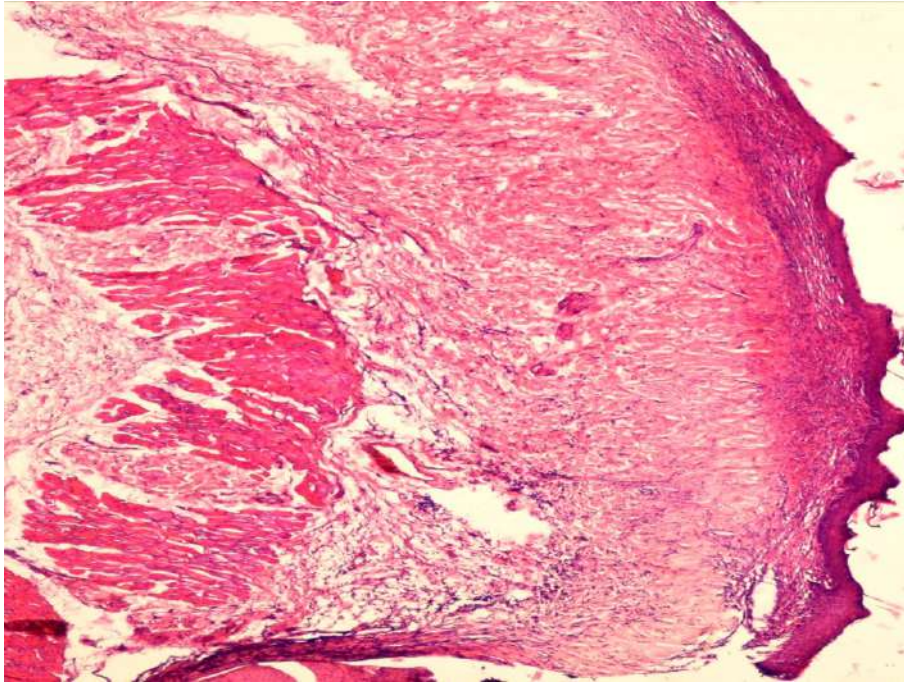


**Рис. 4.3.** Вмістиме зубної лунки на 7 добу експерименту, 1 група. Грануляційна тканина з помірною лімфо - лейкоцитарною інфільтрацією, незначний набряк та відсутність ознак запалення у підлеглих тканинах, об: х 20, ок: х 10, забарвлення: гематоксилін – еозин.

На 14-у добу експерименту в препаратах відмічається зріла грануляційна тканина, котра була слабо інфільтрована лімфо-, гістіоцитарними елементами без сегментоядерних лейкоцитів. В підлеглих тканинах визначалось формування сполучнотканного рубця, який також був незначно інфільтрований лімфоцитами і нейтрофілами. В поверхневих шарах новоутвореної фіброзної тканини клітинний компонент переважав над волокнистим. Перифокально запальна клітинна інфільтрація не визначалась. Новоутворена фіброзна тканина була мало вазкуляризована через редукцію судин, без явищ набряку і капіляростазу. В цей період вже спостерігались ознаки крайової епітелізації рани (рис. 4.4).

При вивченні гістологічних препаратів з біоптатів вмісту лунки зуба пацієнтів **2 групи** через 5 годин після видалення вміст лунки складався з кров'яного згортку. В препаратах спостерігалися еритроцити, поодинокі

лейкоцити, розміщені в петлях фібрину. В кров'яному згортку відмічаються ділянки з різною кількістю фібрину - від поодиноких ниток в деяких місцях до густої щільної сітки фібринових волокон навколо клітин крові.



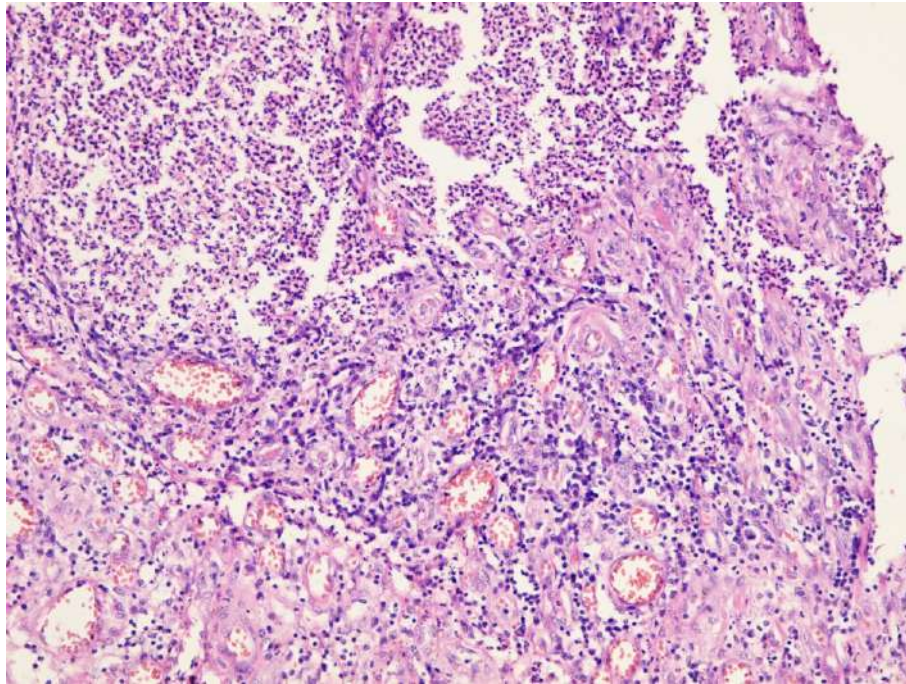
**Рис. 4.4.** Вмістиме зубної лунки на 14 добу експерименту, 1 група. Епітелізація молодого рубця з редукованими судинами, об: х 20, ок: х 10, забарвлення: гематоксилін-еозин.

Через 3 доби в препаратах ще зустрічався фібрин, вже візуалізувалася грануляційна тканина з більш вираженою ніж в 1-й групі запальною інфільтрацією поліморфноядерними лейкоцитами. Запальний інфільтрат розповсюджувався за межі раневого дефекту, в оточуючих тканинах спостерігався виражений набряк, патологічні зміни в судинах мікроциркуляції (рис. 4.5).

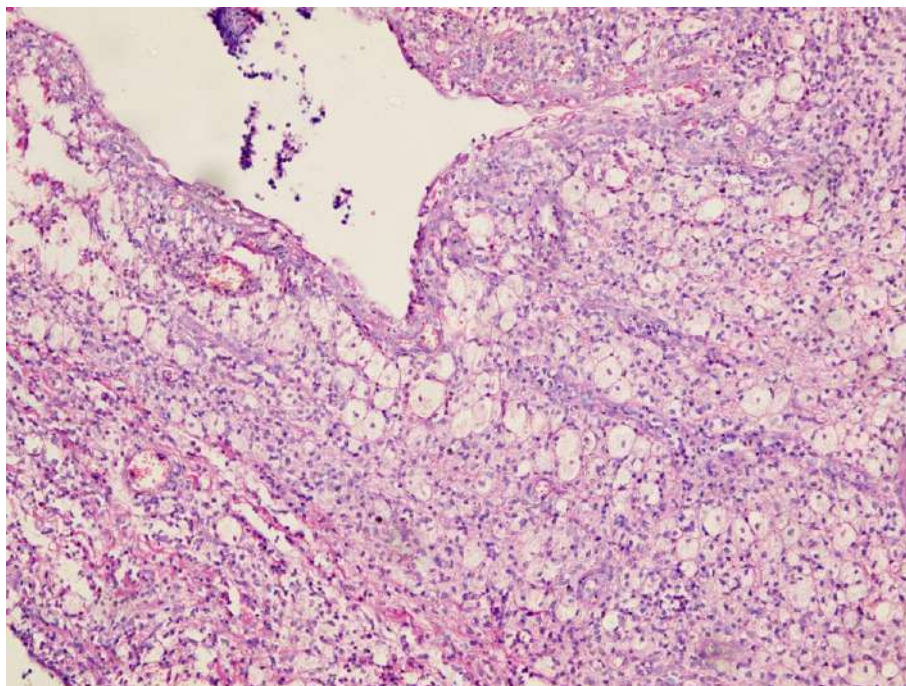
На 7-у добу спостереження в гістологічних препаратах у пацієнтів 2 групи продовжувався розвиток ексудативної фази запалення з повільним поступовим розвитком регенеративних процесів. Запальний інфільтрат виражений, складався переважно з поліморфноядерних лейкоцитів, серед яких визначались одноядерні клітини типу моноцитів крові – попередники молодих форм фібробластів, тканинні макрофаги – гістіоцити. Молоді



фібробласти мали різко базофільну цитоплазму і набряклі, розрихлені ядра. Ознаки епітелізації в цей термін ще були відсутні (рис. 4.6).



**Рис. 4.5.** Вмістиме зубної лунки на 3 добу експерименту, 2 група. Молода грануляційна тканина з дифузною поліморфноклітинною запальною інфільтрацією, об: x 10, ок: x 10, забарвлення: гематоксилін-еозин.

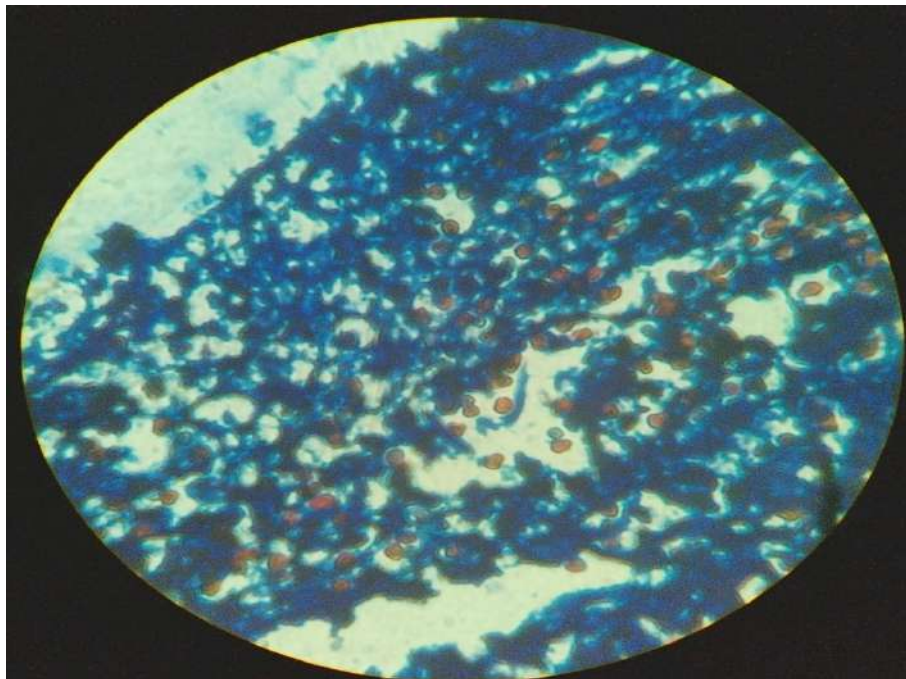


**Рис. 4.6.** Вмістиме зубної лунки на 7 добу експерименту, 2 група. Грануляційна тканина з помірною лейкоцитарною інфільтрацією, малою

кількістю судин, об: x 10, ок: x 10, забарвлення: гематоксилін-еозин.

На 14-у експерименту в 2 групі в біоптатах виявлена грануляційна тканина, в якій клітинний компонент переважав над волокнистим. Перифокально зберігається запальна клітинна інфільтрація. В підлеглих тканинах спостерігалось формування молодого сполучнотканного рубця. Новоутворена фіброзна тканина погано васкуляризована, але без явищ тромбозу і капіляростазу. У цей термін вже спостерігались ознаки крайової епітелізації рани.

При вивченні гістологічних препаратів **3-ї групи** пацієнтів через 5 годин після видалення зуба в лунці виявлена значно більша ніж в 1-й та 2-й групах кількість ниток фібрину, в петлях якого розміщувалися клітини крові (рис. 4.7).

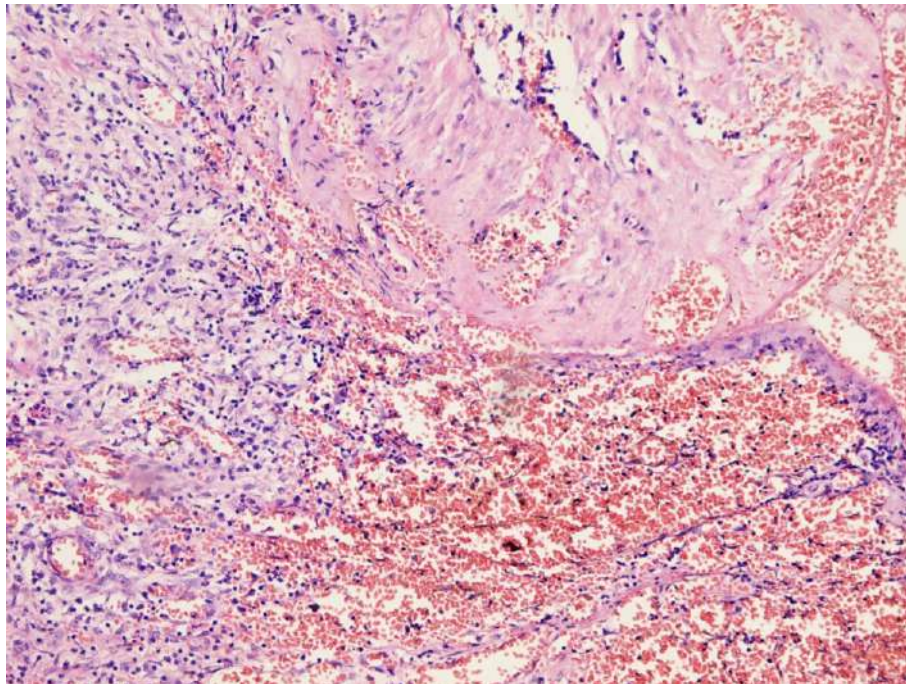


**Рис. 4.7.** Вмістиме зубної лунки на 1 добу експерименту, 2 група. Багато петель фібрину та клітини крові, об: x 10, ок: x 40, забарвлення на фібрин по Зербіно Д.Д., Лукасевич Л. Л. (модифікований метод Martius-Scarlet-Blue).

У 3 групі експерименту на 3-ю добу в препаратах продовжувалось

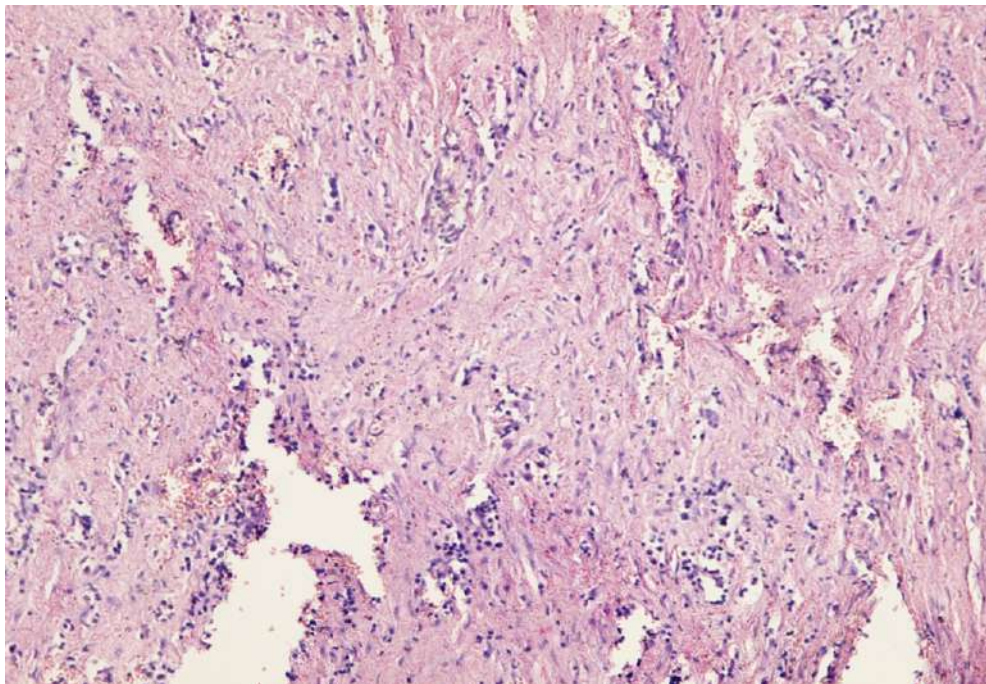


заповнення раневого дефекту грануляційною тканиною, котра лише подекуди була покрита шаром фібрину. Запальноклітинний інфільтрат був менше виражений в порівнянні з морфологічними даними 1-ї та 2-ї експериментальних груп, також розповсюджувався на всю глибину грануляцій та був представлений невеликою кількістю сегментоядерних нейтрофілів та помірною кількістю лімфогістіоцитарних елементів. Окрім цього, в запальному інфільтраті, на відміну від 2-ї експериментальної групи, визначались макрофаги, які є стимуляторами активної регенерації тканин, зустрічались поодинокі фібробласти. У цей період вже визначались ознаки крайової епітелізації у вигляді формування епітеліального валу на межі раневого дефекту. Грануляційна тканина чітко відмежована від інтактних оточуючих тканин. Ознак набряку майже немає. У цей період добре сформована система дрібних капілярів, більшість їх розширені, повнокровні (рис. 4.8).



**Рис. 4.8.** Вмістиме зубної лунки на 3 добу експерименту, 3 група. Молода грануляційна тканина з помірною поліморфноклітинною запальною інфільтрацією, залишками фібрину на поверхні раневого дефекту, об: x 10, ок: x 20, забарвлення: гематоксилін-еозин.

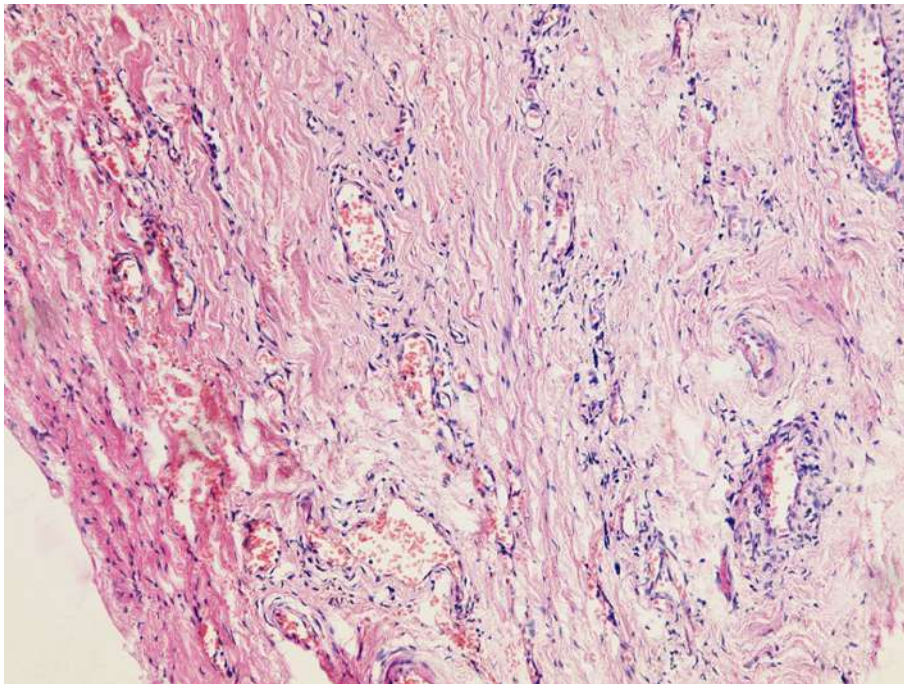
Вже на 7-у добу експерименту у 3-ій групі вміст лунки в основному представлений новоутвореною добре васкуляризованою фіброзною тканиною, в котрій ще збережена незначна розсіяна поліморфклітинна інфільтрація переважно лімфогістіоцитарними елементами з поодинокими сегментоядерними лейкоцитами. Волокнистий та клітинний компоненти однаково добре виражені, прояви набряку відсутні. Відмічаються ознаки крайової епітелізації рани (рис. 4.9).



**Рис. 4.9.** Вміст зубної лунки на 7 добу експерименту, 3 група. Молода рубцева тканина з редукованими судинами, незначною запальною інфільтрацією, наявністю молодих фібробластів та новоутворених колагенових волокон, об: x 10, ок: x 20, забарвлення: гематоксилін – еозин.

На 14-у добу експерименту у препаратах цієї групи новоутворена фіброзна тканина добре васкуляризована, більшість судин з ознаками редукції, прояви набряку відсутні. Волокнистий компонент переважає над клітинним. Спостерігаються виражені ознаки епітелізації молодого рубця, ділянки епітелію, що регенерує, без патологічних змін (рис. 4.10).





**Рис. 4.10.** Вміст зубної лунки на 14 добу експерименту, 3 група. Молода рубцева тканина з повнокровними судинами, наявністю колагенових волокон, об: х 10, ок: х 20, забарвлення: гематоксилін.

#### **4.2 Морфометричне дослідження динаміки репаративних процесів в постекстракційній рані**

Морфометричне дослідження гістологічних препаратів з біоптатів вмісту лунки зуба встановило, що в ході дослідження відносна площа стромального набряку була найменшою в 1 групі досліджуваних. В третій групі, під впливом використання фібринового згортку та фотонної терапії, цей показник був меншим ніж в 2-й групі. Такі ж співвідношення встановлені при вивченні інших показників грануляційної тканини: відносної площі та середнього розміру судин (табл. 4.1). Утворення кровоносних капілярів в грануляційній тканині є показником активної регенерації, що спостерігається в групі контролю, та при порівнянні цих показників між 3-ю і 2-ю групами відмічаємо позитивний вплив лікувальних міроприємств (на 3-ю добу відносна площа судин становила  $18,82 \pm 0,64\%$  в 3-ій групі та  $16,12 \pm 0,72\%$  в 2-й групі; на 7-у добу відповідно  $14,76 \pm 0,28\%$  та  $11,42 \pm 0,18\%$ ; середній розмір судин в 3-й групі на 3-ю добу становив  $20,42 \pm 0,38$ , а в 2-й групі  $15,94 \pm 0,82$ , а

на 7-у добу  $23,16 \pm 0,28$  та  $14,32 \pm 0,86$ ) (рис. 4.11).

Таблиця 4.1

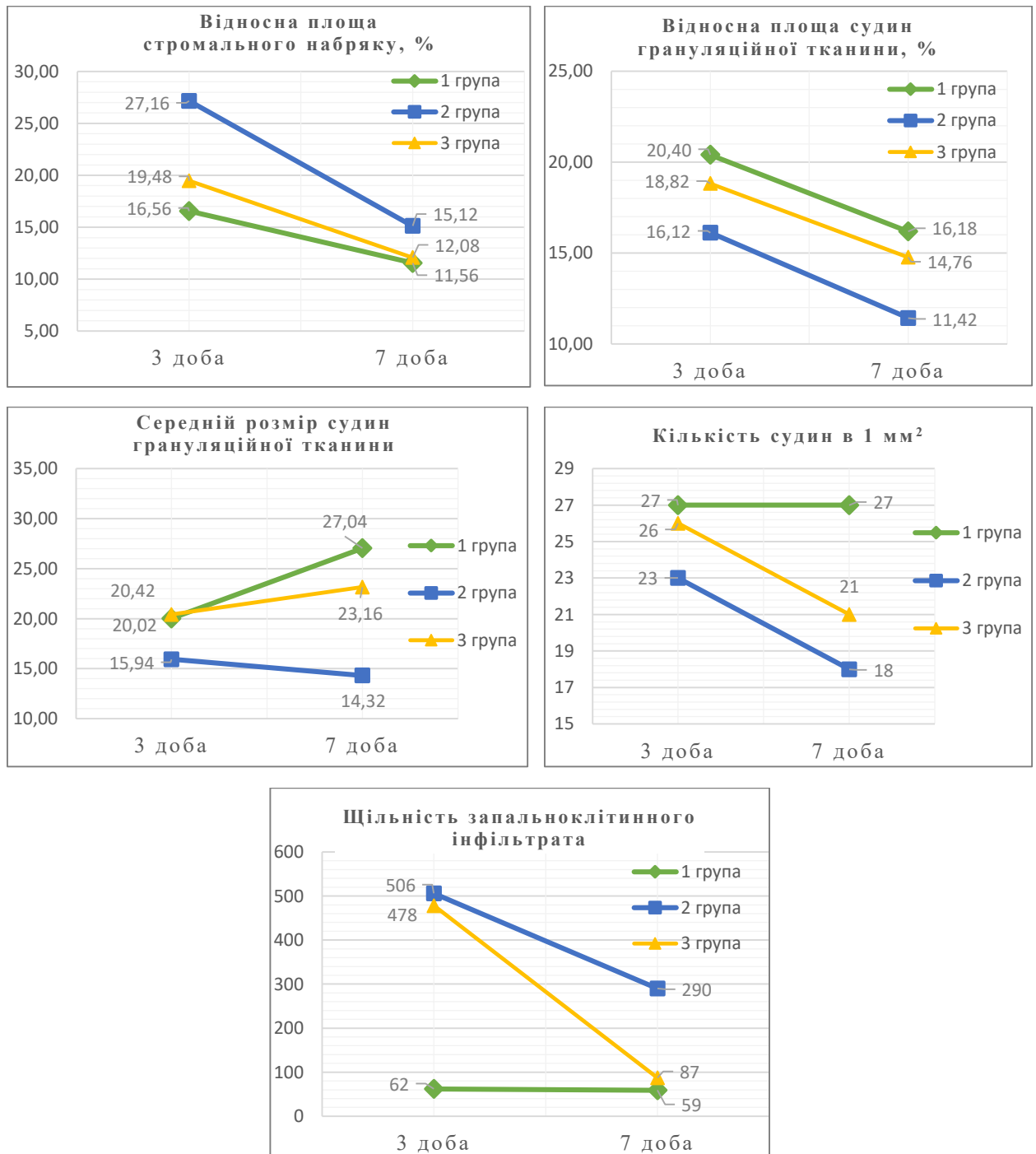
**Морфометричні показники грануляційної тканини.**

Морфометричні показники	3 доба			7 доба		
	1 група	2 група	3 група	1 група	2 група	3 група
Відносна площа стромального набряку, %	$16,56 \pm 0,59^*$	$27,16 \pm 0,52^*$	$19,48 \pm 0,68^*$	$11,56 \pm 0,37^*_{p_{13}}$	$15,12 \pm 0,43^*$	$12,08 \pm 0,38^*_{p_{13}}$
Відносна площа судин грануляційної тканини, %	$20,40 \pm 0,35^*$	$16,12 \pm 0,72^*$	$18,82 \pm 0,64^*$	$16,18 \pm 0,39^*$	$11,42 \pm 0,18^*$	$14,76 \pm 0,28^*$
Середній розмір судин грануляційної тканини	$20,02 \pm 0,17^*$	$15,94 \pm 0,82^*(p_2)$	$20,42 \pm 0,38^*$	$27,04 \pm 0,76^*$	$14,32 \pm 0,86^*(p_2)$	$23,16 \pm 0,28^*$
Кількість судин в $1 \text{ мм}^2$	$27 \pm 1,4(p_1)$	$23 \pm 1,42^*$	$26 \pm 1,20^*$	$27 \pm 0,8^*(p_1)$	$18 \pm 0,57^*$	$21 \pm 1,32^*$
Щільність запальноклітинного інфільтрата	$62 \pm 3,12^*$	$506 \pm 5,34^*$	$478 \pm 4,49^*$	$59 \pm 3,9^*$	$290 \pm 7,76^*$	$87 \pm 4,34^*$

Примітка. \* - результати відрізняються достовірно ( $p_1, p_2, p_3, p_{12}, p_{13} < 0,05$ , t-критерій Стьюдента), де:  $p_1$  – вірогідність різниці між показниками першої групи на 3 і 7 добу;  $p_2$  – вірогідність різниці між показниками другої групи на 3 і 7 добу;  $p_3$  – вірогідність різниці між показниками третьої групи на 3 і 7 добу;  $p_{12}$  – вірогідність різниці між показниками першої та другої груп на 7 добу;  $p_{13}$  – вірогідність різниці між показниками першої та третьої груп на 7 добу; у дужках наведено показники  $p_i$ , значення яких  $> 0,05$ .

Високий ступінь запальної інфільтрації встановлено в 2-й групі дослідження (найбільша щільність запального інфільтрату:  $506 \pm 5,34$  на 3-ю

добу спостереження та  $290 \pm 7,76$  на 7-у добу), в 3-ій групі, де пацієнтам з цукровим діабетом примінялися фотонна терапія та збагачений тромбоцитами фібрин, щільність запального інфільтрату була достовірно меншою ніж в 2-ій групі. Найкращі показники в пацієнтів 1-ї групи, які не хворіють ЦД (рис. 4.11).



**Рис. 4.11.** Графіки динаміка зміни морфометричних показників грануляційної тканини.

При кількісному аналізі запальноклітинного інфільтрату виявлений найвищий показник чисельності сегментоядерних лімфоцитів, які характеризують гнійний компонент запалення, в 2-й групі дослідження. В 1-й контрольній групі (пацієнти без ЦД) кількість сегментоядерних лімфоцитів найнижча серед усіх груп. В 3-й групі, де пацієнтам з ЦД використовували збагачений тромбоцитами фібрин та фотонну терапію, чисельно сегментоядерних лімфоцитів було менше ніж в 2-й групі і цей показник наближався до даних 1-ї групи (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

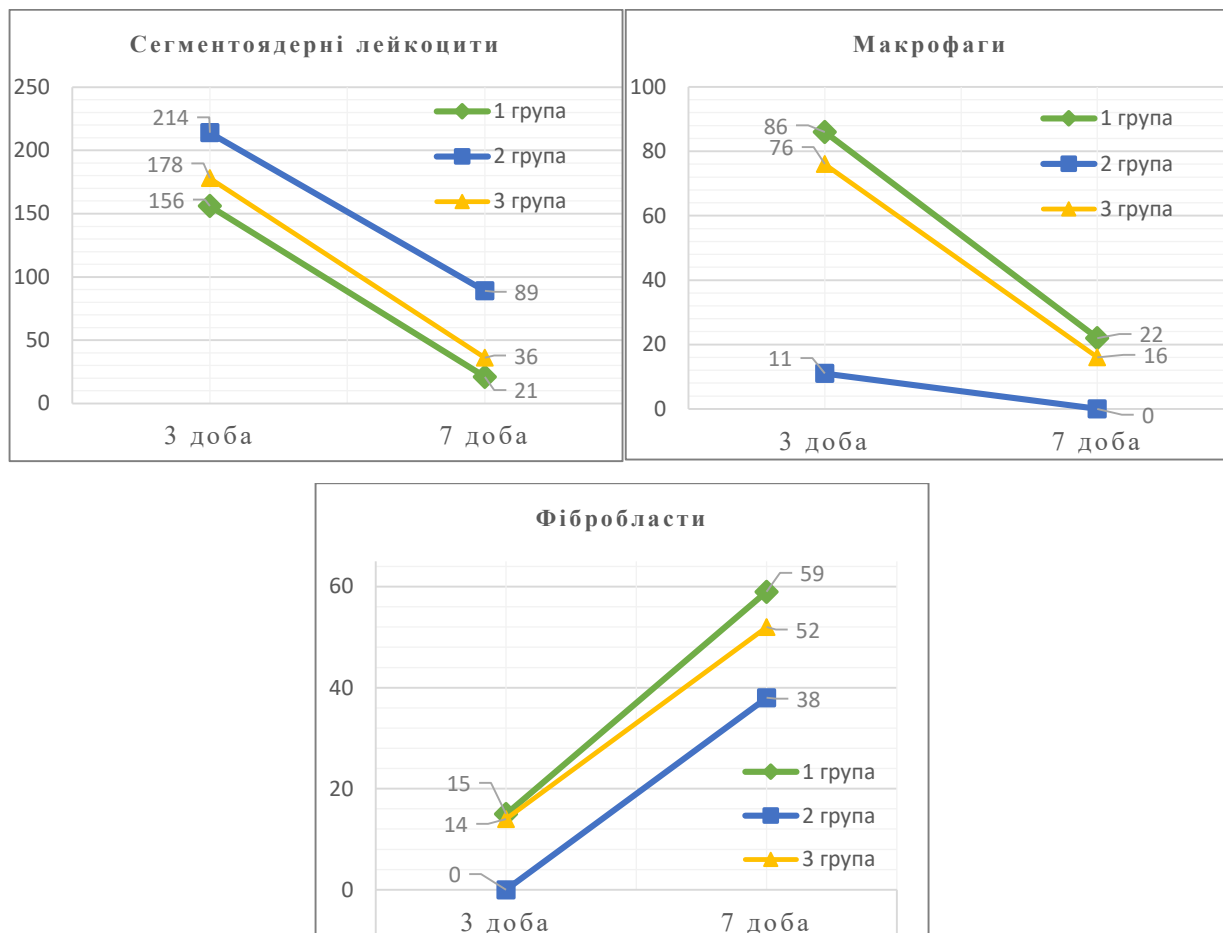
**Кількість клітинних елементів грануляційної тканини з розрахунку на 1 мм<sup>2</sup>, одиниць.**

Клітинні елементи	3 доба			7 доба		
	1 група	2 група	3 група	1 група	2 група	3 група
Сегментоядерні лейкоцити	156 ± 3,11*	214 ± 4,76*	178 ± 3,39*	21 ± 3,1*	89 ± 2,82*	36 ± 2,45*
Макрофаги	86 ± 2,01*	11 ± 0,6*	76 ± 1,36*	22 ± 1,10*	0*	16 ± 0,87*
Фібробласти	15 ± 0,12*	0*	14 ± 0,59*	59 ± 1,7*	38 ± 2,56*	52 ± 1,45*

Примітка. \* - результати відрізняються достовірно ( $p_1, p_2, p_3, p_{12}, p_{13} < 0,05$ , t-критерій Стюдента), де:  $p_1$  – вірогідність різниці між показниками першої групи на 3 і 7 добу;  $p_2$  – вірогідність різниці між показниками другої групи на 3 і 7 добу;  $p_3$  – вірогідність різниці між показниками третьої групи на 3 і 7 добу;  $p_{12}$  – вірогідність різниці між показниками першої та другої груп на 7 добу;  $p_{13}$  – вірогідність різниці між показниками першої та третьої груп на 7 добу.

Також встановлено, що кількість макрофагів та фібробластів (клітин, які характеризують стихання запальних явищ та розвиток фібробластичної

стадії) була вищою в 1-ій та 3-ій групах ніж в 2-ій групі (рис. 4.12).



**Рис. 4.12.** Графіки динаміки змін кількості клітинних елементів грануляційної тканини.

Таким чином, морфометричні дослідження вказують на те, що застосування фібрину збагаченого тромбоцитами в поєднанні з фотонною терапією при видаленні зубів пацієнтам з ЦД сприяє швидшому пригніченню запальних явищ в тканинах лунки зуба та створює умови для нормального перебігу процесів репаративної регенерації.

Матеріали розділу висвітлені в наступних наукових публікаціях автора:

1. Kanishyna TM, Shkilniak LI. Prevention of Post-Surgical Complications Following Odontectomy in Patients with Underlying Diabetes Mellitus. Acta Balneologica. 2021 ;LXIII, 3(164) :170-3.

2. Канішина ТМ, Шкільняк ЛІ. Дослідження ефективності комбінованого впливу опромінення червоного діапазону спектру та клітинних технологій на загоювання постекстракційної рани у пацієнтів з цукровим діабетом Вісник стоматології. 2021;2.:21-5.

3. Барило ОС, Канішина ТМ, Закалата ТР. Особливості регенерації тканин у лунці видаленого зуба у хворих на цукровий діабет. Сучасна стоматологія. 2018; 5:55-7.

## РОЗДІЛ 5

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ PRF-ЗГОРТКІВ ТА ФОТОННОЇ ТЕРАПІЇ НА ПЕРЕБІГ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ РАН У ПАЦІЄНТІВ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ.

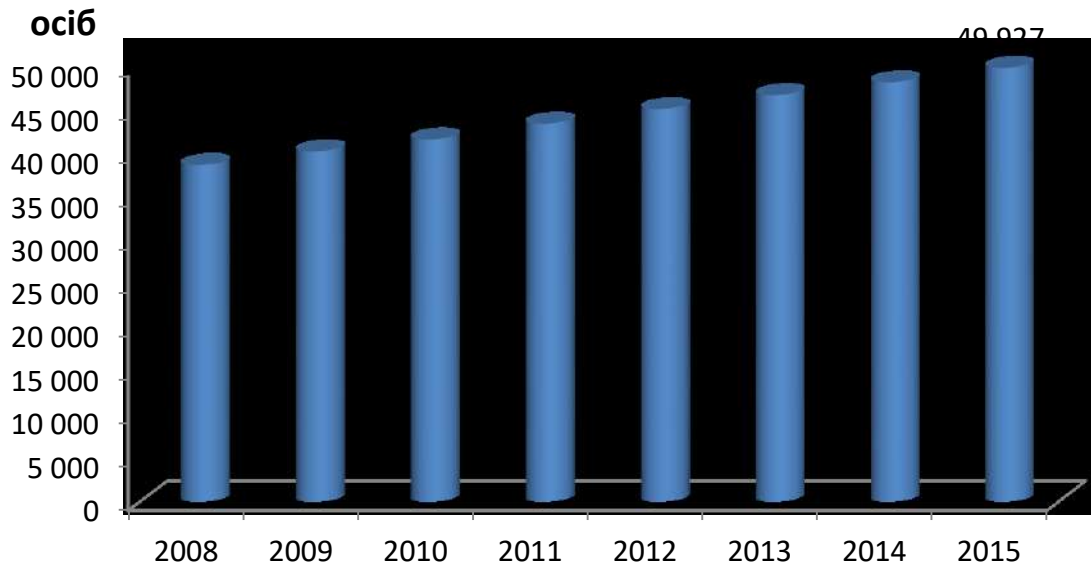
#### 5.1 Дані епідеміологічного дослідження поширеності стоматологічної захворюваності серед пацієнтів, що хворіють цукровим діабетом

Цукровий діабет відноситься до групи соціально значущих неінфекційних захворювань, які поширені у всьому світі. Згідно з даними ВООЗ, Міжнародної діабетичної федерації (IDF) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD) щорічно зростає кількість людей з цією патологією. В Україні зареєстровано 1,2 млн. хворих на цукровий діабет, причому 85-90 % у структурі захворюваності складає ЦД II типу і в основному це люди працездатного віку (40-59 років). У Вінницькій області захворюваність на цукровий діабет кожен рік зростає. Так, в 2008 році кількість хворих становила 38 763 осіб, у 2009 р. – 40 325 осіб, у 2010 р. – 41697 осіб, у 2011 р. – 43 491 осіб, у 2012 р. – 45 182 осіб, у 2013р. – 46 796 осіб, у 2014 р. – 48 257 осіб, у 2015 р. – 49 927 осіб.

Динаміку росту чисельності хворих на цукровий діабет у Вінницькій області протягом 2008-2015 років наведено на рис. 5.1.

За даними 2015 року частка хворих на цукровий діабет серед усього населення області склала 3%, аналогічний показник і в цілому по Україні.

В той же час рівень інтенсивності та поширеності основних стоматологічних захворювань в Україні залишається високим. Так поширеність захворюваності карієсом зубів серед різного контингенту коливається від 80% до 98%.



**Рис. 5.1.** Діаграма динаміки росту чисельності хворих на цукровий діабет.

Під час стандартного стоматологічного обстеження 220 хворих жіночої та чоловічої статі, що знаходяться на диспансерному нагляді в Вінницькому обласному ендокринному диспансері віком від 40 до 60 років, визначені індекси інтенсивності і поширеності карієсу. Серед оглянутих 220 пацієнтів не виявлено людей з усіма інтактними зубами. Таким чином поширеність карієсу становила 100% у всіх групах обстежених. У 208 з 220 оглянутих пацієнтів були видалені зуби, кількість видалених зубів коливалась від 1 до повної адентії у 3 пацієнтів. Рівень інтенсивності карієсу за індексом КПВз для всіх обстежених був високий і становив 15,85 (за оцінними критеріями ВООЗ рівень інтенсивності карієсу КПВз для дорослих оцінюється як дуже низький при його значенні менше 5.0, низький – у межах від 5.0 до 8.9, середній – у межах від 9.0 до 13.9, високий – більше 13.9).

Було визначено, як змінюється інтенсивність карієсу у обстежених нами пацієнтів залежно від віку, поділивши всіх хворих на 4 вікові групи: 40-44 роки, 45-49, 50-54, 55-59 років. У групі 40-44 роки інтенсивність карієсу була середньою (13,69), у інших групах – високою (16,3; 16,7; 16,9 відповідно). Показники не відрізнялися за гендерною ознакою.

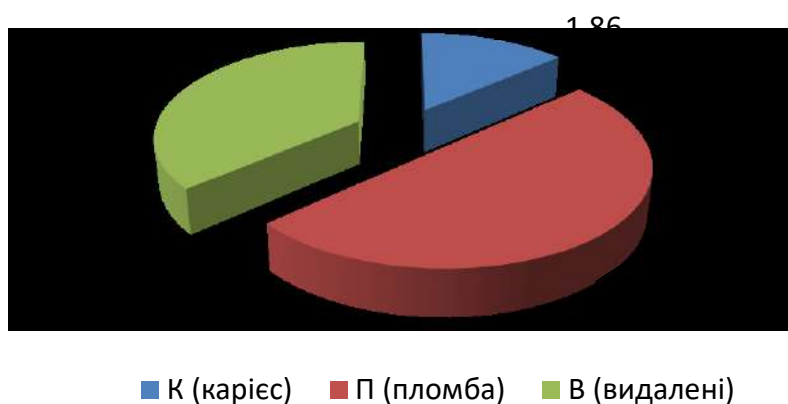


Таблиця 5.1

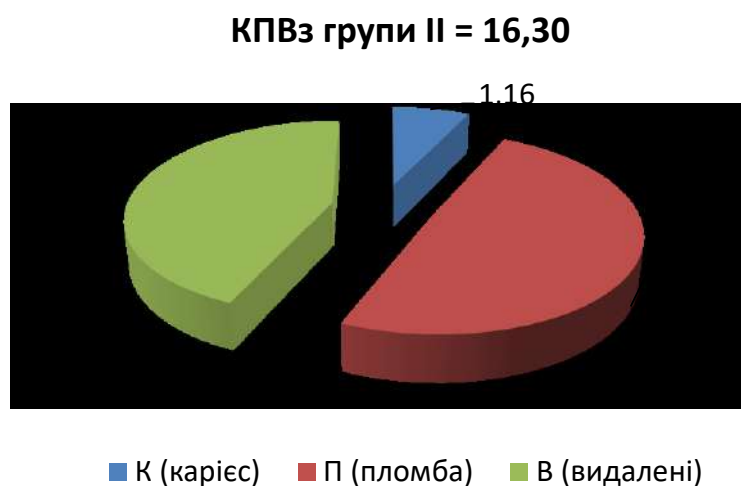
**Інтенсивність і поширеність карієсу зубів у ключових вікових групах.**

Вікова група (роки)	Поширеність карієсу, %	Інтенсивність карієсу			
		К	П	В	КПВ
I (40-44)	100	1,86±1,21	6,83±5,79	5,00±4,57	13,69±2,13
II (45-49)	100	1,16±2,18	8,05±5,65	7,09±1,24	16,30±1,43
III (50-54)	100	1,15±4,18	8,17±1,12	7,39±3,16	16,7±5,12
IV (55-59)	100	1,00±1,16	7,29±3,91	8,61±5,45	16,9±3,18
<b>В середньому за всіма віковими групами (40-59)</b>	100	1,3±4,62	7,58±4,43	6,96±5,60	15,85±5,65

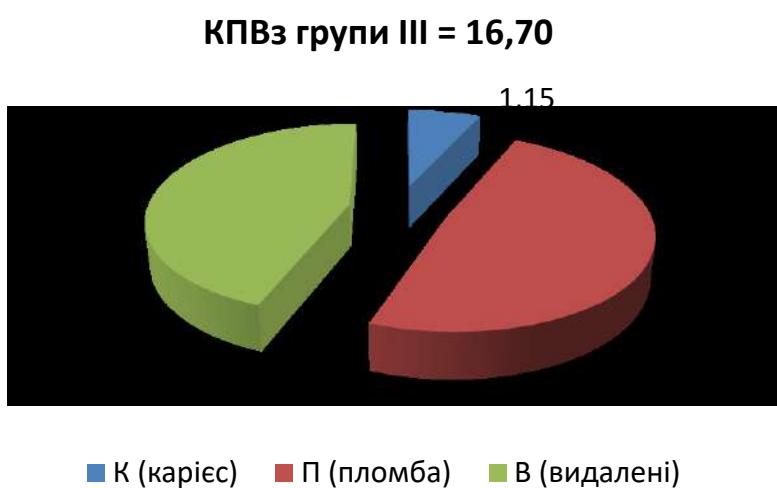
Узагальнену структуру індексу КПВз за віковою градацією показано на рисунках 5.2.-5.6. В структурі індексу КПВз у всіх вікових групах звертає на себе увагу великий відсоток видалених зубів.

**КПВз групи I = 13,69**

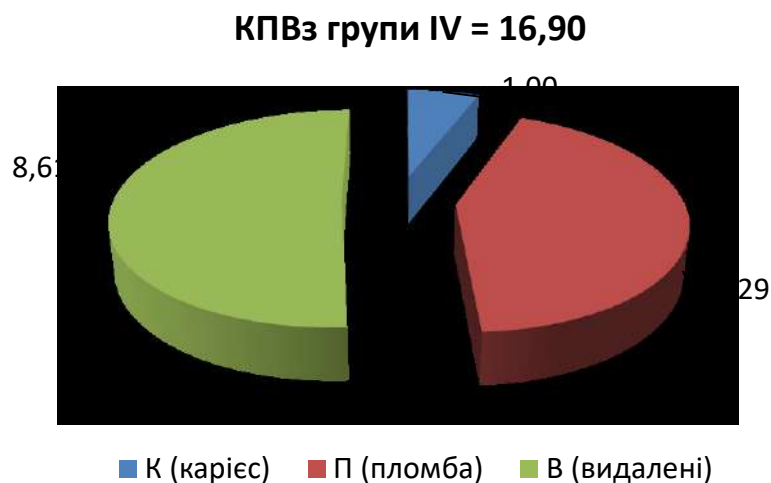
**Рис. 5.2.** Діаграма структури індексу КПВз у пацієнтів віком 40-44 років.



**Рис. 5.3.** Діаграма структури індексу КПВз у пацієнтів віком 45-49 років.



**Рис. 5.4.** Діаграма структури індексу КПВз у пацієнтів віком 50-54 роки.

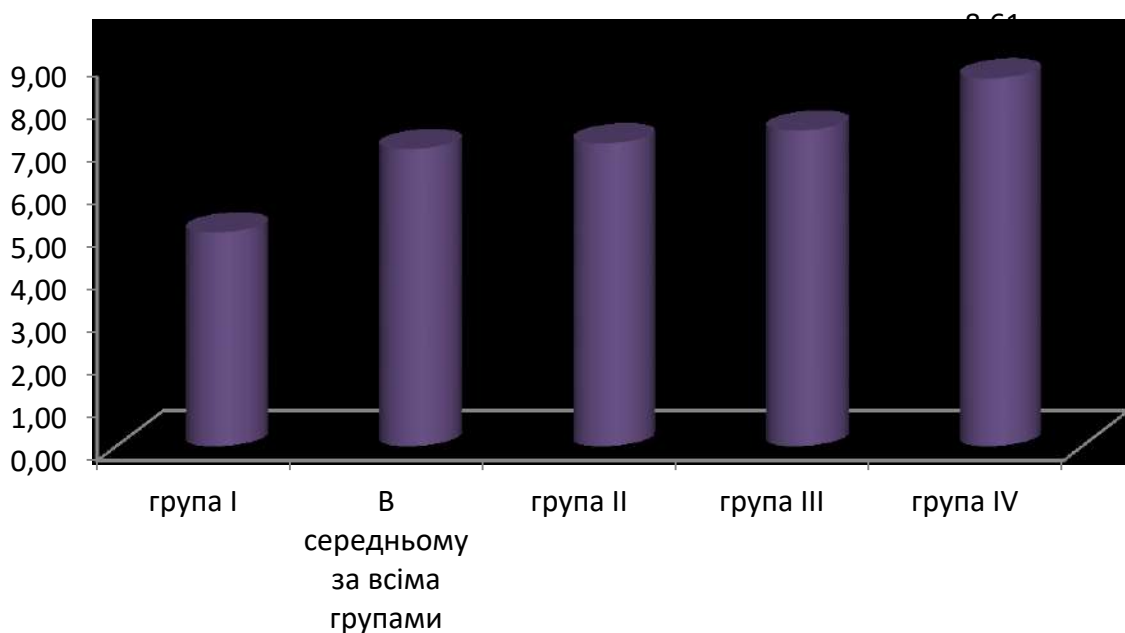


**Рис. 5.5.** Діаграма структури індексу КПВз у пацієнтів віком 55-59 років.



**Рис. 5.6.** Діаграма структури середнього індексу КПВз у пацієнтів усіх вікових груп.

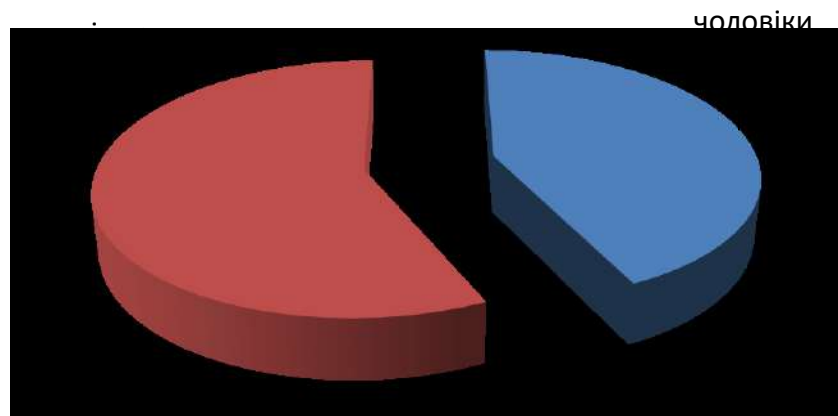
Показники діаграми свідчать, що в старших вікових групах зростає індекс КПВз саме через збільшення кількості видалених зубів. Результати вивчення стоматологічного статусу хворих на цукровий діабет віком від 40 до 60 років, в яких поширеність карієсу сягнула 100%, а інтенсивність карієсу по індексу КПВз була високою, представлені на діаграмі (рис. 5.7).



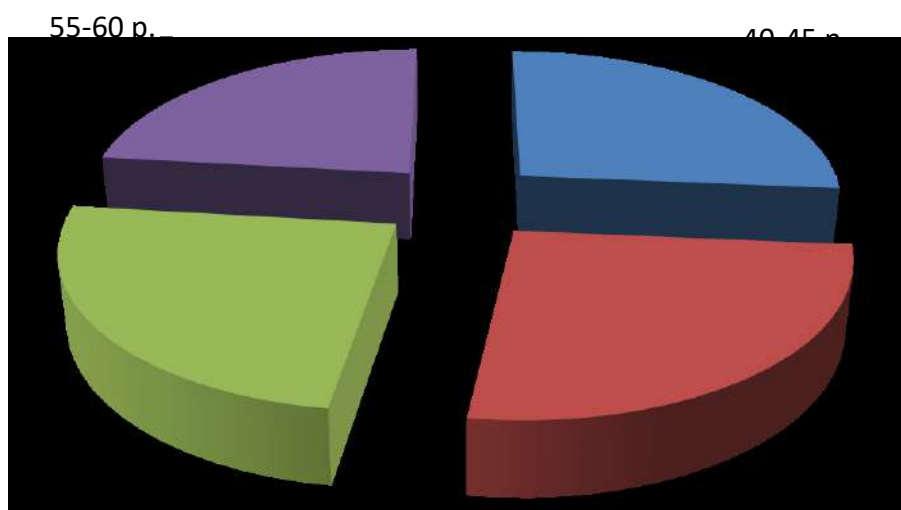
**Рис. 5.7.** Діаграма показника середньої кількості видалених зубів за віковими групами.

При цьому значну частину в структурі індексу КПВз складає значення «В», який характеризує кількість видалених зубів. Цей показник рівномірно збільшується із зростанням віку обстежених. Таким чином збільшення значення індексу КПВз у старших вікових групах відбувається саме за рахунок видалених зубів. Слід зауважити, що видалення зуба, як і будь які інші хірургічні втручання, у хворих на цукровий діабет потребують особливого підходу та спостереження за загоюванням постекстракційної рани.

Особи жіночої статі склали 57%, чоловічої 43%. Розподіл пацієнтів за віком був такий: 40-45 р. - 58 осіб, 45-50 р. - 57 осіб, 50-55 р. - 54 особи та 55-60 р. - 51 (рис. 5.8, 5.9).



**Рис. 5.8.** Діаграма структури чисельності пацієнтів за статтю.



**Рис. 5.9.** Діаграма структури чисельності пацієнтів за віком.

## **5.2 Клінічна оцінка стану постекстракційної рани у пацієнтів на тлі цукрового діабету**

В післяопераційному періоді проводилася оцінка стану пацієнтів через 1, 3, 7, 14 доби після втручання.

При спостереженні за пацієнтами всіх груп виявлені відмінності протікання раннього післяопераційного періоду в контрольній та дослідних групах.

В 1-у добу після видалення зуба кровотеча зупинена у всіх випадках,

запальні явища в тканинах пародонту ще не відмічалися, та вже в цей період в ділянці видаленого зуба появилися больові відчуття. В пацієнтів першої групи біль був помірним з тенденцією до зменшення, в другій та третій групах больові відчуття були сильнішими, про що свідчили результати больової шкали NTSS-9. Також пацієнти другої та третьої груп відмічали, що післяопераційний біль призводив до труднощів при прийомі їжі. Одразу після видалення зубів навколишні тканини майже не змінені.

У 1-й та 2-й групі сформований кров'яний згортки, в третій групі краї рани зведені з допомогою поліамідного шва, кровотеча відсутня (рис. 5.10).



**Рис. 5.10.** Фотографії зовнішнього вигляду постекстракційної рани на 1-у добу після втручання у всіх групах пацієнтів.

На третю добу після видалення розвивався запальний процес у всіх випадках, який проявлявся больовим синдромом, набряком та гіперемією слизової навколо лунки, підвищенням місцевої температури. Проте тривалість та інтенсивність усіх симптомів була різною. В першій групі відмічався незначний набряк тканин навколо лунки, кров'яний згортки стабільний, починалося формування грануляційної тканини в лунці, характер болю був помірний, або відчуття дискомфорту, знеболюючі (НПЗ) засоби приймали 8 з 30 пацієнтів.

В 2-й групі запальний процес був виражений ніж в 1-й, про що свідчили більший набряк тканин навколо лунки, значна гіперемія слизової, біль у частини хворих був гострим з іррадіацією. Частина пацієнтів відмічали

появу неприємного запаху з лунки. При огляді на третю добу у 3-х хворих спостерігалася суха лунка, у 10 нестабільний кров'яний згорткок, сірий наліт. Лунки зубів в пацієнтів 2-ї групи навіть візуально відрізнялися: відмічався сірий наліт, грануляційна тканина відсутня (рис. 5.11). Знеболюючі (НПЗ) засоби приймали 22 з 30 пацієнтів.



1 група

2 група

3 група

**Рис. 5.11.** Фотографії зовнішнього вигляду постекстракційної рани на 3-ю добу після втручання у всіх групах пацієнтів.

У пацієнтів 3-ї групи на 3-ю добу спостереження шви збережені, виділень з лунки не було, запальні явища помірної інтенсивності. НПЗ засоби приймали 16 з 30 пацієнтів.

На сьому добу спостереження в 1-й групі в більшій частині випадків лунки повністю заповнені грануляційною тканиною, проходить крайова епітелізація постекстракційної рани, набряк м'яких тканин майже не відмічається, больовий синдром відсутній. В другій групі проходить процес утворення грануляційної тканини, лунки часто покриті сірим нальотом, відмічається неприємний запах. Запальний процес в тканинах пародонту навколо лунки продовжується, процес епітелізації майже не відмічається.

В третій групі запальні явища стихають, краї лунки зведені, проходить процес епітелізації постекстракційної рани (рис. 5.12).

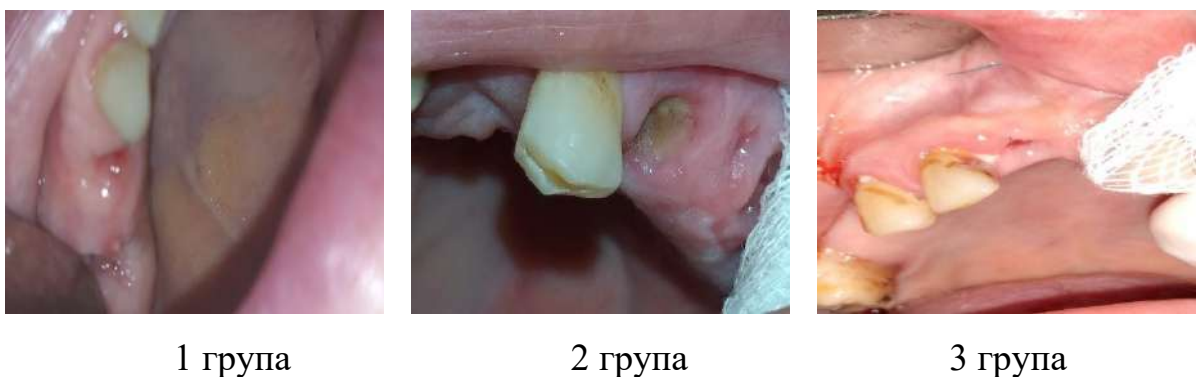
На 7 день обстеження проводили обробку фотозображень лунок зубів за допомогою програмного забезпечення «Pro-ject 2» для встановлення площі епітелізації. Встановлено, що процес епітелізації розпочався у пацієнтів всіх

груп. Дані визначення величини площі епітелізації наведені в таблиці 5.2.



**Рис. 5.12.** Фотографії зовнішнього вигляду пост екстракційної рани на 7-у добу після втручання у всіх групах пацієнтів.

На 14 добу спостереження запальні явища (набряк м'яких тканин, гіперемія слизової, біль в післяопераційній ділянці) відсутні у всіх випадках (рис. 5.13). При визначенні площі епітелізації за допомогою обробки фотозображень програмним забезпеченням «Project 2» встановлено: в 1-й групі спостереження відмічалася повна епітелізація лунки, в 2-й групі у всіх випадках епітелізація була незавершена, в 3-ій групі завершену епітелізацію спостерігали в 40% пацієнтів, в іншій частині процес утворення епітелію тривав.



**Рис. 5.13.** Фотографії зовнішнього вигляду постекстракційної рани на 14-у добу після втручання у всіх групах пацієнтів.

Площа епітелізації збільшилася у всіх групах в порівнянні з результатами отриманими на 7-у добу спостереження (табл. 5.2).



Таблиця 5.2

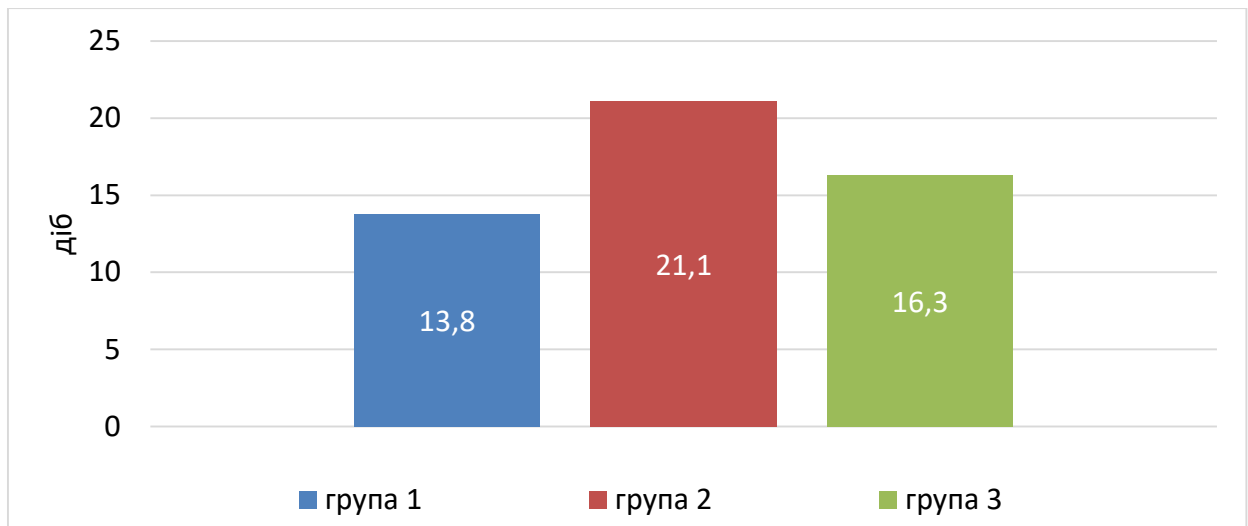
**Показники епітелізації постекстракційної рани всіх груп пацієнтів**

	1 група	2 група	3 група
Площа епітелізації на 7 добу спостереження, мм <sup>2</sup>	21,15±0,9	3,01±0,3	11,8±0,8
Площа епітелізації на 14 добу спостереження, мм <sup>2</sup>	79,9±1,4	51,21±0,9	68,16±1,5
Відносна площа епітелізації на 14 добу, %	100	65,3±0,8	86,83±0,9
Термін повної епітелізації лунки зуба, доба	13,8±0,4	21,1±0,9	16,3±0,5

Примітка. Результати всіх груп відрізняються достовірно ( $p \leq 0,05$ , t-критерій Стьюдента).

Повна епітелізація лунки зуба – важливий показник загоєння постекстракційної рани, який безпосередньо характеризує процеси репаративної регенерації в тканинах пародонту після видалення зуба. Щоб зафіксувати час завершення епітелізації в 2-й та 3-й групах було продовжено спостереження в ході якого виявлено, що середній термін повної епітелізації лунки в 2-й групі спостереження склав  $21,1 \pm 0,9$  доби, а в 3-й групі склав  $16,3 \pm 0,5$  доби.

Таким чином, оцінка процесів епітелізації в постекстракційних ранах у пацієнтів всіх груп спостереження вказує на сповільнення загоєння на тлі цукрового діабету. В 2 -й та 3-й групах пізніше появлялися ознаки епітелізації та тривалішим виявився термін повної епітелізації лунки зуба. Проте в 3-й групі під дією комбінованого впливу збагаченого тромбоцитами фібрину та фотонної терапії по відношенню до 2-ї групи процес епітелізації відбувався швидше, зафіксовано скорочення терміну повної епітелізації лунки:  $16,3 \pm 0,5$  доби в 3-й групі відносно до  $21,1 \pm 0,9$  доби в 2-й групі спостереження (рис. 5.14).



**Рис. 5.14.** Середні терміни повної епітелізації лунки зуба: результати всіх груп відрізняються достовірно ( $p < 0,05$ , t-критерій Стьюдента).

### **5.3 Результати оцінки величини реактивного набряку м'яких тканин післяопераційної ділянки у пацієнтів різних груп дослідження.**

Визначення середніх розмірів обличчя засвідчило, що перед операцією середні розміри обличчя у пацієнтів трьох груп не мали достовірної різниці між собою ( $p > 0,05$ ) і становили  $57,22 \pm 0,91$  см у 1-ій групі,  $57,78 \pm 0,91$  см у 2-ій групі та  $58,01 \pm 1,09$  у 3-ій групі (табл. 5.3).

На першу добу після операції розмір обличчя зріс у пацієнтів усіх трьох груп. Однак, у пацієнтів 1-ї групи приріст був незначним (до  $57,28 \pm 0,87$ ) та становив  $0,06 \pm 0,01$  см. Тоді як у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп спостерігали виразне збільшення середніх розмірів обличчя (до  $62,45 \pm 0,99$  см та  $61,92 \pm 1,17$  см відповідно), що було статистично значущим у порівнянні із доопераційним рівнем.

Абсолютний та відносний приріст показників у 1-ій групі на першу добу після хірургічного втручання становили  $0,06 \pm 0,01$  см та  $0,10 \pm 0,09\%$ , що значно менше, ніж абсолютний –  $4,67 \pm 0,09$  см та  $3,91 \pm 0,60$  см і відносний  $8,08 \pm 0,11\%$  та  $6,74 \pm 0,73\%$  прирости середніх розмірів обличчя у 2-й та 3-й групах відповідно.

## Показники інтенсивності набряку у пацієнтів всіх груп дослідження

Показники розміру обличчя	M±m, (см)			Значущість різниці між показниками (p)		
	1 група (n=30)	2 група (n=30)	3 група (n=30)	1-2 групи	1-3 групи	2-3 групи
До операції	57,22± 0,91	57,78± 0,91	58,01± 1,09	>0,05	>0,05	>0,05
1-а доба	57,28± 0,87	62,45± 0,99***	61,92± 1,17*	<0,001	<0,01	>0,05
3-я доба	57,25± 0,90	62,58± 0,81***	60,15± 1,01	<0,001	<0,05	>0,05
7-а доба	57,21± 0,88	59,21± 0,85•††	58,83± 0,97•	>0,05	>0,05	>0,05
Показники приросту	1 група (n=30)	2 група (n=30)	3 група (n=30)	1-2 групи	1-3 групи	2-3 групи
Δ 1-а доба	0,06± 0,01	4,67± 0,09	3,91± 0,60	<0,001	<0,001	>0,05
% 1-а доба	0,10± 0,09	8,08± 0,11	6,74± 0,73	<0,001	<0,001	>0,05
Δ 3-я доба	0,03± 0,01‡	4,8± 0,17	2,14± 0,54‡	<0,001	<0,001	<0,001
% 3-я доба	0,05± 0,03‡	8,31± 0,18	3,69± 0,69‡	<0,001	<0,001	<0,001
Δ 7-а доба	-0,01± 0,01†††	1,43± 0,12†††	0,82± 0,11†††	<0,001	<0,001	<0,001
% 7-а доба	-0,02± 0,01†††	2,47± 0,12†††	1,41± 0,24†††	<0,001	<0,001	<0,001

Примітки:

1. Значущість різниці між показниками перед операцією та на 1-у /3-ю/ 7-у добу після операції: \* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\*- p<0,001.

2. Значущість різниці між показниками на 1-у та на 3-ю/ 7-у добу після операції: • - p<0,05, •• - p<0,01, ••• - p<0,001.

3. Значущість різниці між показниками на 3-ю та на 7-у добу після операції: † - p<0,05, †† - p<0,01, ††† - p<0,001.

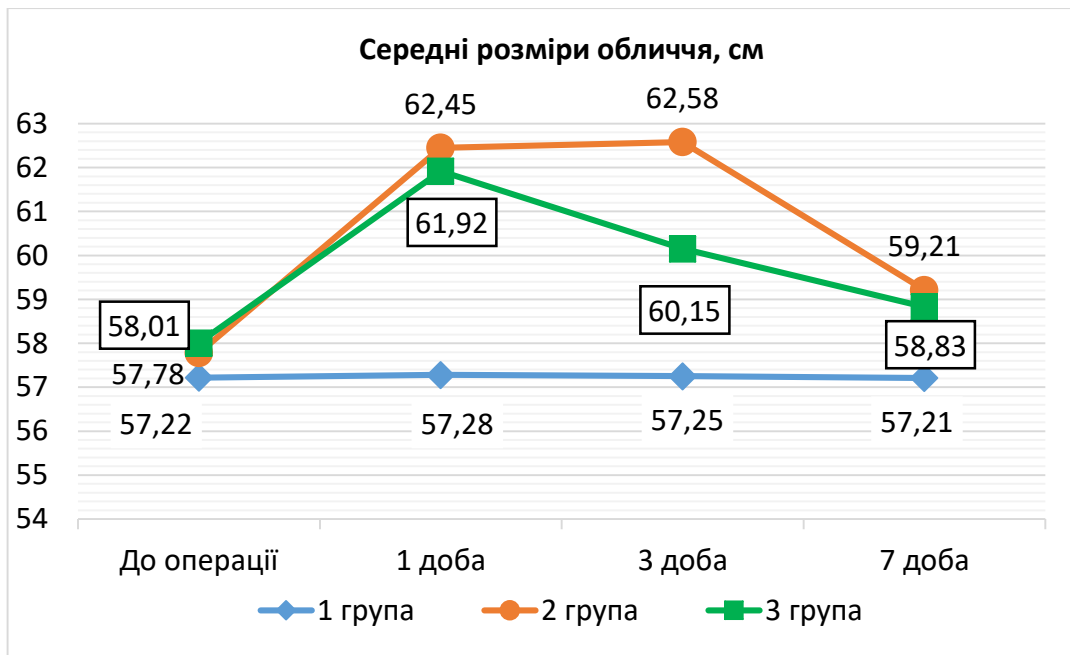
4. Значущість різниці між показниками приросту на 1-у /3-ю/ 7-у добу після операції: ‡ - p<0,05, ‡‡ - p<0,01, ‡‡‡ - p<0,001.

Подібна ситуація спостерігалась на третю добу після операції. Так, у пацієнтів 1-ої групи приріст розмірів обличчя залишався незначним (до  $57,25 \pm 0,90$ ) та становив  $0,03 \pm 0,01$  см. У пацієнтів 3-ої групи розмір обличчя дещо знизився порівняно з 1-ою добою та наблизився до свого доопераційного рівня ( $>0,05$ ). У 2-ій групі абсолютний приріст середніх розмірів обличчя становив  $4,8 \pm 0,17$  см, а відносний –  $8,31 \pm 0,18\%$ , що було статистично значущим у порівнянні із доопераційним рівнем.

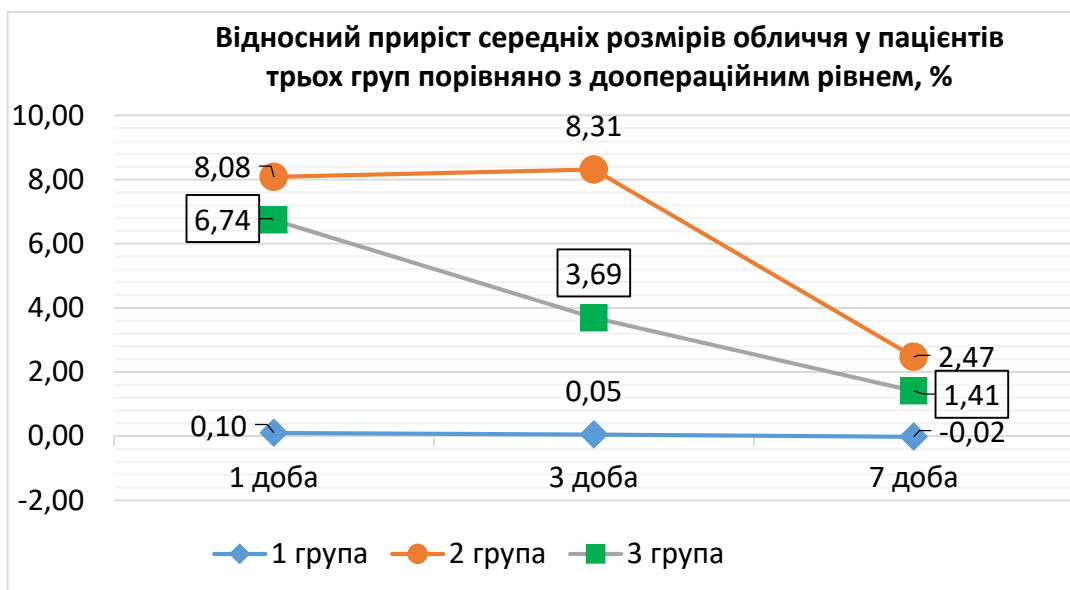
На першу і третю добу після операції розміри обличчя у хворих 1-ої групи значуще відрізнялись від розмірів 2-ї та 3-ї досліджуваних груп ( $p < 0,001$ ). Показники 2-ї і 3-ї досліджуваних груп за цей період не різнились між собою ( $p > 0,05$ ) (рис. 5.15).

На сьому добу після операції середні розміри обличчя у хворих першої другої та третьої груп наблизились до їх доопераційного рівня і становили  $57,21 \pm 0,88$  см,  $59,21 \pm 0,85$  см та  $58,83 \pm 0,97$  см відповідно.

Середні розміри обличчя у хворих трьох досліджуваних груп на сьому добу після хірургічного втручання не відрізнялись, проте попарно порівнюючи показники абсолютного та відносного приросту розмірів обличчя у парах група №1 – група №3 та група №2 – група №3 встановлено значущу між ними різницю ( $p < 0,001$ ). В той час як між показниками груп №1 і №2 різниця була статистично не значущою ( $p > 0,05$ ). За період з 3-ої по 10-у доби після операції середній розмір обличчя знизився лише у хворих третьої групи (з  $63,45 \pm 1,23$  до  $60,05 \pm 1,21$  см, ( $p < 0,001$ ); а у хворих першої та другої груп зменшення розмірів обличчя було незначущим (рис. 5.16).



**Рис. 5.15.** Графік динаміки середніх розмірів обличчя у пацієнтів різних груп.



**Рис. 5.16.** Графік відносного приросту розміру обличчя на першу, третю та сьому добу після операції у пацієнтів різних груп.

Аналізуючи динаміку наростання післяопераційного набряку м'яких тканин було виявлено, що сильніше набряк проявився в другій групі пацієнтів, так як наростання запальних явищ на тлі цукрового діабету проходило більш виражено ніж в пацієнтів без супутньої патології. Натомість

згасання набряку, а отже і запальних процесів, швидше відбувалося в першій групі (пацієнти без цукрового діабету). Оцінювання результатів третьої групи свідчить, що запропонована схема лікування сприяла швидшому ніж в другій групі зникненню набряку м'яких, а отже благоприємно впливає на перебіг післяопераційного періоду, сприяє загоєнню постекстракційної рани.

#### **5.4 Використання математичного апарату нечіткої логіки для оброблення діагностичної інформації**

Враховуючи той факт, що під час проведення клінічних досліджень доволі часто потрібно використовувати не тільки чіткі цифрові критерії, але й певні лінгвістичні характеристики змін показників (термів), нами проводився аналіз частини з них за допомогою математичного апарату нечіткої логіки. Таким чином, використовуючи принципи нечіткої логіки, представимо діапазони змінювання кожного із поданих в таблиці показників розміру обличчя в якісних нечітких термах, які складаються із рівнів Н - низький, НС - нижче середнього, С – середній, ВС – вище середнього, В – високий (таблиця 5.4).

Кожен із зазначених термів подає із себе нечітку множину, яка описується функціями приналежності, які визначені на інтервалі  $[0;1]$ .

Кожний з вказаних термів являє собою нечітку множину, яка задана за допомогою спеціальних функцій належності і може бути представлена певним інтервалом, що має свої цифрові ступені від 0 до 1. Про абсолютну неналежність до множини свідчить 0, а про абсолютну належність – 1.

Застосування математичного апарату нечіткої логіки являється важливим у випадках необхідності визначення ймовірності взаємозв'язку патологічних станів, які мають різні клінічні характеристики.

В нашому випадку апарат нечіткої логіки застосовується для оцінювання інтенсивності реактивного післяопераційного набряку у пацієнтів всіх груп дослідження.

Таблиця 5.4

## База даних для оцінювання інтенсивності набряку у пацієнтів

Diagnosis	До операції ( $X_1$ )	1-ша доба ( $X_2$ )	3-тя доба ( $X_3$ )	7-та доба ( $X_4$ )
I група ( $d_{1a}$ )	Н	Н	Н	Н
	Н	НС	Н	НС
	НС	Н	НС	Н
II група ( $d_{2a}$ )	Н	ВС	В	НС
	НС	В	В	НС
	НС	В	В	С
III група ( $d_{3a}$ )	Н	ВС	С	НС
	НС	В	С	НС
	НС	В	С	С

З цією метою сформована база даних для реалізації експертної системи прийняття рішень.

На основі результатів оцінювання інтенсивності набряку у пацієнтів за групами дослідження, які наведені в таблиці 5.3, розділ 5.3 формується база даних на основі нечітких термів (таблиця 5.4).

Для кожного показника з баз даних з метою формалізації показників визначаються відповідні функції належності.

Тому математичні моделі оцінювання інтенсивності набряку у хворих на цукровий діабет мають такий вигляд (1-3):

$$\begin{aligned} \mu^{d1}(X_1, X_2, X_3, X_4) = & \mu^H(X_1) \cdot \mu^H(X_2) \cdot \mu^H(X_3) \cdot \mu^H(X_4) \cup \\ & \mu^H(X_1) \cdot \mu^{HC}(X_2) \cdot \mu^H(X_3) \cdot \mu^{HC}(X_4) \cup \mu^{HC}(X_1) \cdot \mu^H(X_2) \cdot \mu^{HC}(X_3) \cdot \mu^H(X_4); \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \mu^{d2}(X_1, X_2, X_3, X_4) = & \mu^H(X_1) \cdot \mu^{BC}(X_2) \cdot \mu^B(X_3) \cdot \mu^{HC}(X_4) \cup \\ & \cup \mu^{HC}(X_1) \cdot \mu^B(X_2) \cdot \mu^B(X_3) \cdot \mu^{HC}(X_4) \cup \\ & \mu^{HC}(X_1) \cdot \mu^B(X_2) \cdot \mu^B(X_3) \cdot \mu^C(X_4); \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \mu^{d3}(X_1, X_2, X_3, X_4) = & \mu^H(X_1) \cdot \mu^{BC}(X_2) \cdot \mu^C(X_3) \cdot \mu^{HC}(X_4) \cdot \cup \\ & \mu^{HC}(X_1) \cdot \mu^B(X_2) \cdot \mu^C(X_3) \cdot \mu^{HC}(X_4) \cup \mu^{HC}(X_1) \cdot \mu^B(X_2) \cdot \mu^C(X_3) \cdot \mu^C(X_4); \end{aligned} \quad (3)$$

Для побудови рівнянь необхідно визначити функції належності  $\mu^j(x_i)$  всіх нечітких термів  $j$  (В, ВС, С, НС, Н, ДН) для всіх факторів  $x_i$  (в даному випадку  $j$  – значення коефіцієнта симетрії,  $i$  – інтервал дослідження:  $i = \overline{1,4}$ ). Якщо вважати високий рівень варіантом норми, то побудову рівнянь необхідно проводити для п'яти нечітких термів (Н, НС, С, ВС, В).

Кожному фактору  $x_i$  повинна відповідати своя п'ятірка функцій належності. Для спрощення моделювання потрібно зробити певні дії: нехай  $\underline{x}_i$  і  $\overline{x}_i$  – нижня та верхня межа діапазону змін фактора  $x_i$ . Позначимо інтервал  $[\underline{x}_i, \overline{x}_i]$  на інтервал  $U=[0, 4]$ , на якому задані функції належності  $\tilde{\mu}^j(u)$ ,  $u \in U$  для нечітких термінів  $j=N, NC, C, BC$  і  $V$ .

Графічний вигляд функцій належності зображений на рис. 5.17. Вибір подібних кривих обумовлений тим, що вони є кусково-лінійними апроксимаціями експертних функцій належності  $\mu^j(x_i)$ , одержаних для факторів  $x_1 \div x_4$  методом парних порівнянь.

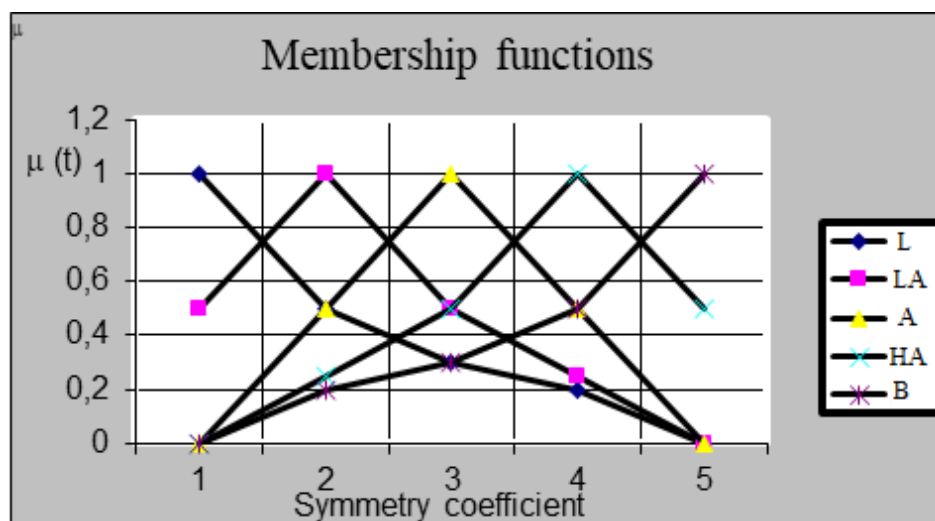


Рис. 5.17. Функції належності нечітких термів.

Перехід від функції  $\tilde{\mu}^j(u)$  до шуканих функцій  $\mu^j(x_i)$  здійснюється таким чином:



$$u_i = 4 \frac{x_n - x_n}{x_n - x_n}, \tilde{\mu}^j(u_n) = \mu^j(x_n) \quad (4)$$

Аналітичні вирази функцій  $\mu^j(x_1)$  від значення  $X_1 \div X_4$

$$\tilde{\mu}^H(X_1 \div X_4) = \begin{cases} 16,82 - 0,28x, x_1 \in [56,31;58,09] \\ 5,93 - 0,09x, x_1 \in [58,09;63,44] \end{cases};$$

$$\tilde{\mu}^{HC}(X_1 \div X_4) = \begin{cases} 0,28x - 15,31, x_1 \in [56,31;58,09] \\ 17,31 - 0,28x, x_1 \in [58,09;59,87] \\ 8,89 - 0,14x, x_1 \in [59,87;63,44] \end{cases};$$

$$\tilde{\mu}^C(X_1 \div X_4) = \begin{cases} 0,28x - 15,82, x_1 \in [56,31;59,87] \\ 17,77 - 0,28x, x_1 \in [59,87;63,44] \end{cases};$$

$$\tilde{\mu}^{BC}(X_1 \div X_4) = \begin{cases} 0,14x - 7,91, x_1 \in [56,31;59,87] \\ 0,28x - 16,31, x_1 \in [59,87;61,65] \\ 18,22 - 0,28x, x_1 \in [61,65;63,44] \end{cases};$$

$$\tilde{\mu}^B(X_1 \div X_4) = \begin{cases} 0,09x - 5,21, x_1 \in [56,31;61,65] \\ 0,28x - 16,72, x_1 \in [61,65;63,44] \end{cases};$$

Прийняття рішення при оцінюванні інтенсивності післяопераційного набряку у хворих на цукровий діабет можна провести за таким алгоритмом:

- Крок 1: фіксується значення факторів для конкретного пацієнта  $x_n (n = \overline{1,4})$ ;
- Крок 2: за формулами (1) – (4) визначається значення функцій належності  $\mu^j(x_n)$  при фіксованих значеннях факторів  $x_n$ ;
- Крок 3: за допомогою логічних рівнянь обчислюються функції належності  $\mu^{d,n}(x_1, x_2, \dots, x_n)$  для усіх груп пацієнтів на цукровий діабет  $d_n, n = \overline{1,4}$ . При цьому операції I ( $\cdot$ ) та АБО ( $\vee$ ) над функціями належності  $\mu(a)$  та  $\mu(b)$  замінюються на операції  $\min$  та  $\max$ :

$$\mu(a) \cdot \mu(b) = \min[\mu(a), \mu(b)]; \quad (6)$$

$$\mu(a) \vee \mu(b) = \max[\mu(a), \mu(b)]; \quad (7)$$

Крок 4: Визначається рішення  $d_0$ , для якого

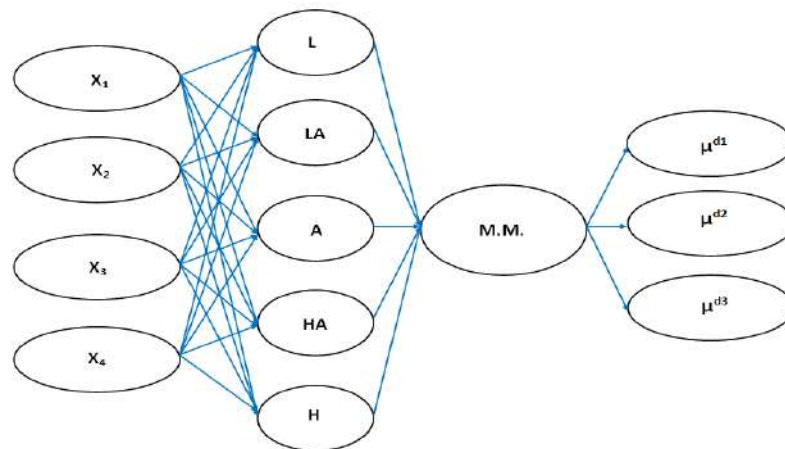
$$\mu^{d_0}(x_1, x_2, \dots, x_n) = \max[\mu^{d_n}(x_1, x_2, \dots, x_n)] \quad (8)$$

Цьому рішення і буде відповідати необхідний діапазон, який вказує на групу інтенсивності набряку у пацієнтів.

Для практичної реалізації роботи блоків настроювання, зберігання функцій належності та нечіткого оброблення та виведення експертної системи в основу були покладені принципи отримання достовірного діагнозу на основі нечітких множин.

Основна ідеологія роботи інформаційної медичної експертної системи для оцінювання інтенсивності реактивного післяопераційного набряку у пацієнтів всіх груп дослідження на основі введення блоків нечіткої логіки відображена на рис. 5.18.

Результатом реалізації даних блоків розроблена програмна оболонка, при цьому користувачу пропонується після запуску програми ввести значення верхньої та нижньої шкали значень, що є в базі даних по певній патології, в нашому випадку ми вводимо значення, які є основними при визначенні.



**Рис. 5.18.** Медична експертна система для оцінювання інтенсивності реактивного післяопераційного набряку у пацієнтів після операції видалення зуба.

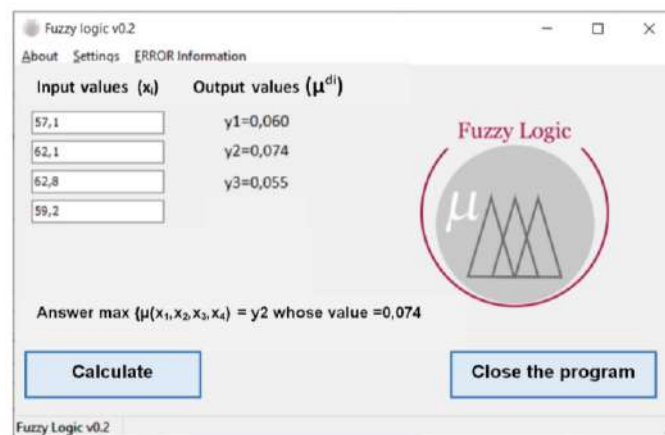
Результатом реалізації даних блоків була програмна оболонка, що працює таким чином.

1. Користувачу пропонується після запуску програми ввести значення верхньої та нижньої шкали значень, що є в базі даних по певній

патології, в нашому випадку ми вводимо значення, які є основними при визначенні показників розміру обличчя.

2. Для продовження роботи з програмою, після заповнення всіх полів потрібно натиснути «save», для відновлення попередніх даних, що були введені раніше, користувачу потрібно натиснути «retire».

На основі даних було розроблено програму при оцінюванні інтенсивності реактивного післяопераційного набряку у хворих на цукровий діабет. Зовнішній вигляд діалогового вікна наведено на рис. 5.19.



**Рис. 5.19.** Візуалізація діалогового вікна програми для оцінювання інтенсивності реактивного післяопераційного набряку у хворих на цукровий діабет.

Таким чином використано метод застосування нечітких множин при реалізації інформаційної експертної системи для вирішення задач медичної діагностики, зокрема, при оцінюванні інтенсивності реактивного набряку м'яких тканин, що розвивається в післяопераційному періоді у пацієнтів всіх груп дослідження на тлі цукрового діабету.

В роботі сформульовано принципи діагностики на базі нечіткої логіки при оцінюванні інтенсивності реактивного набряку м'яких тканин, що розвивається в післяопераційному періоді у пацієнтів всіх груп дослідження .

## 5.5 Результати дослідження симптомів невропатії та сенсорних порушень

Для оцінки симптомів невропатії та сенсорних порушень у пацієнтів всіх груп спостереження використана шкала NTSS-9 (додаток В).

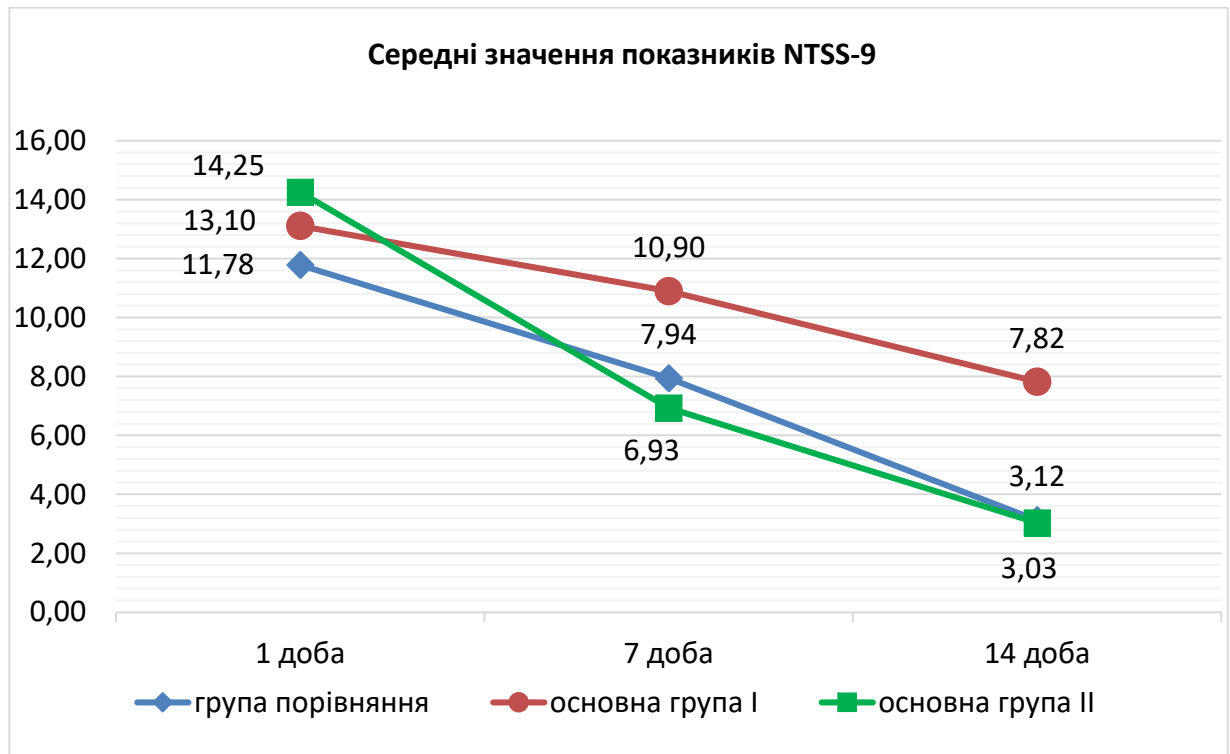
Результати оцінки симптомів невропатії та сенсорних порушень після проведення операції екстракції зуба у пацієнтів, що входили до груп спостереження, представлені в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

### Оцінка загальних симптомів невропатії (NTSS-9), бали (M±m)

	1-а доба	7-а доба	14-а доба
1-а група (n=30)	11,78 ± 0,13	7,94 ± 0,14	3,12 ± 0,06
2-а група (n=30)	13,10 ± 0,14 p <sub>1</sub> <0,05	10,90 ± 0,14 p <sub>2</sub> <0,05	7,82 ± 0,14 p <sub>3</sub> <0,05
3-я група (n=30)	14,25 ± 0,15 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,05	6,93 ± 0,13 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,05	3,03 ± 0,07 p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>4</sub> <0,05

Різниця між показниками 1-ї групи та 2-ї групи була достовірною протягом всього часу дослідження, показники в 2-й групі були вищими. В 3-ій групі дані шкали достовірно відрізнялися від результатів 1-ї групи на 1-у та 7-у добу, спочатку кількість балів була в цій групі вищою, та вже на сьомий день показники стали нижчими ніж в 1-ій групі. На 14-у добу спостереження кількість балів майже вирівнялася в цих групах і становили 3.03±0,07 та 3,12±0,06 (різниця недостовірна, p>0,05). Отже запропоноване комбіноване лікування сприяло зниженню інтенсивності невропатичних симптомів після проведення операції екстракції зуба. Динаміку цих змін показано на рисунку 5.20.



**Рис. 5.20.** Графік динаміки середнього значення показників шкали NTSS-9.

### 5.6 Оцінка ефективності лікування пацієнтів на основі проведеного фотоплетизмографічного методу аналізу

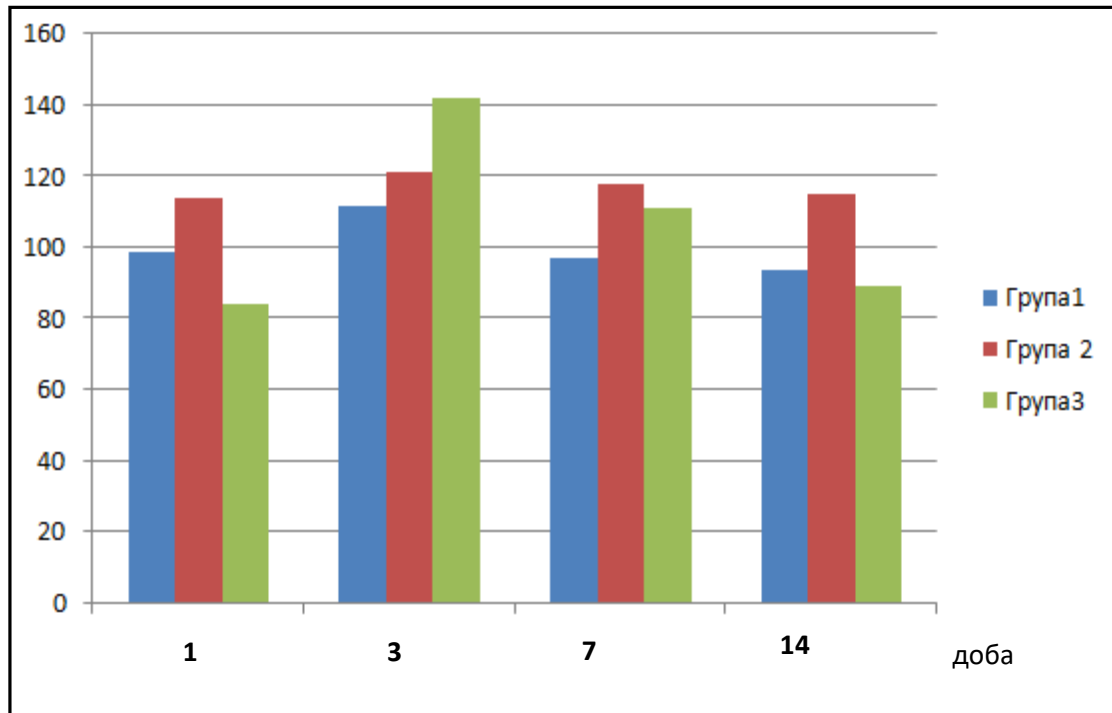
При проведенні фотоплетизмографічного обстеження в першій групі пацієнтів отримані наступні результати: на третю добу середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції (Н) підвищилось на 13,1% ( $p < 0,05$ ) по відношенню до значення мікроциркуляції (Н) на першу добу. На сьому добу середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції (Н) порівняно з третьою добою зменшилося відповідно на 15% ( $p < 0,05$ ), на чотирнадцяту добу середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції (Н) майже корелює по відношенню до значення мікроциркуляції (Н) в першу добу - на 94,9% ( $p < 0,05$ ), що дає можливість зробити висновок про швидке відновлення рівня мікроциркуляції.

В другій групі пацієнтів на третю добу середнє вихідне значення

показника рівня мікроциркуляції (Н) підвищилось на 6,1% ( $p < 0,05$ ) по відношенню до значення мікроциркуляції (Н) в першу добу. На сьому добу середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції (Н) порівняно з третьою добою зменшилося відповідно на 2,5% ( $p < 0,05$ ), а на 14 добу середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції (Н) збільшилося в порівнянні з сьомою добою всього на 1,1% ( $p < 0,05$ ), що свідчить про повільне відновлення рівня тканинної мікроциркуляції.

В третій групі на третю добу середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції (Н) підвищилось на 69,1% ( $p < 0,05$ ) по відношенню до значення мікроциркуляції (Н) в першу добу. На сьому добу середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції (Н) порівняно з третьою добою зменшилося відповідно на 27,9 % ( $p < 0,05$ ), на 14 добу середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції (Н) майже корелює по відношенню до значення мікроциркуляції (Н) в першу добу - на 94,3% ( $p < 0,05$ ). Це дає можливість зробити висновок про швидке відновлення рівня мікроциркуляції, що майже корелює з цим показником в першій групі (рис. 5.21).

Також в третій групі проводилося оцінювання рівня тканинної мікроциркуляції після процедури фотонної терапії. В першу добу спостерігалось посилення мікроциркуляції крові на 26,7% ( $p < 0,05$ ) про що свідчило середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції (Н) по відношенню до значення мікроциркуляції (Н) до процедури фотонної терапії. На третю добу дослідження середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції (Н) по відношенню до значення мікроциркуляції (Н) до фотонної процедури свідчило про посилення мікроциркуляції крові на 41,6% ( $p < 0,05$ ). На сьому добу фіксувалось посилення мікроциркуляції крові на 53,5% ( $p < 0,05$ ) після сеансу опромінення. На 14-у добу після процедури фотонної терапії спостерігалось посилення мікроциркуляції крові на 47,7% ( $p < 0,05$ ). Наведені дані свідчать про ефективність впливу фотонного випромінювання на відновлення рівня тканинної мікроциркуляції.

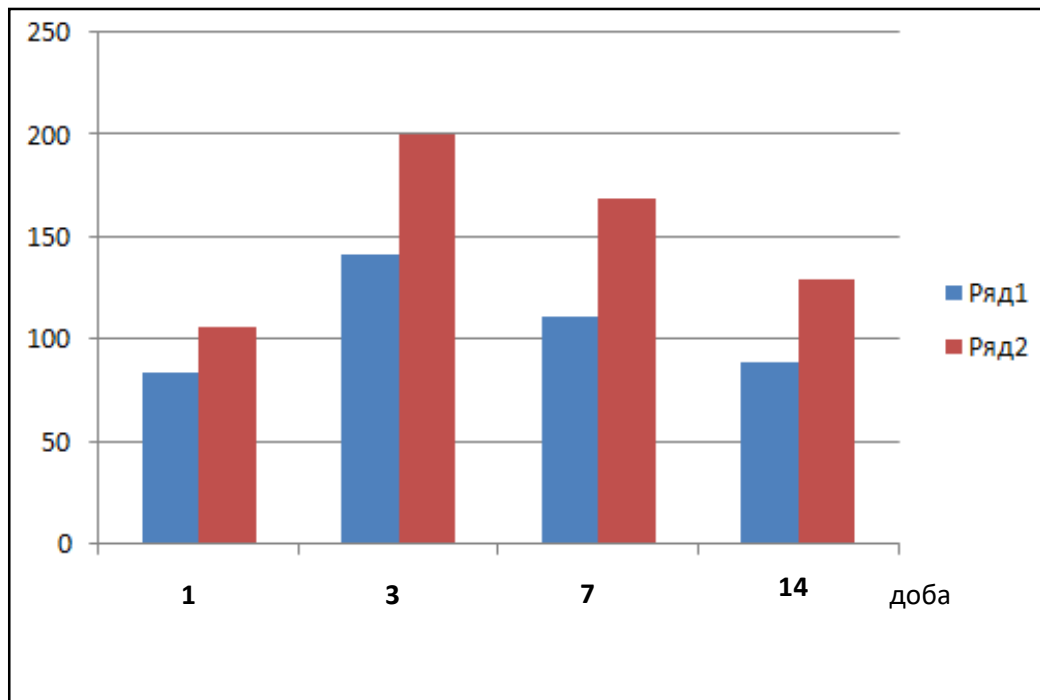


**Рис. 5.21.** Діаграма порівняльної оцінки показника середнього вихідного рівня мікроциркуляції (H) трьох груп дослідження.

Ефект впливу фотонного випромінювання за досліджуваними показниками у хворих 3-ї групи на середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції ( $p < 0,05$ ) представлено на рисунку 5.22.

Отримані дані підтверджують, що використання комплексного лікування у пацієнтів третьої групи має позитивний вплив на відновлення рівня мікроциркуляції, про це свідчить отримане середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції по відношенню до першої групи з коефіцієнтом кореляції 94,6 % ( $p < 0,05$ ) на 14 добу дослідження. При цьому в другій групі на 14 добу середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції більше на 22,3 % ( $p < 0,05$ ) відповідно першої групи і на 29,2% ( $p < 0,05$ ) відповідно третьої групи, що свідчить про повільне загоєння та відновлення рівня тканинної мікроциркуляції.





**Рис. 5.22.** Діаграма зміни середнього вихідного значення показника рівня мікроциркуляції (Н) у пацієнтів 3-ї групи до сеансу фотонної терапії (ряд 1) та після нього (ряд 2) ( $p < 0,05$ ).

Також показано, що фотонне випромінювання мультиспектрального фотонного приладу для фізіотерапевтичного впливу «MultiSpectr-001» спричиняє позитивний вплив на показники мікроциркуляції.

Оцінюючи середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції (Н) по відношенню до значення мікроциркуляції (Н) до фотонної процедури та одразу після неї відмічалось посилення мікроциркуляції крові від 41,6% до 47,7% ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про ефективність впливу фотонного випромінювання на відновлення рівня тканинної мікроциркуляції.

Матеріали розділу висвітлені в наступних наукових публікаціях автора:

1. Барило ОС, Канішина ТМ. Особливості загоювання рани після видалення зуба у хворих на цукровий діабет. Сучасна стоматологія. 2018;1:75-7.
2. Barylo OS, Kanishyna TM, Shkilniak LI. The effects of diabetes mellitus on patients' oral health. Wiadomości Lekarskie. 2018; LXXI(5):1026-32.

3. Barylo OS, Kanishyna TM, Biloshytska AV. Special aspects of healing wounds after tooth extraction in patients with diabetes mellitus. В: Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету. Суми; 2017, 77-80.

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Рівень захворюваності та поширеності стоматологічної патології в Україні залишається високим. Поширеність карієсу між різними регіонами коливається від 80% до 98%. Разом з тим в Україні зареєстровано 1,2 млн. хворих на цукровий діабет. Потреба в санації порожнини роту у хворих на ЦД сягає 90%, при проведену епідеміологічному дослідженні встановлений високий рівень інтенсивності карієсу за індексом КПВз у всіх обстежених хворих на ЦД віком від 40 до 60 років, що не протирічить літературним даним [5]. Ускладнення карієсу, агресивний перебіг генералізованого парадонтиту призводять до того, що часто хворі на цукровий діабет потребують операції видалення зуба. Репаративний процес в лунці після видалення зуба має складну регуляцію і тісно пов'язаний із змінами в ендокринній системі. При ЦД сповільнюються процеси регенерації, однією з причин цього є порушення мікросудинного русла, зменшення кількості капілярів, зміна їх структури, що погіршує доставку потрібних поживних речовин, мікроелементів і ін. до рани, також затримується поява нових капілярів в процесі утворення грануляційної тканини. В наш час немає методів, які прискорюють процеси регенерації в природних умовах, вважається, що вони протікають з найбільш можливою швидкістю, але йде пошук можливостей стимулювати сповільнену певними чинниками регенерацію [17, 178].

Фібрин, збагачений тромбоцитами (Platelet Rich Fibrin, PRF ) містить фактори росту, які відіграють певну роль в процесі регенерації тканин.

Розроблені протоколи отримання фібрину, збагаченого тромбоцитами, шляхом центрифугування венозної крові пацієнта. Це дає можливість доставки тромбоцитів та фібрину до місця пошкодження. Такі клітинні технології вже широко використовуються в різних галузях медицини [6, 89], але експериментальні дослідження щодо використання збагаченого

тромбоцитами фібрину для стимуляції регенерації тканин недостатньо представлені.

При створенні дизайну експерименту повстало завдання отримання збагаченого тромбоцитами фібрину з венозної аутокрові лабораторних щурів. Нами розроблений спосіб забору крові з латеральної хвостової вени лабораторних щурів (патент України на корисну модель № 120056) та спосіб виготовлення збагаченого тромбоцитами фібрину з венозної крові щурів (патент України на корисну модель № 127564). Це дало можливість експериментально дослідити ефективність використання фібринового згортку в стоматології. В процесі моделювання постекстракційної рани проблемою стало врахування морфологічної схожості та видової відмінності між зубною системою лабораторних щурів і людини. За даними порівняльної анатомії ссавців зуби цих тварин поділяються на два типи [93]. Перший тип зубів – довгокоронкові (*Hypselodontes*) - здатні постійно відростати по мірі їх абразивного стирання, такі зуби покриті емаллю по всій довжині. Наприклад всі зуби кроликів являються довгокоронковими, саме тому кролів не можна використати для експериментального моделювання постекстракційної рани. У щурів лише верхні та нижні різці належать до довгокоронкового типу, а корінні зуби на верхній та нижній щелепах є короткокоронковими (*Brachiodontes*), вони не мають здатності постійно відростати, емаль покриває лише виступаючу в порожнину роту частину та по будові наближено схожі до корінних зубів людини. Труднощі виникають через мініатюрний розмір зубів у щурів [19]. Тому нами розроблений спосіб видалення зубів на верхній щелепі у щурів (патент України на корисну модель № 126612). Розробка вищеперерахованих способів забору крові з латеральної хвостової вени лабораторних щурів, виготовлення PRF з венозної аутокрові щурів, видалення зубів на верхній щелепі у щурів дала можливість експериментального вивчення впливу збагаченого тромбоцитами фібрину та фотонної терапії на процеси регенерації в постекстракційній рані.

В ході експериментального дослідження встановлено, що загоювання

постекстракційної рани на тлі цукрового діабету має свої особливості. При проведенні гістоморфометричного аналізу тканин отримані результати відрізнялися у тварин 1-ї групи (контрольної, тварини без цукрового діабету) та 2-ї групи (тварини із змодельованим цукровим діабетом). Вже на третю добу дослідження в контрольній групі був достовірно менший стромальний набряк ( $15,88\% \pm 0,64$  відносно до  $25,16\% \pm 0,84$ ), меншою була кількість сегментоядерних лейкоцитів ( $185 \pm 3,76$  відносно до  $284 \pm 4,82$  у тварин з ЦД), але достовірно більшою була кількість макрофагів ( $92 \pm 4,38$  порівняно з  $48 \pm 2,79$ ) та фібробластів ( $119 \pm 3,83$  в порівнянні з  $59 \pm 2,56$ ). Крім того макрофаги та фібробласти появлялися в рані раніше ніж у тварин з ЦД. А це означає, що швидше відбувалося очищення рани від інфекції та швидше розпочинається процес утворення грануляційної тканини. На 3-ю та 7-у добу дослідження в контрольній групі були достовірно вищими такі показники як кількість судин ( $14 \pm 0,79$  в  $1 \text{ мм}^2$  порівняно з  $4 \pm 0,57$  в  $1 \text{ мм}^2$ ) та їх відносна площа ( $8,25\% \pm 0,32$  порівняно з  $4,12\% \pm 0,21$ ), що є об'єктивним маркером ангиогенезу. Порівняння результатів морфометричного дослідження 1-ї та 2-ї групи щурів підтверджують дані літератури про сповільнення процесів регенерації при цукровому діабеті [21, 147].

Нами експериментально доведений позитивний вплив збагаченого тромбоцитами фібрину на процеси загоювання тканин лунки зуба при цукровому діабеті. При вивченні гістологічних препаратів виявлено, що фібрин, збагачений тромбоцитами, сприяв швидшій появі в рані фібробластів, колагенових волокон та прискорював утворення капілярів, морфометричні показники були кращими порівняно з групою, де на тлі цукрового діабету не використовували лікування.

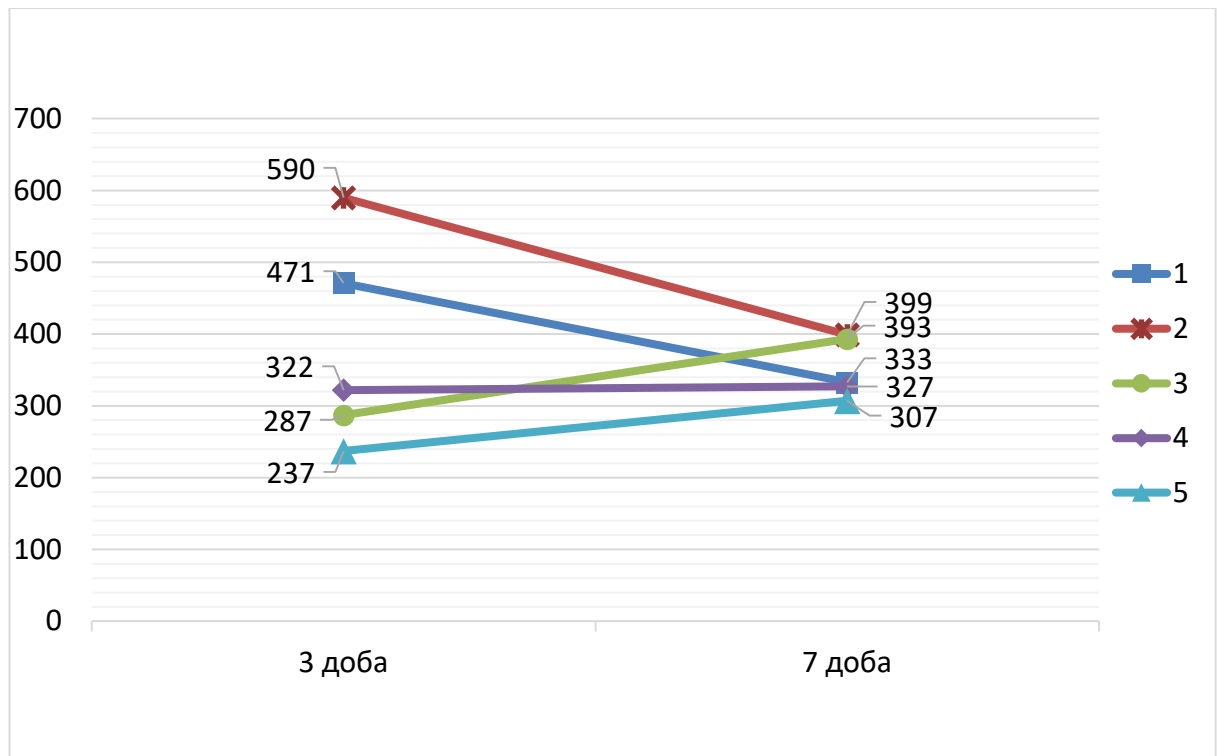
В ході експерименту підтверджений позитивний вплив фотонної терапії на регенерацію тканин лунки після видалення зуба. При використанні опромінення постекстракційної рани червоним монохроматичним світлом зменшувалася запальноклітинна інфільтрація, стромальний набряк, швидше зникали явища запалення порівняно з групою без лікування та з діабетом.

При статистичному порівнянні показників морфометричного дослідження грануляційної тканини було знайдено статистично достовірну різницю між 2-ою групою (ЦД без стимуляції загоювання) та 3-ою (ЦД + PRF) і 4-ою (ЦД + опромінення) групами достовірно ( $p < 0,05$ , t-критерій Стьюдента). В той же час достовірної різниці між 3-ою та 4-ою групами не виявлено ( $p > 0,05$ , t-критерій Стьюдента). Таким чином окреме використання фібринового згортку або ж фотонного опромінення призводило до стимуляції процесів загоювання в постекстракційній рані на тлі ЦД.

При застосуванні комбінації фібрину збагаченого тромбоцитами та фотонної терапії ми передбачали поєднання та взаємне підсилення ефектів обох компонентів, що і було доведено в ході експериментального дослідження.

В процесі експерименту найкращі показники гістоморфометричного дослідження на фоні змодельованого ЦД виявлені в 5-ій групі, де тваринам застосовувалося комбіноване лікування. В цій групі достовірно відрізнялася і була менша ніж в усіх підгрупах щільність запальноклітинного інфільтрату ( $237 \pm 3,67$ ) та стромального набряку ( $16,82\% \pm 0,49$ ). Отже комбінований вплив фібрину, збагаченого тромбоцитами, та фотонного опромінення пригнічує запальну реакцію в постекстракційній рані на тлі ЦД. Динаміка вираженості запальноклітинного інфільтрату в вмісті лунки зуба у всіх групах представлена на рис 6.1. Найвища щільність запальноклітинного інфільтрату виявлена в другій групі, що свідчить про більш виражені запальні зміни в постекстракційній рані на тлі ЦД.

Також під впливом комбінованого лікування активніше йшов процес ангиогенезу, про що свідчать достовірно вища кількість судин ( $12 \pm 0,71$  в  $1 \text{ мм}^2$ ) та їх відносна площа ( $10,04 \pm 0,21$ ), ( $p < 0,05$ , t-критерій Стьюдента). В цій групі на більш ранніх термінах появлялися в рані колагенові волокна, швидше йшла епітелізація країв лунки.



**Рис. 6.1.** Графік динаміки зміни щільності запальноклітинного інфільтрату в вмістимому лунки зуба.

Узагальнюючи результати гістоморфометричного вивчення мікропрепаратів можна зробити певні висновки: на фоні ЦД спостерігається сповільнення процесів регенерації тканин лунки після видалення зуба, дані 1-ї групи достовірно відрізнялися від результатів 2-ї групи ( $p < 0,05$ , t-критерій Стьюдента), що співпадає з результатами досліджень інших авторів [21, 29]. Окреме застосування фібринового згортку має позитивний вплив на загоювання постекстракційної рани на тлі ЦД, так як сприяло зменшенню ступеню запальної реакції, призводило до швидшого утворення грануляційної тканини та рубцювання. Такий же вплив на загоювання лунки зуба має окреме використання фотонного опромінення тканин післяопераційної ділянки. Результати морфологічного дослідження в 3-й та 4-й групі були ідентичними.. Найкращі результати отримані в 5-й групі тварин при використанні фібринового згортку в комбінації з фотонною терапією. Комбінована терапія забезпечувала протизапальний, протинабряковий ефекти, стимулювала утворення фіброblastів, синтез



колагену, утворення епітелію. Таким чином створюються умови для нормалізації процесів регенерації в лунці після видалення зуба на тлі ЦД. Дані морфометричного дослідження в 5-й групі майже досягали рівня показників 1-ї (контрольної групи) та були достовірно вищими порівняно з 2-ю, 3-ю та 4-ю групами.

Оцінивши дані експериментальної частини дослідження, враховуючи, що при поєднаному використанні фібринового згортку та фотонної терапії отримані найоптимальніші результати, нами прийнято рішення в клінічній частині дослідження використовувати лише комбіновану терапію.

Дані морфологічного вивчення та морфометричного аналізу препаратів з тканин, що заповнювали лунку зуба після видалення у лабораторних щурів були співставними з даними морфологічного дослідження у пацієнтів. Виявленні відмінності між результатами 1-ї та 2-ї груп пацієнтів. Зокрема, в 2-й групі дослідження встановлена найбільша щільність запального інфільтрату:  $506 \pm 5,34$  на 3-ю добу спостереження та  $290 \pm 7,76$  на 7-у добу, більша відносна площа стромального набряку:  $27,16 \pm 0,52$  на 3-ю добу та  $15,12 \pm 0,43$  на 7-у добу спостереження, найвищий показник чисельності сегментоядерних лейкоцитів в біоптатах:  $214 \pm 4,76$  на 3-ю добу та  $89 \pm 2,82$  на 7-у добу. Виражена запальна реакція з ознаками гнійного запалення зумовлює пізніше утворення грануляційної тканини, сповільнює процеси загоювання, що відповідає даним літератури про особливості процесів регенерації на тлі ЦД [1, 178]. Також в 2-ій групі пацієнтів процес утворення кровоносних капілярів в грануляційній тканині проходив менш активно ніж в 1-ій групі, на це вказує менша відносна площа судин ( $16,12 \pm 0,72\%$  відносно до  $20,40 \pm 0,35\%$  на 3-ю добу дослідження,  $11,42 \pm 0,18\%$  відносно до  $16,18 \pm 0,39\%$  на 7-у добу), менші середні розміри судин в 2-ій групі порівняно з 1-ю ( $15,94 \pm 0,82$  порівняно з  $20,02 \pm 0,17$  на 3-ю добу дослідження та  $14,32 \pm 0,86$  порівняно з  $27,04 \pm 0,76\%$  на 7-у добу). Отримані результати співвідносяться з даними джерел літератури про важливу роль активного ангиогенезу в процесах регенерації та особливості утворення нових капілярів

при ЦД [148, 149]. Локальний вплив збагаченого тромбоцитами фібрину та опромінення червоним спектром видимого світла пригнічує запальну реакцію, стимулює ангиогенез, пришвидшує появу колагенових волокон в грануляційній тканині та крайову епітелізацію лунки. Так як, аналізуючи клітинні елементи запальної реакції встановлена менша кількість сегментоядерних лейкоцитів в препаратах 3-ї групи по відношенню до 2-ї ( $178 \pm 3,39$  щодо  $214 \pm 4,76$  на 3 добу та  $36 \pm 2,45$  щодо  $89 \pm 2,82$  на 7 добу спостереження,  $p < 0,05$ , t-критерій Стьюдента), більша кількість макрофагів та фібробластів на 3-ю добу експерименту в 3.-ій групі (відповідно  $76 \pm 1,36$  та  $11 \pm 0,6$ ;  $14 \pm 0,39$  та  $0$ ,  $p < 0,05$ , t-критерій Стьюдента). Також встановлена більша ніж в 2-й групі кількість судин в  $1 \text{ мм}^2$  в препаратах 3-ї групи ( $26 \pm 1,20$  і  $23 \pm 1,43$  на 3-ю добу та  $21 \pm 1,32$  та  $18 \pm 0,56$  на 7-у добу,  $0$ ,  $p < 0,05$ , t-критерій Стьюдента). Наведені результати відповідають даним літератури про етапність зміни клітин, що відбувається в процесі регенерації постекстракційної рани: спочатку у зоні пошкодження появляються нейтрофільні гранулоцити, потім макрофаги, ще пізніше фібробласти [32]. Описана здатність макрофагів стимулювати проліферацію фібробластів, які синтезують колаген [178] і таким чином переводити запальну реакцію в фібробластичну стадію. Отже використання комбінованого впливу фібринового згортку та фотонного опромінення пригнічує запальний компонент, стимулює появу макрофагів та фібробластів, синтез колагену, що забезпечує більш раннє відновлення пошкоджених тканин.

В ході клінічної частини дослідження важливим було встановлення термінів повної епітелізація лунки зуба у пацієнтів всіх груп. Визначення площі епітелізації проводилася за допомогою програмного забезпечення «Project2», для обробки зображень та встановлено що у пацієнтів 2-ї групи на тлі ЦД епітелізація лунки відбуваються повільніше ніж у пацієнтів контрольної групи без ЦД, середній термін повної епітелізації в 2-й групі склав  $21,1 \pm 0,9$  відносно до  $13,8 \pm 0,4$ . Такі результати узгоджуються з літературними даними про вплив ЦД на процеси загоювання

постекстракційних ран [15, 118]. Водночас в 3-ій групі у пацієнтів на тлі ЦД під впливом поєднаного використання фібринового згортку та фотонної терапії середній термін повної епітелізації лунки був коротшим ніж у 3-й групі, хоча і не досягав рівня 1-ї групи. Таким чином підтверджуються дані дослідників про позитивний вплив PRF на загоювання лунки [16, 91], також про можливість використання фотонної терапії при ЦД [55]. Про різну швидкість регенерації у групах дослідження свідчить оцінка відносної площі епітелізації лунки зуба на 14-у добу, найменшою вона була в 2-ій групі ( $65,3 \pm 0,8\%$ ). Тоді як в 3-ій групі під впливом комбінованого лікування цей показник становив  $86,83 \pm 0,9\%$  та майже наближався до показника 1-ї групи, де епітелізація була повною.

У всіх пацієнтів на 1, 7, 14 добу проводили анкетування з допомогою шкали NTSS-9, для дослідження невротатій та сенсорних порушень. На 1-у добу після видалення зуба інтенсивність невротатичних симптомів визначалася як висока у всіх групах та вже з 7-ї доби кількість балів у 2-й групі (ЦД без лікування) була достовірно вищою ніж в інших групах. В 3-й групі кількість балів зменшувалася та достовірно не відрізнялася від даних 1-ї контрольної групи. Отже запропоноване лікування сприяло зниженню інтенсивності невротатичних симптомів після проведення операції екстракції зуба. Таким чином локальне використання фібринового згортку та фотонної терапії для стимуляції репаративних процесів в лунці видаленого зуба у хворих на ЦД сприяло легшому перебігу післяопераційного періоду, так як впродовж 14 діб на фоні лікування достовірно знижувалися інтенсивність больового синдрому та прояви сенсорних порушень.

Зважаючи на те, що одним із факторів, які призводять до затримки регенерації тканин при цукровому діабеті є зміни мікросудинного русла нами була використана методика оцінки мікроциркуляції тканин пародонту з допомогою фотоплетизмографії з оцінкою середнього вихідного значення показника рівня мікроциркуляції. Встановлений рівень мікроциркуляції в 3-ій групі по відношенню до першої з коефіцієнтом кореляції  $94,6\%$  ( $p < 0,05$ )

на 14 добу дослідження. При цьому в другій групі на 14 добу середнє вихідне значення показника рівня мікроциркуляції більше на 22,3% ( $p < 0,05$ ) відповідно першої групи і на 29,2 % ( $p < 0,05$ ) відповідно третьої групи.

Отже комплексне лікування у пацієнтів третьої групи має позитивний вплив на відновлення рівня мікроциркуляції.

Спираючись на дані дослідження та літератури доведено, що на тлі ЦД сповільнюються процеси репаративної регенерації в постекстракційній рані. Теоретичне узагальнення результатів дослідження дає можливість вважати, що комбіноване використання фібрину, збагаченого тромбоцитами, та фотонної терапії має позитивний вплив на процеси загоювання лунки зуба після видалення у пацієнтів на тлі ЦДвКС, покращує мікроциркуляцію в зоні пошкодження.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування і практичне втілення клінічного застосування фібрину, збагаченого тромбоцитами в комбінації з фотонною терапією для активізації репаративних процесів в лунці видаленого зуба у хворих на цукровий діабет.

1. На якість процесу регенерації постекстракційної рани позитивно впливає використання збагаченого тромбоцитами фібрину як в монотерапії, так і в комбінованій з фотонним випромінюванням. При застосуванні збагаченого тромбоцитами фібрину достовірно покращуються морфометричні показники, але кращі показники в експерименті отримані при поєднаній дії PRF та фотонної терапії: зменшення стромального набряку ( $25,16 \pm 0,84\%$  в 2-й групі експерименту до  $16,82 \pm 0,49\%$  в 5-й групі,  $p < 0,05$ ), покращення ангиогенезу з достовірним збільшенням кількості новоутворених судин ( $7,0 \pm 0,52$  в 2-й групі та  $16,0 \pm 0,85$  в 5-й групі,  $p < 0,05$ ) та їх відносної площі ( $3,64 \pm 0,18\%$  в 2-й групі та  $15,98 \pm 0,22\%$  в 5-й групі,  $p < 0,05$ ).

2. Застосування комбінованого лікування з використанням фібринового згортку та фотонного впливу на тлі цукрового діабету сприяє активному росту грануляційної тканини, послаблює запальну реакцію, про що свідчить достовірне зменшення кількості сегментоядерних лейкоцитів ( $42,0 \pm 1,32$  в 5-ій експериментальній групі на третю добу спостереження та  $284,0 \pm 4,82$  в 2-ій експериментальній групі відповідно,  $p < 0,05$ ), зменшення щільності запальноклітинного інфільтрату ( $307 \pm 7,72$  та відповідно  $399 \pm 11,47$ ) із забезпеченням епітеліогенного ефекту.

3. Встановлено, що використання фібринового згортку з курсом місцевої фотонної терапії ефективно для підвищення якості загоювання постекстракційної рани у пацієнтів, що хворіють ЦД. При статистичному порівнянні показників морфометричного дослідження будови грануляційної тканини зафіксовано достовірну різницю між основною та контрольними

групами: на 3-ю добу в 3-ій групі пацієнтів запальноклітинний інфільтрат менш виражений,  $p < 0,05$  (щільність запальноклітинного інфільтрату  $478 \pm 4,49$  проти  $506 \pm 5,34$  в 2-й групі); краще сформовані системи розширених і повнокровних дрібних капілярів (відносна площа судин грануляційної тканини  $18,82 \pm 0,64$  проти  $16,12 \pm 0,72$  відповідно); відсутні явні ознаки набряку (відносна площа стромального набряку  $19,48 \pm 0,68$  та  $27,16 \pm 0,52$ ); також в 3-ій групі визначили наявність макрофагів – стимуляторів активної регенерації тканин. На 7-у добу в основній групі, в порівнянні з контролем, виявлені однаково добре виражені волокнистий та клітинний компоненти без проявів набряку та ознаки крайової епітелізації рани; на 14-у добу – ознаки епітелізації молодого рубця, ділянки епітелію, що регенерує, без патологічних змін.

4. Оцінка процесів епітелізації в постекстракційних ранах у пацієнтів всіх груп спостереження вказує на сповільнення загоєння на тлі цукрового діабету. Проте в основній групі під дією комбінованого впливу збагаченого тромбоцитами фібрину та фотонної терапії по відношенню до групи контролю процес епітелізації відбувався швидше, зафіксовано скорочення терміну повної епітелізації лунки:  $16,3 \pm 0,5$  доби проти  $21,1 \pm 0,9$  доби відповідно ( $p \leq 0,05$ ).

5. Доведено, що локальне використання збагаченого тромбоцитами фібрину та фотонної терапії ефективно для стимуляції репаративних процесів в лунці видаленого зуба у хворих на ЦД, сприяє кращому перебігу післяопераційного періоду; протягом 14 діб достовірно знижується інтенсивність больового синдрому та прояви сенсорних порушень, відповідно  $6,93 \pm 0,13$  балів та  $10,90 \pm 0,14$  на сьому добу спостереження і  $3,03 \pm 0,07$  та  $7,82 \pm 0,14$  на чотирнадцяту добу.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою профілактики післяопераційних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом рекомендуємо одразу після видалення зуба фіксувати в лунку фібриновий згорткок, виготовлений з 10 мл венозної аутокрові шляхом центрифугування 5 хвилин з швидкістю 3500 обертів за хвилину.

2. Для посилення профілактичного ефекту рекомендуємо поєднувати дію збагаченого тромбоцитами фібрину з курсом фотонної терапії з використанням мультиспектрального фотонного приладу для фізіотерапевтичного впливу «MultiSpectr-001», застосовуючи опромінення тканин післяопераційної ділянки червоним монохромним світлом потужністю світлового потоку 50mW, тривалістю дії 10 хв, курсом 3 процедури (один раз на добу).

3. При оцінюванні інтенсивності реактивного набряку м'яких тканин, що розвивається в післяопераційному періоді у пацієнтів на тлі цукрового діабету, рекомендуємо застосовувати автоматизовану експертну систему для вирішення задач медичної діагностики на базі нечіткої логіки.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрамов АВ, Ганчев КС. Постекстракційні ускладнення при експериментальному цукровому діабеті: залежність від ступеню важкості та терміну перебігу патології. У: зб. мат. конф. Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Функція і естетика щелепно-лицьової ділянки». Бурега ЮО, редактор. 2017; Запоріжжя. Запоріжжя: Запорізький державний медичний університет МОЗ України; 2017. с.7.
2. Аветіков ДС, Талаш РВ, Старченко П. Гістотопографічна характеристика загоєння післяопераційних ран при застосуванні клейової композиції «сульфакрилат» в порівнянні з традиційним ушиванням. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2015;15(3(51)):149-53.
3. Автандилов ГГ. Основы патологоанатомической практики. Руководство. М.: Российская медицинская академия последипломного образования; 2001. с.475-80.
4. Аджисалієва ТА, Морозова ММ. Порівняльна оцінка лікування альвеолітів, що виникають після видалення ретенуваних дистопованих зубів. Вісник стоматології. 2010;2:с. 3.
5. Антощук РЯ. Цукровий діабет: етіологія захворювання. Молодий вчений. 2016;6(33):278-81.Ф
6. Атаманчук ОВ. Структурна організація слизової оболонки язика щурів в нормі і в різні терміни експериментального цукрового діабету. Morphologia. 2013;VII(3):16-22.
7. Барило ОС, Канішина ТМ, Білошицька АВ. Дослідження впливу фібрину збагаченого тромбоцитами (Platelet Rich Fibrin, PRF ) на регенерацію тканин парадонту в експерименті. Український стоматологічний альманах. 2017;2:5-8.
8. Барило ОС, Канішина ТМ. Особливості загоювання рани після видалення зуба у хворих на цукровий діабет. Сучасна стоматологія.

2018;1:75-7.

9. Барило ОС, Канішина ТМ, Закалата ТР. Особливості регенерації тканин у лунці видаленого зуба у хворих на цукровий діабет. Барило ОС, Канішина ТМ, Закалата ТР, редактори. Сучасна стоматологія. 2018;5:55-7.

10. Барило ОС, Кравчук ПО, Фурман РЛ. Фотоплетизмографічний метод аналізу мікроциркуляторних порушень в лікувально-діагностичному комплексі при переломах нижньої щелепи. Сучасна стоматологія. 2016;5(84):62-6.

11. Барило ОС, Фурман РЛ. Комплексний аналіз больового синдрому в пацієнтів з переломами нижньої щелепи при використанні препарату Нуклео ЦМФ форте. Сучасна стоматологія. 2014;3(72):62-7.

12. Білошицька АВ. Порівняльна оцінка органопротекторної дії рослинних препаратів на тканину під'язичної слинної залози при цукровому діабеті 2-го типу. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(1(128)):336-41.

13. Беляєв ЕВ, Одуд МП, Лисенко ДА. Показники клітинного циклу букального епітелію на тлі застосування різних видів часткових знімних пластинчатих протезів Запорізький медичний журнал. 2018;20(1):97-100.

14. Братусь-Гриньків РР, Студент ВО. Оцінка стану кісткової тканини нижньої щелепи у пацієнтів із поодинокими збереженими зубами методом конусно-променевої компютерної томографії. Український журнал медицини, біології та спорту. 2016;2:20-3.

15. Варес ЯЕ, Сліпий В. Оцінка ефективності застосування фібрину, збагаченого тромбоцитами, та композицій на його основі при заміщенні післяекстракційних дефектів альвеолярного відростка. Клінічна стоматологія. 2020;3:16-21.

16. Варес ЯЕ, Сліпий В. Застосування збагаченого тромбоцитами фібрину в хірургічній стоматології. Частина II. Заміщення внутрішньокісткових дефектів щелеп. Вісник проблем біології і медицини. 2016;4(1(133)):21-4.

17. Варес ЯЕ, Штибель НВ. Сучасні фізичні методи стимуляції

процесів загоєння кісткової тканини. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;6(22):9-15. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.06.009>.

18. Вишнеvsька ГО, Шнайдер СА, Хромагіна ЛМ. Оцінка впливу препаратів аутоплазми на активність еластази та вміст малонового діальдегіду в ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит. Вісник стоматології. 2020;38(4(113)):3-6.

19. Гаврілов ВО. Спосіб видалення зуба нижньої щелепи у лабораторних тварин. Український медичний альманах. 2011; 14(2):48-50.

20. Гармаш ОВ, Назальян РС. Доцільність використання різних джерелнизькоінтенсивного світлового випромінювання для корекції мікроциркуляторних порушень в пародонті. Експериментальна і клінічна медицина. 2013;4(61):130-3.

21. Ганчев КС. Патогенез порушення механізмів репарації пародонту після екстракції зубу за умов експериментального цукрового діабету [дисертація в Інтернеті]. Запоріжжя: Запорізький державний медичний університет; 2019;169 с. Доступно.

22. Ганчев КС, Абрамов АВ, Грекова ТА. Індуцибельна синтаза монооксиду азоту – її роль у формуванні пост екстракційних ускладнень при експериментальному цукровому діабеті. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017;ч.2;17(4(60)):29-32.

23. Гончарова ВГ Сравнительная эффективность различных видов фототерапии в лечении пациентов с астенодепрессивным синдромом невротической природы. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2013;3:с.52.

24. Гудар'ян ОО, Ідашкіна НГ, Неханевич ЖМ. Застосування різних фракцій аутоплазми крові (PRF, a-PRF та i-PRF) при хірургічному лікуванні ретинованих третіх молярів нижньої щелепи. Вісник проблем біології і медицини. 2017;1(135):352-6.

25. Гутор НС, Авдєєв ОВ. Зміни загальноклінічних та місцевих

показників при лікуванні хворих на альвеоліт щелеп. Вісник наукових досліджень. 2013;2:93-5.

26. Гутор НС, Клименюк СІ. Мікробіоценоз альвеолярної ямки у хворих з різними формами альвеолітів. Вісник наукових досліджень. 2013; 3:89-90.

27. Гутор НС, Твердохліб НО, Авдєєв ОВ. Клінічні спостереження автотрансплантації зубів як альтернативи імплантації. Клінічна стоматологія. 2018;2:48-53.

28. Давидчак ОЗ, Черкашин СІ. Загальні прояви одонтогенної вогнищевої інфекції як критерії прогнозування постекстракційних альвеолітів. Клінічна стоматологія. 2014;1:42-4.

29. Дедух НВ, Сыкал АА. Регенерация кости при сахарном диабете 2 типа (экспериментальное исследование). «Проблеми остеології». 2015;18(4):12-8.

30. Демкович АЄ. Вплив тіотриазоліну на активність процесів пероксидного окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидантного захисту в сироватці крові за умов розвитку експериментального постекстракційного альвеоліту. Медична хімія. 2014;16(4):73-7.

31. Демкович АЄ. Патоморфологічні зміни альвеолярної лунки за умови розвитку експериментального постекстракційного альвеоліту в тварин та їх корекції тіотриазоліном. Вісник наукових досліджень. 2014;3:97-9.

32. Джиано Риччи. Диагностика и лечение заболеваний парадонта. Джиано Риччи, Марио Айметти, редакторы. М.: Издательский дом Азбука; 2015;539-51.

33. Дмитрієва ЕО. Матеріал EasyGraft: кісткова регенерація в експерименті та клінічна ефективність остеопластики у хворих на генералізований пародонтит. Morphologia. 2015;9(1):20-8.

34. Заградська ОЛ, Максименко ПВ, Кірічек ОВ. Оцінка ефективності презервації лунки видаленого зуба із застосуванням PRP і PRF технік за даними лазерно-кореляційної спектрометрії. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(1):725-30. eISSN 2391-8306. DOI

<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2541189>.

35. Павленко АВ. Замещение костного дефекта после удаления корня зуба остетропным материалом Easy-graft®Crystalc плазмой богатой факторами роста (prgf) и аутогенной фибриновой мембраной. У: Павленко АВ, Токарский ВФ, Проць ГБ, Shterenberg А., редактори. Сучасна стоматологія. 2013; 5:96-101. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss\\_2013\\_5\\_19](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2013_5_19).

36. Зербіно ДД, Багрій ММ, Боднар ЯЯ, Діброва ВА. Патоморфологія та гістологія. Атлас. Вінниця: Нова книга; 2016: 241-3.

37. Злепко СМ, Коробов А М, Вальдемар Вуйцік і ін. Оптико-електронні технології оцінювання зміни периферійного кровообігу при фотонному впливі для комплексного лікування хронічних ускладнень цукрового діабету. Інформаційні технології та комп'ютерна інженерія. 2019;2:45-7.

38. Зубачик ВМ, Різник ЮБ. Патогенетичне значення дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонту у формуванні та перебігу пародонтиту. Сучасна стоматологія. 2013;4:50-3.

39. Идашкина НГ. Использование обогащенного тромбоцитами фибрина в комплексном лечении замедленной консолидации нижней челюсти. Сучасна стоматологія. 2018;3:54-9.

40. Ілік РР, Сирко ОМ. Профілактика атрофії кісткової тканини альвеолярного відростка після видалення зуба. Новини стоматології. 2012;2:103-5.

41. Іщенко ВВ. Можливості застосування фототерапії приладом ufl-122 у комбінації з гелем «солкосерил» для лікування передракових станів слизової оболонки порожнини рота та губ (ерозії, тріщини, виразки, що довго не загоюються). Буковинський медичний вісник. 2012; 16(3(63); Ч. 1:32-6.

42. Іроко Імамузо Метью. Розробка складу та технології стоматологічного гелю на основі сировини природного походження [дисертація в Інтернеті]. Харків: Національний фармацевтичний університет; 2016 [цитовано травень-червень 2017]. 168 с. Доступно.

43. Калінін Є, Луцьова В. Застосування низькоінтенсивного червоного випромінювання світлодіодів у комплексному лікуванні невралгії язичного нерва. Фотобіологія та фотоме-дицина. 2016;12(1,2):15-8.

44. Канішина ТМ, Шкільняк ЛІ. Дослідження ефективності комбінованого впливу опромінення червоного діапазону спектру та клітинних технологій на загоювання постекстракційної рани у пацієнтів з цукровим діабетом. Вісник стоматології. 2021;2:21-5.

45. Канішина ТМ, Шкільняк ЛІ. Отримання ранозагоюючого ефекту при використанні фотонтерапії в експерименті. Український стоматологічний альманах. 2021;3:44-8.

46. Клеточные и молекулярные основы заживления ран. В: Завгородняя МИ, Макеева ЛВ, Славчева ОС, Сулаева ОН, редакторы. Morphologia. 2016;10(3):19-23.

47. Клименко ВІ, Смірнова ІВ. Обґрунтування функціональної моделі профілактики поширеності та інтенсивності поширених стоматологічних захворювань. Україна. Здоров'я Нації. 2015;2(34):68-75.

48. Клинико-цитологическая оценка эффективности комбинированной повязки на лунку удаленного зуба, используемой с целью профилактики развития постэкстракционного альвеолита. У: Безруков СГ, Загорулько АК, Бом КГ, Шаланин ВВ, редакторы. Науковий вісник Міжнародного гуманітарного університету. Сер.: Медицина. Фармація. 2010;1:60-71. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvmgu\\_medf\\_2010\\_1\\_15](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvmgu_medf_2010_1_15).

49. Клінічно-морфологічні зміни слизової оболонки порожнини рота щурів при місцевому одноразовому застосуванні пластикостимуляторів на основі сполук природнього походження. У: Зубачик ВМ, Іськів МО, Ган ІВ, Яценко АМ, редактори. Світ медицини та біології. 2013;2(38):34-8. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/S\\_med\\_2013\\_2%2838%29\\_\\_13](http://nbuv.gov.ua/UJRN/S_med_2013_2%2838%29__13).

50. Кизилова НН. Влияние низкоинтенсивного оптического излучения на систему микроциркуляции. В: Матер. XXXXI Междунар. науч.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии»; Харьков. 2014. с. 143-5.

51. Кизилова НН, Коробов АМ. Механізми впливу низкоінтенсивного оптичного випромінювання на систему мікроциркуляції (обзор). Фотобіологія та фотомедицина. 2016;1-2:74-9.

52. Кобяков ОВ, Шувалов СМ. Експериментальне вивчення можливості застосування компактостеотомії лунок видалених зубів з метою профілактики альвеоліту щелеп. Клінічна стоматологія. 2015; 3-4:89-90.

53. Кожем'яко ВП, Павлов СВ, Станчук КІ. Оптико-електронні методи і засоби для обробки та аналізу біомедичних зображень. Вінниц. нац. техн. ун-т. Вінниця: УНІВЕРСУМ-Вінниця; 2006. 201 с.

54. Корнієнко ВВ. Планіметрія поверхні опікової рани при використанні хітозанових мембран. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2013;1(4):390-7.

55. Коробов АМ, Павлов СВ, Клапоушак АЮ, Хромотерапія в комплексном леченни хронических осложнений сахарного диабета. У: 50-а ювілейна Міжнародна наук.-практ. конф. «Застосування лазерів у медицині та біології»; Харків. 2014. с.196-9.

56. Коробов АМ, Шульга СМ, Білошенко КС, Рябенко ЮА, Павлов СВ, Мандрика ЯА, Поживаторов СВ, Аврунін ОГ. Про можливість застосування випромінювання зеленого діапазону спектра для профілактики синдрому діабетичної стопи. У: 50-а ювілейна Міжнародна наук.-практ. конф. «Застосування лазерів у медицині та біології»; Харків. 2014. с.200-201.

57. Коробов АМ, Коробов ВА, Лісна ТО. Фототерапевтичні апарати Коробова А.–Коробова В. серії «Барва». Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна. Харків: Корпорація «Лазер і Здоров'я»; 2015. с.38-53.

58. Кузняк НБ, Митченко МП. Вплив лікувально-профілактичних заходів на стоматологічний статус у пацієнтів із цукровим діабетом. Клінічна стоматологія. 2015;3-4: с.98.

59. Кузняк НБ, Годованець ОІ Стоматологічний статус дітей із супутньою соматичною патологією. Буковинський медичний вісник.

2010;14(1(53)): 45-7.

60. Кушта АО, Шувалов СМ. Можливості використання методу шкірно-гальванічної реакції пацієнтів в стоматології та щелепно-лицевій хірургії Вісник проблем біології і медицини. 2020;4(158):239-45.

61. Лазерні медичні технології. Навчальний посібник. Готра ЗЮ, Павлов СВ, редактори. Вінниця: ВНТУ; 2017. 157 с.

62. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel: Экспериментальные исследования. Клинические испытания. Анализ фармацевтического рынка. Киев: Морион; 2000. 320 с.

63. Любченко ОВ. Особенности регенерации костной ткани крыс при введении в лунку удаленного зуба МТА-цемента. Вісник проблем біології і медицини. 2015;2(2(119)):160-4.

64. Левицкий АП, Сенников ОН, Сенникова АМ, Успенский ОЕ, Гончарук СВ. Профилактика оральными антидисбиотическими гелями «квертулин» и «лизомукоид» острого периодонтита у крыс. Вісник стоматології. 2017;26(4):2-6. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL\\_2017\\_26\\_4\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2017_26_4_3).

65. Ляхова НО, Філатова ВЛ, Голованова ІА. Профілактика стоматологічних захворювань серед дитячого та дорослого населення України в практиці сімейного лікаря. У: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Можливості превентивного та лікувального впливу на соціально значимі захворювання в закладах первинної медико-санітарної допомоги»; 12-13 квіт. 2016; Ужгород, Україна. Здоров'я нації. 2016;1-2(37-38):132-6.

66. Макогончук АВ. Репаративна регенерація кісткової тканини на тлі системного остеопорозу. Biomedical and biosocial anthropology. 2013;20:14-8.

67. Маланчук ВА, Чумаченко АВ, Платонова НЮ. Роль вегетативного гомеостаза в возникновении и развитии "сухой" лунки после удаления зуба. Вісник стоматології. 2013;1:88-92.

68. Маланчук ВА, Платонова НЮ. Способ устранения "сухой" лунки после удаления зуба и устройство для его осуществления. Вісник



стоматології. 2011;1:55-7.

69. Мартовицька ЮВ. Діабетична мікроангіопатія: морфогенез та роль у розвитку ускладнень цукрового діабету. Патологія. 2008;5(3):6-10.

70. Мельник ВС, Ізай МЕ, Дуганчик ЯІ. Аналіз поширеності захворювань зубощелепної системи, які формують попит на стоматологічні послуги. Молодий вчений. 2016;12.1(40):166-9.

71. Мельничук АС, Кашівська РС, Васишин УР. Динаміка деяких біохімічних показників ротової рідини під впливом комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит у різні терміни спостереження. Вісник стоматології. 2013;1:189-190.

72. Мельничук ГМ, Личковська ОЛ. Альтернативні немедикаментозні методи протимікробного лікування хворих із патологією пародонта: озонотерапія, фотодинамотерапія; механізм дії, показання та протипоказання до використання. Клінічна стоматологія. 2015;1:28-37.

73. Методики морфологічних досліджень. Монографія. Багрій ММ, Діброва ВА, редактори. Вінниця: Нова Книга; 2016. 157с.

74. Минимально инвазивная методика сохранения альвеолярного отростка после удаления корня зуба с помощью остеокондуктивного костезамещающего материала "easy-graft". Рациональность и техника. У: Павленко АВ, Павленко МА, Проць ГБ, Илык РР, Shterenberg А, редактори. Сучасна стоматологія. 2014;4:102-7.

75. Митченко МП. Лечение острого альвеолита у больных сахарным диабетом 2 типа. Клінічна стоматологія. 2015; 2:88-92.

76. Митченко МП. Профілактика та лікування альвеоліту у хворих на цукровий діабет типу 2 [автореферат дисертації в Інтернеті]. Полтава: Українська медична стоматологічна академія; 2011 [цитовано 2011]. 20 с.

77. Нагірний ЯП, Гутор НС. Клінічна ефективність застосування полібіолін-куріозинової суміші для лікування альвеоліту. Клінічна стоматологія. 2018;3:70-4.

78. Новицкая ИК. Распространенность и интенсивность

стоматологической патологии у больных сахарным диабетом. Інновації в стоматології. 2014;1:11-3.

79. Обґрунтування включення вітаміну D3 в комплексне лікування генералізованого пародонтиту, асоційованого з цукровим діабетом I та II типу. У: Антоненко МЮ, Комісаренко ЮІ, Зелінська НА, Саяпіна ЛМ, Значкова ОА, Малий ДЮ, редактори. Сучасна стоматологія. 2018;1:45-50.

80. Огоновський РЗ, Хомич НМ, Кузняк НБ. Лікування запальних ускладнень після операції атипичного видалення нижніх третіх молярів: Огляд літератури (частина 1). Вісник проблем біології і медицини. 2014;1(106):17-22.

81. Одуд МП, Беляєв ЕВ, Лисенко ДА. Анеуплоїдія букальних епітеліальних клітин: феномен чи потенційна загроза. Клінічна стоматологія. 2017;4:44-50.

82. Оптико-електронні засоби діагностування периферичного кровообігу з підвищеною достовірністю. У: Павлов СВ, Козловська ТІ, Василенко ВБ, редактори. Монографія. Вінниця: ВНТУ; 2014. 140 с.

83. Павлов СВ, Азаров ОД, Вовкотруб ДВ, Бабюк НП. Застосування оптико-електронних технологій для оброблення біомедичних зображень шляхом формування інформаційних ознак. Проблеми інформатизації та управління. Київ: НАУ, 2013;1(41):81-7.

84. Павленко ОВ, Біда РЮ. Плазма збагачена тромбоцитами: від фундаментальної науки до клінічної практики. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(1(128)):241-4.

85. Павлишин АВ. Особливості впливу вакуумної терапії на динаміку клінічної картини ранових дефектів у хворих на синдром стопи діабетика. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2017;3:117-21.

86. Погоріла АВ, Ходаківський ОА, Шінкарук-Диковицька ММ. Динаміка активності нейрон-специфічної енолази та титрів білка s100 у сироватці крові хворих на ятрогенно-компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерву за різної лікувальної тактики. Вісник

Вінницького національного медичного університету. 2018;22(1):112-9.

87. Поліщук СС. Експериментальне дослідження впливу квертуліну на процеси загоєння травматичних пошкоджень слизової оболонки порожнини рота щурів. Вісник морфології. 2016; 1(22):36-40.

88. Полупан ПВ. Атрофия, костная пластика и имплантация: Концепция. Проблемы стоматологии. 2014;5:33-6. DOI: 10.18481/2077-7566-2014-0-5-33-36.

89. Радьога ЯВ. Поєднання клітинних технологій та мініінвазивної хірургії в лікуванні хронічної виразки шлунку (експериментально- клінічне дослідження) [автореферат дисертації в Інтернеті]. Київ: НАМНУ ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова»; 2015 [цитовано груд. 2015]. 20 с. Доступно на <https://www.surgery.org.ua/Documents/Details/0409f609-cb12-405c-b7c8-c39242a327fe>.

90. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2006. 305 с.

91. Рибак ВА, Натрус ЛВ, Копчак АВ, Павличук ТО, Черновол ПА. Чинники, що впливають на вміст та функціональні властивості тромбоцитів у плазмі, збагаченій факторами росту (PRGF Endoret). Медицина неотложных состояний. 2017;1:159-167.

92. Рошка ЮО, Горицький ЯВ, Гаген ОЮ. Альвеоліт: сучасний стан проблеми. Клінічна стоматологія. 2014;2:53-6.

93. Саркісян ЕГ. Порівняльна морфологія зубів лабораторних тварин і людини в аспекті каріозної хвороби [автореферат дисертації в Інтернеті]. Харків: Харківський Національний медичний університет; 2016 [цитовано 2016]. 19 с. Доступно.

94. Седов ЮГ, Лысенко АА, Хабиев КН. Применение биологических мембран А-PRF в хирургической и пародонтологической практике. Новое в стоматологии. 2016;5:34-7.

95. Скиба АВ. Активность ферментов ротовой жидкости больных сахарным диабетом после профилактического лечения оральным гелем "Квертулин" Вісник стоматології. 2014;4:35-8.

96. Скиба АВ. Метаболические изменения в динамике развития экспериментального сахарного диабета 2 типа у крыс. Вісник стоматології. 2012;4:22-5.

97. Состояние слизистой оболочки полости рта крыс с сахарным диабетом 2 типа после аппликаций оральных фитогелей. У: Макаренко ОА, Селиванская ИА, Скиба АВ, Хромагина ЛН, Кнава ОЭ, Скиба ВЯ, редактори. Вісник стоматології. 2013;1:21-4.

98. Стратегія регіонарного розвитку Вінниччини 2027. Вінниця. 2021. с 65-9.

99. Сулаева ОН. Получение богатой тромбоцитами плазмы: мифы и реальность. Світ медицини та біології. 2017;3(61):150-3.

100. Тимофеев АА. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. Киев: Червона Рута-Турс; 2012. 184 с.

101. Тимофеев АА. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Сучасна стоматологія. 2015; 5:44-7.

102. Ткаченко ПІ, Кузняк НБ, Митченко МП. Ефективність комплексної стоматологічної допомоги хворим на цукровий діабет типу 2. Вісник проблем біології і медицини. 2014;3(1):347-52.

103. Ткаченко ПІ, Захарчук ОЮ, Митченко МП. Стан органів порожнини рота і фізико-хімічних властивостей ротової рідини у хворих на цукровий діабет типу 2. Український стоматологічний альманах. 2012;1:23-7.

104. Ткаченко ПІ, Митченко МП. Вплив лізомукоїду на кількісні та якісні характеристики цитогам із поверхні післяекстракційного згустку лунки. Світ медицини та біології. 2009;3:156-61.

105. Ткаченко ПІ, Митченко МП. Частота і структура альвеоліту у хворих на цукровий діабет типу 2. Український стоматологічний альманах.

2012;2(1): с. 123.

106. Токарский ВФ, Говорун НВ, Shterenberg А. Профилактика атрофии альвеолярного отростка после удаления корня зуба в повседневной стоматологической практике. Сучасна стоматологія. 2017;1:83-6.

107. Ускладнення операції атипного видалення зуба мудрості. У: Панькевич АІ, Колісник ІА, Гоголь АМ, Богашова ЛЯ, редактори. Новини стоматології. 2014;2 (79):8-11.

108. Удод ОА, Куліш АС. Сучасні погляди на особливості стоматологічного статусу та стану ротової рідини у хворих на цукровий діабет. Вісник проблем біології і медицини. 2017;1(135):63-8.

109. Фізичні основи біомедичної оптики. У: Павлов СВ, Кожем'яко ВП, Колісник ПФ., редактори. Монографія. Вінниця: ВНТУ; 2010. 155 с.

110. Федорів ЯМ, Філіпюк АЛ, Грецько РЮ. Загальна фізіотерапія. Київ: Здоров'я; 2004. 223с.

111. Филиппова ЛА, Филиппова АА. Влияние местной терапии на заживление лунки зуба при альвеолите. Вісник стоматології. 2013;1:203-4.

112. Филон АН, Чертов СА. Клиническое обоснование эффективности использования метода плазмолифтинга в комплексном лечении генерализованного пародонтита. У: Зб. мат. конф. Всеукраїнська науково-практична конференція «Функція і естетика щелепно-лицьової ділянки». Бурега ЮО, редактор; 2017; Запоріжжя. Запоріжжя: Запорізький державний медичний університет МОЗ України; 2017. с.70

113. Флейшер ГМ. Индексна оцінка больового синдрому в стоматології. Керівництво для лікарів. Єкатеринбург; 2019. 390 с.

114. Хомич НМ, Огоновський РЗ, Кузняк НБ. Лікування запальних ускладнень після операції атипного видалення нижніх третіх молярів: Огляд літератури (частина 2). Вісник проблем біології і медицини. 2014;2(3(109)):58-63.

115. Чернякова ГМ. Застосування сорбційних технологій для лікування інфікованих опікових ран в експерименті. Запорожский

медицинский журнал. 2017;19(6(105)):793-7.

116. Чернопищук РМ. Локальна імунокорекція в комплексному лікуванні інфікованих ран [дисертація в Інтернеті], Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, 2017 [цитовано 2017]. 210 с. Доступно на <https://www.vnmu.edu.ua> › diser\_Chornopyshchuk.

117. Шандыба СІ. Особливості проведення регенеративно-реконструктивних втручань при генералізованому пародонтиті у хворих на цукровий діабет 2 типу [дисертація в Інтернеті], Днепропетровск: Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»; 2017. 142с.

118. Шнайдер СА, Скиба ВЯ, Скиба ОВ, Бабеня ОГ, Варжапетян СД. Стан тканин порожнини рота в пацієнтів на цукровий діабет 2 типу. Медичні перспективи. 2020;25(3):153-60.

119. Шевченко АФ. Основи медичної і біологічної фізики. Київ: Медицина; 2008. 655с.

120. Яковенко НП, Самойленко ВБ. Фізіотерапія. Підручник. Київ: ВСВ «Медицина»; 2011. 256 с.

121. Association between perceived oral and general health. Reissmann DR., John MT, Schierz O et al. J Dent. 2013;41(7);581-89.

122. Acar AH, Yolcu Ü, Gül M, Keleş A, Erdem NF, Altundag Kahraman S. Micro-computed tomography and histomorphometric analysis of the effects of platelet-rich fibrin on bone regeneration in the rabbit calvarium. Arch Oral Biol. 2015;60(4):606-14. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2014.09.017.

123. Akazawa H. Periodontitis and Diabetes Mellitus: Be true to your teeth. International Heart Journal. 2018; 59(4):680-82.

124. Amler Melvin H. Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. The journal of the american dental association. 1960 july;61:38-52.

125. Arakeri G, Rai KK, Shivakumar HR, Jayade B. A randomized clinical trial to compare the efficacy of submucosal Aprotinin injection and

intravenous Dexamethasone in reducing pain and swelling after third molar surgery: A prospective study. *J of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2013;12(1):71–5. doi:10.1007/s12663-012-0364-8.

126. Avetikov DS, Bukhanchenko OP, Skikevich MG, Aipert VV, Boyko, IV. Features of ultrasound diagnostics of postoperative hypertrophic and keloid scars. *New Armenian Medical Journal* [this link is disabled](#). 2018;12(4):43-8.

127. Azarova A, Zhytkevych O. Mathematical methods of identification of Ukrainian enterprises competitiveness level by fuzzy logic using. *Economic Annals-XXI*. 2013;9-10(2): 59-62.

128. Aspriello SD, Zizzi A, Lucarini G. Vascular endothelial growth factor and microvessel density in periodontitis patients with and without diabetes. *J of Periodontology*. 2009;80(11):1783-89.

129. Barylo Olexandr S, Kanishyna Tetiana M, Shkilniak Liudmila I. The effects of diabetes mellitus on patients' oral health. *Wiadomości Lekarskie*. 2018;LXXI(5):1026-32.

130. Baslarli O, Tumer C, Ugur O, Vatankulu B. Evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(1):111-6.

131. Beitzel K, McCarthy MB, Cote MP, Russell RP, Apostolakos J, Ramos DM, Kumbar SG, Imhoff AB, Arciero RA, Mazzocca AD. Properties of biologic scaffolds and their response to mesenchymal stem cells. *Arthroscopy*. 2014;30(3):289-98. DOI: 10.1016/j.arthro.2013.11.020.

132. Bosshardt DD, Bornstein MM, Carrel JP, Buser D, Bernard J.P. Maxillary sinus grafting with a synthetic, nanocrystalline hydroxyapatite-silica gel in humans: histologic and histomorphometric results. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2014;34(2):259-67. DOI: 10.11607/prd.1419.

133. Chen Y, Niu Z, Xue Y, Yuan F, Fu Y, Bai N. Improvement in the repair of defects in maxillofacial soft tissue in irradiated minipigs by a mixture of adipose-derived stem cells and platelet-rich fibrin. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52(8):740-45. DOI: 10.1016/j.bjoms.2014.06.006.

134. Chin JA, Sumpio BE. Diabetes mellitus and peripheral vascular disease: diagnosis and management. *Clinics in podiatric medicine and surgery*. 2014;31(1):17-22.
135. Creager M, Lüscher TF. Diabetes and Vascular Disease Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy. *Circulation*. 2003;108:41-5.
136. Cullingham P, Saksena A, Pemberton MN. Patient safety: reducing the risk of wrong tooth extraction. *Br Dent J*. 2017;222(10):69-73.
137. Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, Witt-Enderby PA, Clafshenkel WP, Cairone JV, Rutkowski JL. Platelet-rich preparations to improve healing. Part II: platelet activation and enrichment, leukocyte inclusion, and other selection criteria. *J Oral Implantol*. 2014;0(4):511-21. DOI: 10.1563/AAID-JOI-D-12-00106.
138. Dhara Jayesh Pandya, Balaji Manohar, Lalit Kumar Mathur, Rajesh Shankarapillai. Comparative evaluation of two subgingival irrigating solutions in the management of periodontal disease: A clinicomicrobial study. *J Indian Soc Periodontol*. 2016;20(6):597–602. DOI: 10.4103/jisp.jisp\_328\_16.
139. Eizaburo Kobayashi, Laura Flückiger, Masako Fujioka-Kobayashi, Kosaku Sawada, Anton Sculean, Benoit Schaller, Richard J. Miron. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Invest*. 2017. DOI 10.1007/s00784-016-1719-1
140. Elgendy EA, Abo Shady TE. Clinical and radiographic evaluation of nanocrystalline hydroxyapatite with or without platelet-rich fibrin membrane in the treatment of periodontal intrabony defects. *J Indian Soc Periodontol*. 2015;19(1):61-5. DOI: 10.4103/0972-124X.148639.
141. Elham A. Masoudi, João Ribas, Gaurav Kaushik, Jeroen Leijten, Ali Khademhosseini. Platelet-rich blood derivatives for stem cellbased tissue engineering and regeneration. *Curr Stem Cell Rep*. 2016. DOI 10.1007/s40778-016-0034-8.
142. Elton Carlos Pichotano, Rafael Scaf de Molon, Luiz Guilherme



Freitas de Paula, Ricardo Violante de Souza, Elcio Marcantonio Jr, Daniela Leal Zandim-Barcelos. Early placement of dental implants in maxillary sinus grafted with leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) and deproteinized bovine bone mineral. *Journal of Oral Implantology*. 2018 February. DOI: 10.1563/aaid-joi-D-17-00220.

143. Eshghpour M, Dastmalchi P, Nekooei AH, Nejat A. Effect of platelet-rich fibrin on frequency of alveolar osteitis following mandibular third molar surgery: a double-blinded randomized clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(8):1463-67. DOI: 10.1016/j.joms.2014.03.029.

144. Fleicher G. Hygienic education and dental education senior. *Znanstvena misel journal*. 2017;5:79-84.

145. Gyurkovics M, Nagy I, Bodor C. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Has a Regulatory Role in Gingival Venules in Experimental Diabetes. *J of Periodontology*. 2016;87(3):27-34.

146. Goss A, Sambrook P. Diabetes, Wound Healing And Complications: Authors' Reply. *Australian Dental Journal*. 2013;58(4):48-62.

147. International Diabetes Federation. Oral Health for People with Diabetes. URL: <https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/83:oral-health-for-people-with-diabetes.html>.

148. Fadini GP, Albiero M, Bonora BM, Avogaro A. Angiogenic abnormalities in diabetes mellitus: mechanistic and clinical aspects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;1:25-9.

149. Ferguson MW, Herrick SE, Spencer MJ, et al. The histology of diabetic foot ulcers. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 1996;13(1):20-32.

150. Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc Pharmacol*. 2015;70(1):5.47.1-5.47.20.

151. Horii K, Kanayama T, Miyamoto H, Kohgo T, Tsuchimochi T, Shigetomi T, Yokoi M. Platelet-rich fibrin has a healing effect on chemotherapy-induced mucositis in hamsters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral*

Radiol. 2014;117(4):445-53. DOI: 10.1016/j.oooo.2013.12.004.

152. Jadhav GR, Shah D, Raghvendra SS. Autologous Platelet Rich Fibrin aided Revascularization of an immature, non-vital permanent tooth with apical periodontitis: A case report. *J Nat Sci Biol Med.* 2015;6(1):224-5. DOI:10.4103/0976-9668.149187.

153. Jeong SM, Lee CU, Son JS, Oh JH, Fang Y, Choi BH. Simultaneous sinus lift and implantation using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42(6):990-94. DOI: 10.1016/j.jcms.2014.01.021.

154. Ji B, Sheng L, Chen G, Guo S, Xie L, Yang B, Guo W, Tian W. The combination use of platelet-rich fibrin and treated dentin matrix for tooth root regeneration by cell homing. *Tissue Eng Part A.* 2015;21(1-2):26-34. DOI:10.1089/ten.tea.2014.0043.

155. Johns DA, Shivashankar VY, Shobha K, Johns M. An innovative approach in the management of palatogingival groove using Biodentine™ and platelet-rich fibrin membrane. *J Conserv Dent.* 2014;17(1):75-9. DOI:10.4103/0972-0707.124156.

156. Jorge A. Cano-Durán, Juan-Francisco Peña-Cardelles, Daniel Ortega-Concepción, Víctor M. ParedesRodríguez, Mariano García-Riart, Juan López-Quiles. The role of Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *J Clin Exp Dent.* 2017;9(8):1051-59. <http://dx.doi.org/10.4317/jced.54154>.

157. Kanae Niimi, Michiko Yoshizawa, Takahiro Koyama, Akinori Funayama, Toshihiko Mikami, Tadaharu Kobayashi. An experimental study on the effects of platelet rich plasma on the wound healing of tooth extraction-related bone defects. *Open Journal of Stomatology.* 2017;7:327-335. Доступно на <https://doi.org/10.4236/ojst.2017.78027>.

158. Kanishyna Tetiana M, Shkilniak Liudmila I. Prevention of Post-Surgical Complications Following Odontectomy in Patients with Underlying Diabetes Mellitus. *Acta Balneologica.* 2021;LXIII(3(164)):170-3.

159. Kawase T, Kamiya M, Kobayashi M, Tanaka T, Okuda K, Wolff LF,

Yoshie H. The heat-compression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2015;103(4):825-31. DOI: 10.1002/jbm.b.33262.

160. Kazemi D, Fakhrjou A, Dizaji VM, Alishahi MK. Effect of autologous platelet rich fibrin on the healing of experimental articular cartilage defects of the knee in an animal model. *Biomed Res Int*. 2014:486436. DOI:10.1155/2014/486436.

161. Kim TH, Kim SH, Sándor GK, Kim YD. Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. *Arch Oral Biol*. 2014;59(5):550-8. DOI:10.1016/j.archoralbio.2014.02.004.

162. Kholin Vladimir V, Chepurna Oksana M, Pavlov Sergii V. et al. Methods and fiber optics spectrometry system for control of photosensitizer in tissue during photodynamic therapy, Proc. SPIE 10031, Photonics Applications in Astronomy, Communications, Industry, and High-Energy Physics Experiments 2016, 1003138 (September 28, 2016); doi:10.1117/12.2249259.

163. Krajnov SV, Popova AN. On the importance of educative activities working with young people in dentistry. *Colloquium-journal*. 2017;9:27-9.

164. Kulkarni MR, Thomas BS, Varghese JM, Bhat GS. Platelet-rich fibrin as an adjunct to palatal wound healing after harvesting a free gingival graft: A case series. *Indian Soc Periodontol*. 2014;18(3):399-402. DOI: 10.4103/0972-124X.134591.

165. Kushta A, Shuvalov S, Shamray V, Misurko O. Development And Justification Of Alimentary Dystrophy Experimental Model In Rats. *Georgian medical news* Issue. 2021 July;316-317(1):169-173.

166. Lamster I B, Lalla E, Borgnakke WS. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *J. Am. Dent. Assoc*. 2008;139(5):19-24.

167. Long J, Cai Q, Steinwandel M. Association of oral microbiome with type 2 diabetes risk. *Journal of Periodontal Research*. 2017;52 (3):636-43.

168. Lyakhova NA, Kasinets SS. The preexposure prophylaxis of

stomatological diseases among the population of ukraine in the practice of the family doctor and the pediatrician .*Wiadomosci Lekarskie*. 2017;LXX(3I):470-73.

169. Marco Montanari, Michele Callea, Izzet Yavuz, Michele Maglione. A new biological approach to guided bone and tissue regeneration. *BMJ Case Rep*. 2013. doi:10.1136/bcr-2012-008240.

170. Mathur A, Bains VK, Gupta V, Jhingran R, Singh GP. Evaluation of intrabony defects treated with platelet-rich fibrin or autogenous bone graft: A comparative analysis. *Eur J Dent*. 2015;9(1):100-108. DOI: 10.4103/1305-7456.149653.

171. Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, Viñas M, López-López J. Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22 (5):586-94.

172. Medici M, Miotti A, Strumia R. Gingival microangiopathy in insulin-dependent diabetics. *Minerva Stomatologica*. 1982;31(2):215-219.

173. Muntyan OV, Muntyan VL, Shinkaruk-Dykovytska MM, Beliayev EV, Goray MA. Comparative Clinical Efficiency Assessment of Various Local Anesthesia Methods in Curing Dental Caries and Pulpitis. *Світ медицини та біології*. 2019;1(67):73-8. <https://womab.com.ua/en/>.

174. Nagaveni NB, Kumari KN, Poornima P, Reddy V. Management of an endo-perio lesion in an immature tooth using autologous platelet-rich fibrin: a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2015;33(1):69-73. DOI: 10.4103/0970-4388.149013.

175. Nataliia G Gadzhula 1, Mariia M Shinkaruk-Dykovytska 1, Olena L Cherepakha 1, Maryna A Goray 1, Irina M Horlenko. Efficiency of using the diode laser in the treatment of periodontal inflammatory diseases. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020;73(5):841-45. <https://wiadlek.pl/05-2020/>.

176. Oliveira MR, deC Silva A, Ferreira S, Avelino CC, Garcia IRJr, Mariano RC. Influence of the association between platelet-rich fibrin and bovine bone on bone regeneration. A histomorphometric study in the calvaria of rats. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(5):649-55. DOI: 10.1016/j.ijom.2014.12.005.

177. Oral Health Surveys Basic Methods 5th Edition. World Health Organization, Geneva, 2013:60-8.

178. Oral wound healing: cell biology and clinical management / edited by Hannu Larjava. 2012 John Wiley & Sons, Inc. P.207-241.

179. Panda S, Doraiswamy J, Malaiappan S, Varghese SS, Del Fabbro M. Additive effect of autologous platelet concentrates in treatment of intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. J Investig Clin Dent. 2014 Jul. p 22. DOI:10.1111/jicd.12117.

180. Pavlov S, Wójcik W. Information Technology in Medical Diagnostics II. 2019. London: Taylor & Francis Group, CRC Press, Balkema book. p. 137-59.

181. Pavlov Sergii V, Kozhukhar Aleksandr T, et al. Electro-optical system for the automated selection of dental implants according to their colour matching. Przegląd Elektrotechniczny, ISSN 0033-2097; R93; NR3/2017:121-4. doi:10.15199/48.2017.03.28.

182. Pathak H, Mohanty S, Urs A.B, Dabas J. Treatment of oral mucosal lesions by scalpel excision and plateletrich fibrin membrane grafting: A review of 26 sites. J Oral Maxillofac Surg. 2015;Pii:S0278-2391(15)00333-X. DOI:10.1016/j.joms.2015.03.041.

183. Popova AN, Krajnov SV. Application of thrombocytic autoplasm in gerontostomatology. Colloquium-journal. 2017;9:29-32.

184. Polishchuk SS, Skyba VY, Davydenko IS, Shuvalov SM, & Gavrilyuk AO. Histological Changes Of Bone Tissue In The Perforation Defect Site Of The Rat Mandible When Using Hepatoprotector In Odstructive Hepatitis. World of Medicine and Biology. 2020;16(72):193-8.

185. SS. Polischuk, IS Davydenko, SM Shuvalov. Effect of the Forkal on histological changes of the rat's mandible bone tissue in the area of the traumatic defect at the pathology of the hepatobiliary system. Вісник морфології. 2018;24(1):47-55.Доступно на [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vismorf\\_2018\\_24\\_1\\_10](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vismorf_2018_24_1_10).

186. Power DJ, Sambrook PJ, Goss AN. The healing of dental extraction sockets in insulin- dependent diabetic patients: a prospective controlled

observational study. Australian Dental Association. 2019;64(1):111-6.

187. Pozur TP, Shinkaruk-Dykovytska MM, Gavryluk AO et al. Computer-Tomographic Mesiodistal Dimensions of Teeth in Boys and Girls with Physiological Bite Depending on Face Types. Світ медицини та біології. 2018;2(64):71-5. Доступно на <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2018-2-64-71-75>.

188. Rai S, Pradhan R. Tooth in the line of fracture: its prognosis and its effects on healing. Indian J Dent Res. 2011;22 (3):125-56.

189. Rahimi-Nedjat RK, Sagheb K, Pabst A, Foersch M, Jacobs C, Vollandt L, Al-Nawas B, Walter C. Diabetes and hyperglycemia as risk factors for postoperative outcome in maxillofacial surgery. J of Surgical Research. 2017;217:170-6.

190. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2013;10 (6):472-82.

191. Schallhorn RA. Understanding the Inter-relationship between Periodontitis and Diabetes: Current Evidence and Clinical Implications. Compend. Contin. Educ. Dent. 2016;37(6):368-70.

192. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. Journal of Diabetes. 2017;9(5):34-44.

193. Szkudelski T. Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. Exp Biol Med (Maywood). 2012;237(5):481-90.

194. Sun CK, Zhen YY, Leu S, Tsai TH, Chang LT, Sheu JJ, Chen YL, Chua S, Chai HT, Lu HI, Chang HW, Lee FY, Yip HK. Direct implantation versus platelet-rich fibrin-embedded adipose-derived mesenchymal stem cells in treating rat acute myocardial infarction. Int J Cardiol. 2014;173(3):410-23. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.03.015.

195. Sun XL, Zhou YM, Zhao JH, Zheng L, Yang TT. The effect of platelet-rich fibrin on biologic characteristics of osteoblasts. Shanghai Kou Qiang Yi Xue. 2015;24(1):61-4.

196. Sun J Du, J, Feng W, Lu B, Liu H, Guo J, Li M. Histological evidence that metformin reverses the adverse effects of diabetes on orthodontic tooth movement in rats. *Journal of molecular histology*. 2017;48 (2):80-89.
197. Tousoulis D, Kampoli AM, Stefanadis C. Diabetes mellitus and vascular endothelial dysfunction: current perspectives. *Current Vascular Pharmacology*. 2012;10(1):19-32.
198. Vernillo AT. Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. *Journal of the American Dental Association*. 2003;134:24-33.
199. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinology and Metabolism Clinics in North America*. 2013;42(4):747-87.
200. Waldemar Wójcik, Andrzej Smolarz. *Information Technology in Medical Diagnostics*. London: July 11 2017 by Taylor & Francis Group CRC Press Reference. 210 p.
201. Widmer RJ, Allison TG, Lennon R et al. Digital health intervention during cardiac rehabilitation: A randomized controlled trial. *Am Heart J*. 2017;188:65-72. doi: 10.1016/j.ahj.2017.02.016.
202. World Health Organization. Diabetes facts. URL:<https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/diabetes>.
203. World Health Organization. Global report on diabetes. URL:<https://www.who.int/diabetes/global-report/en/>.
204. Xiaoyu Li, Jinfeng Yao, Jing Wu, Xinya Du, Wei Jing, Lei Liu. Roles of PRF and IGF-1 in promoting alveolar osteoblast growth and proliferation and molecular mechanism. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(7):3294-3301.
205. Yamamoto M, Sugimoto T. Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength. *Current Osteoporosis Reports*. 2016;14(6):120-7.
206. Yingdi Zhang, Zheng Ruan, Minhua Shen, Luanjun Tan, Weiqin Huang, Lei Wang, Yuanliang Huang. Clinical effect of platelet-rich fibrin on the preservation of the alveolar ridge following tooth extraction. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;15: 2277-86. DOI: 10.3892/etm.2018.5696.
207. Yuanzheng C, Yan G, Ting L, Yanjie F, Peng W, Nan B.

Enhancement of the repair of dog alveolar cleft by an autologous iliac bone, bone marrow-derived mesenchymal stem cell, and platelet-rich fibrin mixture. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(5):1405-1412. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001166.

208. Yun He, Junliang Chen, Yue Huang, Qin Pan, Minhai Nie. Local application of platelet-rich fibrin during lower third molar extraction improves treatment outcomes. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75:2497-2506. Доступно на <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2017.05.034>.

209. Yusupaliyeva KB. Improvement of radiodiagnosis of changes structures of the bone tissue of tooth-maxillary system. *Znanstvena misel journal.* 2017;5:84-6.

210. Канішина ТМ, Таран ІВ, винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, заявник та патентовласник. Спосіб видалення зуба на верхній щелепі у лабораторних щурів [Інтернет]. Патент на корисну модель № 126612, Україна, МПК А61С, G09В. №U201801099; заяв. 05.02.2018; [цитовано 25.06.2018, Бюл. №12]. Доступно на <https://ukrpatent.org/articles/opisi-patentiv>.

211. Канішина ТМ, винахідник; Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, заявник та патентовласник. Спосіб виготовлення фібрину, збагаченого тромбоцитами, з венозної крові лабораторних щурів [Інтернет]. Патент на корисну модель № 127564, Україна, МПК G01N,C12N, C12Q. № U 201803373; заяв. 05.03.2018; [цитовано 10.08.2018, Бюл. № 15]. Доступно на <https://ukrpatent.org/articles/opisi-patentiv>.

212. Канішина ТМ, Білошицька АВ, винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, заявник та патентовласник. Спосіб забору крові з латеральної хвостової вени у лабораторних щурів [Інтернет]. Патент на корисну модель № 120056, Україна, МПК G01N. №U201703057; заяв.31.03.2017; [цитовано 25.10.2017, Бюл. № 20]. Доступно на <https://ukrpatent.org/articles/opisi-patentiv>.

213. Канішина ТМ. Характеристика експериментальної моделі



цукрового діабету у щурів. В: Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку». Вінниця; 2017, 488.

214. Канишина ТМ. Отримання фібрину, збагаченого тромбоцитами з крові щурів в експерименті. В: Матеріали 1 наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю пам'яті професора, лауреата державної премії України І.І.Мітюка. Вінниця; 2017, 22-3.

215. Канишина ТМ. Про можливість використання експериментальної моделі цукрового діабету 2-го типу в стоматології. В: Матеріали 78 загальноуніверситетської наукової конференції студентів та молодих вчених. Львів; 2017, 16-8.

216. Канишина ТМ. Значення вивчення структурних змін слинних залоз та порушення ліпідного обміну при експериментальному цукровому діабеті в практичній діяльності хірурга стоматолога. В: Тези доповідей 86-ої науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині». Івано-Франківськ; 2017, 109-10.

217. Паляница ВА, Канишина ТН. Изучение эффективности дексаметазоновой модели сахарного диабета. В: Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Борец Валентины Максимовны. Гродно; 2017, 426-27.

218. Barylo OS., Kanishyna TM., Biloshytska AV. Special aspects of healing wounds after tooth extraction in patients with diabetes mellitus. В: Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету. Суми; 2017, 77-80.

## Додаток А

### Список публікацій здобувача.

#### **Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Канішина ТМ, Шкільняк ЛІ. Дослідження ефективності комбінованого впливу опромінення червоного діапазону спектру та клітинних технологій на загоювання постекстракційної рани у пацієнтів з цукровим діабетом. Вісник стоматології. 2021;2:21-5.
2. Канішина ТМ, Шкільняк ЛІ. Отримання ранозагоювального ефекту при застосуванні фотонної терапії в експерименті. Український стоматологічний альманах. 2021;3:44-8.
3. Kanishyna TM, Shkilniak LI. Prevention of Post-Surgical Complications Following Odontectomy in Patients with Underlying Diabetes Mellitus. Acta Balneologica. 2021;LXIII(3(164)):170-3.
4. Barylo OS, Kanishyna TM, Shkilniak LI. The effects of diabetes mellitus on patients' oral health. Wiadomości Lekarskie. 2018; LXXI(5):1026-32.
5. Барило ОС, Канішина ТМ. Особливості загоювання рани після видалення зуба у хворих на цукровий діабет. Сучасна стоматологія. 2018;1:75-7.
6. Барило ОС, Канішина ТМ, Білошицька АВ. Дослідження впливу фібрину збагаченого тромбоцитами (Platelet Rich Fibrin, PRF ) на регенерацію тканин парадонту в експерименті. Український стоматологічний альманах. 2017;2:5-8.
7. Барило ОС, Канішина ТМ, Закалата ТР. Особливості регенерації тканин у лунці видаленого зуба у хворих на цукровий діабет. Сучасна стоматологія. 2018;5:55-7.

#### **Наукові праці, в яких опубліковані додаткові наукові результати дисертації:**

8. Канішина ТМ, Таран ІВ, винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, заявник та патентовласник. Спосіб видалення зуба на верхній щелепі у лабораторних щурів [Інтернет]. Патент на

корисну модель № 126612, Україна, МПК А61С, G09В. №U201801099; заяв. 05.02.2018; [цитовано 25.06.2018, Бюл. №12]. Доступно на <https://ukrpatent.org/articles/opisi-patentiv>.

9. Канішина ТМ, винахідник; Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, заявник та патентовласник. Спосіб виготовлення фібрину, збагаченого тромбоцитами, з венозної крові лабораторних щурів [Інтернет]. Патент на корисну модель № 127564, Україна, МПК G01N,C12N, C12Q. № U 201803373; заяв. 05.03.2018; [цитовано 10.08.2018, Бюл. № 15]. Доступно на <https://ukrpatent.org/articles/opisi-patentiv>.

10. Канішина ТМ, Білошицька АВ, винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, заявник та патентовласник. Спосіб забору крові з латеральної хвостової вени у лабораторних щурів [Інтернет]. Патент на корисну модель № 120056, Україна, МПК G01N. №U201703057; заяв.31.03.2017; [цитовано 25.10.2017, Бюл. № 20]. Доступно на <https://ukrpatent.org/articles/opisi-patentiv>.

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.**

11. Канішина ТМ. Характеристика експериментальної моделі цукрового діабету у щурів. В: Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку». Вінниця; 2017, 488.

12. Канішина ТМ. Отримання фібрину, збагаченого тромбоцитами з крові щурів в експерименті. В: Матеріали 1 наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю пам'яті професора, лауреата державної премії України І.І.Мітюка. Вінниця; 2017, 22-3.

13. Канішина ТМ. Про можливість використання експериментальної моделі цукрового діабету 2-го типу в стоматології. В: Матеріали 78 загальноуніверситетської наукової конференції студентів та молодих вчених. Львів; 2017, 16-8.

14. Канішина ТМ. Значення вивчення структурних змін слинних залоз та порушення ліпідного обміну при експериментальному цукровому діабеті в практичній діяльності хірурга стоматолога. В: Тези доповідей 86-ої науково-

практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині». Івано-Франківськ; 2017, 109-10.

15. Паляница ВА, Канишина ТН. Изучение эффективности дексаметазоновой модели сахарного диабета. В: Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Борец Валентины Максимовны. Гродно; 2017, 426-27.

16. Barylo OS., Kanishyna TM., Biloshytska AV. Special aspects of healing wounds after tooth extraction in patients with diabetes mellitus. В: Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету. Суми; 2017, 77-80.

#### **Апробація результатів дисертації:**

1. XIV Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку» (26-28 квітня 2017р.), Вінниця, Україна – публікація.

2. 1 наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю пам'яті професора, лауреата державної премії України І.І.Мітюка (20 березня 2017р.), Вінниця, Україна - публікація.

3. 78 загальноуніверситетська наукова конференція студентів та молодих вчених (26-28 квітня 2017р.), Львів, Україна – публікація.

4. 86-а науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині» (23-24 березня 2017р.), Івано-Франківськ, Україна – усна доповідь, публікація.


5. Конференція студентів та молодих вчених присвячена 90-річчю професора Борец Валентини Максимівни (20-21 квітня 2017р.), Гродно - постерна доповідь, публікація.

6. Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету (17-19 жовтня 2017р.), Суми, Україна - публікація.

7. Міжнародна науково-практична конференція «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини» (4-5 жовтня 2018р.), Полтава, Україна - постерна доповідь.

8. Всеукраїнська науково-практична заочна конференція з міжнародною участю «Медична реабілітація в Україні: сучасний стан та напрямки розвитку, проблеми та перспективи», присвячена 100-річчю Полтавського державного медичного університету (8 вересня 2021р.), Полтава, Україна – публікація.

## Додаток Б1



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Медичний директор  
 ВОКЛ ім. М.І.Пирогова  
 Станко В.В.  
 1. 04 2018

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

У практичну роботу відділення хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова матеріалів публікації: « Особливості загоювання рани після видалення зуба у хворих на цукровий діабет» // Сучасна стоматологія. - Київ, 2018. - № 1. - с. 75-77 (автори О. С. Барило, Т. М. Канишина); «Дослідження впливу фібрину збагаченого тромбоцитами (PlateletRichFibrin, PRF ) на регенерацію тканин парадонту в експерименті» // Український стоматологічний альманах.-Полтава, 2017. - №2. - с. 5-8 ( автори О. С. Барило, Т. М. Канишина, А.В. Білошицька ).

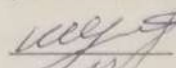
Ми, які підписалися нижче, комісія в складі:

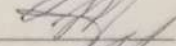
Голови комісії - завідувач відділення хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ВОКЛ ім. М.І.Пирогова Яременко М.М.


Членів комісії –1) лікаря відділення хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ВОКЛ ім. М.І.Пирогова Кравчук П. О.

2) лікаря відділення хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ВОКЛ ім. М.І.Пирогова Іванової М.О.

посвідчуємо , що матеріали публікацій : « Особливості загоювання рани після видалення зуба у хворих на цукровий діабет» // Сучасна стоматологія. – Київ, 2018. - № 1. - с. 75-77 (автори О. С. Барило, Т. М. Канишина); «Дослідження впливу фібрину збагаченого тромбоцитами (PlateletRichFibrin, PRF ) на регенерацію тканин парадонту в експерименті» // Український стоматологічний альманах.-Полтава, 2017. - №2. - с. 5-8 ( автори О. С. Барило, Т. М. Канишина, А.В. Білошицька ) впроваджуються в практичну роботу відділення при лікуванні хворих на цукровий діабет для покращення загоювання постекстракційних ран.

Завідувач відділення:  Яременко М.М.

Експерти :  Кравчук П. О.

 Іванова М.О

## Додаток Б2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор з науково-медичної  
роботи професор  
Полясний В.О.

«3» листопада  
2020р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у практичну роботу матеріалів публікації : « Особливості загоювання рани після видалення зуба у хворих на цукровий діабет» // Сучасна стоматологія. – Київ, 2018. - № 1. - с. 75-77 (автори О. С. Барило, Т. М. Канішина); «Дослідження впливу фібрину збагаченого тромбоцитами (Platelet Rich Fibrin, PRF ) на регенерацію тканин парадонту в експерименті» // Український стоматологічний альманах -Полтава, 2017. - №2. - с. 5-8 ( автори О. С. Барило, Т. М. Канішина, А.В. Білошицька ).

Ми, які підписалися нижче, комісія в складі:

Голови комісії – професора Чулака Л.Д.

Членів комісії – 1) Заградської О.Л.

2) Шутурмінського В.Г.

посвідчуємо , що матеріали публікацій : « Особливості загоювання рани після видалення зуба у хворих на цукровий діабет» // Сучасна стоматологія. – Київ, 2018. - № 1. - с. 75-77 (автори О. С. Барило, Т. М. Канішина); «Дослідження впливу фібрину збагаченого тромбоцитами (Platelet Rich Fibrin, PRF ) на регенерацію тканин парадонту в експерименті» // Український стоматологічний альманах.-Полтава, 2017. - №2. - с. 5-8 ( автори О. С. Барило, Т. М. Канішина, А.В. Білошицька ) впроваджуються в практичну роботу відділення при лікуванні хворих на цукровий діабет для покращення загоювання постекстракційних ран.

Головний лікар Університетської

стоматологічної клініки:

Чулак Л.Д.

Експерти :

Заградська О.Л.

Шутурмінський В.Г.



## Додаток Б3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Ректор Міжнародного гуманітарного  
університету  
Тромовенко К.В.  
03 \_\_\_\_\_ 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва роботи : « Особливості загоювання рани після видалення зуба у хворих на цукровий діабет»
2. Автор: Канішина Тетяна Миколаївна, аспірант кафедри хірургічної стоматології та щелепно- лицевої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова
3. Пропозиція для впровадження: транспортування в складі PRF до зони пошкодження тромбоцитів (кров'яних тілець) та фібрину на різних стадіях дозрівання сприяє швидшій регенерації постекстракційної лунки у хворих на цукровий діабет. Це можна пояснити тим, що тромбоцитарні фактори росту стимулюють ангіогенез, а фібрин стимулює проліферацію фібробластів.
4. Актуальність впровадження: потреба в санації порожнини роту у хворих на цукровий діабет сягає 90%, а часті ускладнення карієсу , агресивний перебіг генералізованого парадонтиту призводять до того , що значна частина даних хворих потребують такої операції, як видалення зуба. При цукровому діабеті знижується регенераційна здатність окремих клітин, тканин та органів , тому є актуальним пошук місцевих факторів для прискорення загоювання постекстракційних ран.
5. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, вул. Пирогова,56,21018, Україна.
6. Джерела інформації: О. С. Барило, Т. М. Канішина. Особливості загоювання рани після видалення зуба у хворих на цукровий діабет /О. С. Барило, Т. М. Канішина// Сучасна стоматологія. – 2018. - № 1. - с. 75-77.



7. Ким і коли впроваджено: кафедра загальної стоматології ОМІ МГУ. Початок впровадження травень 2019 року.

8. Форма впровадження: результати дослідження впроваджено в навчальний процес.

9. Затверджено: на засіданні кафедри загальної стоматології ОМІ МГУ. Протокол засідання кафедри № 3 від 12 березня 2020 р.

Завідуючий кафедрою загальної  
стоматології ОМІ МГУ  
д. мед.наук, професор

Чулак П. П.

## Додаток Б4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Міського комунального

підприємства "Медичний

стоматологічний центр"



Філевич А. М.

11 2021р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ.

Результатів отриманих в науковій роботі в практичну медицину.

**Назва роботи:** вдосконалення профілактики ускладнень після видалення зубів у пацієнтів на тлі цукрового діабету.

1. **Автори:** Канішина Тетяна Миколаївна, аспірант кафедри хірургічної стоматології та щелепно - лицевої хірургії, Шкільняк Людмила Іванівна, доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно- лицевої хірургії ВНМУ ім.М.І.Пирогова.
2. **Пропозиція для впровадження:** застосування фібрину, збагаченого тромбоцитами, та фізіотерапевтичної дії монохромного червоного випромінювання для профілактики ускладнень, які розвиваються після видалення зубів у пацієнтів, що хворіють цукровим діабетом.
3. **Актуальність впровадження:** при цукровому діабеті спостерігається сповільнення загоювання лунок зубів після видалення. Комбіноване використання PRF-згустку та фотонного випромінювання сприяє швидшому загоюванню постекстракційної рани, полегшує перебіг післяопераційного періоду.
4. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, вул. Пирогова,56,21018, Україна.
5. **Джерела інформації:** Т.М.Канішина, Л.І Шкільняк «Дослідження ефективності комбінованого впливу опромінення червоного діапазону спектру та клітинних технологій на загоювання постекстракційної рани у пацієнтів з цукровим діабетом»/ Вісник стоматології. -2021.- №.2 - с 21-25 .

Tetiana M. Kanishyna, Liudmila I. Shkilniak Prevention of Post-Surgical Complications Following Odontectomy in Patients with Underlying Diabetes Mellitus. /Acta Balneologica, T. LXIII, № 3(164) – 2021 - p.170-173.

6. **Установа, що проводить впровадження:** Вінницьке міське комунальне підприємство "Медичний стоматологічний центр",
7. **Термін впровадження:** листопад 2021р. – лютий 2022 р.
8. **Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено в практичну роботу лікарів стоматологів хірургів.
9. **Ефективність впровадження:** використання комбінованої дії фібрину, збагаченого тромбоцитами та фотонної терапії забезпечує профілактику ускладнень після видалення зубів у пацієнтів, що хворіють цукровим діабетом, сприяють швидшому загоюванню лунки зуба.
10. **Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає
11. **Відповідальний за впровадження:**

Завідуюча лікувально-хірургічним відділенням

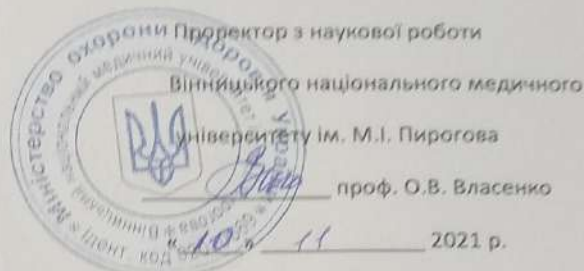
лікар вищої категорії



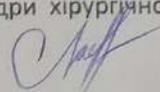
Шостак В.І.

## Додаток Б5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва роботи** : «Дослідження ефективності комбінованого впливу опромінення червоного діапазону спектру та клітинних технологій на загоювання постекстракційної рани у пацієнтів з цукровим діабетом.».
  2. **Автор**: Канішина Тетяна Миколаївна, аспірант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова.
  3. **Пропозиція для впровадження**: вперше використовується оптико-електронна мультиспектральна система Multispektr-001 для стимуляції процесів регенерації постекстракційної рани у пацієнтів на тлі цукрового діабету, як неінвазивний та простий у використанні метод.
  4. **Актуальність впровадження**: при цукровому діабеті знижується здатність окремих клітин, тканин та органів до регенерації, тому іде пошук місцевих неінвазивних способів для прискорення загоювання постекстракційних ран, які можливо використовувати людям з цукровим діабетом. Виявлена здатність світла видимого діапазону спектра посилювати мікроциркуляцію крові та лімфи, підвищувати еластичність стінок кровоносних судин, що позитивно впливає на процеси загоювання.
  5. **Установа-розробник**: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
  6. **Джерела інформації**: Т. М. Канішина, Л.І.Шкільняк Дослідження ефективності комбіновано впливу опромінення червоного діапазону спектру та клітинних технологій на загоювання постекстракційної рани у пацієнтів з цукровим діабетом / Т.М Канішина, Л.І. Шкільняк/ Вісник стоматології -№115 (2), с 21-25.
  7. **Ким і коли впроваджено**: кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Початок впровадження: жовтень 2021 року. . Протокол засідання кафедри № від 6 листопада 2021 р.
  8. **Форма впровадження** : результати дослідження впроваджено в навчальний процес .
  9. **Соціально-економічний ефект**: покращення підготовки молодих спеціалістів
- Відповідальний за впровадження**: доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. к.мед. н.  Л.І.Шкільняк

## Додаток Б6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНД «МКЛ ШМД» м. Вінниця

Проф. Фомін О.О.



№ 04/10 2021

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів отриманих в науковій роботі в практичну медицину.

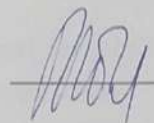
**Назва роботи:** вдосконалення профілактики післяопераційних ускладнень після видалення зубів у пацієнтів на тлі цукрового діабету.

1. **Автори:** Канішина Тетяна Миколаївна, аспірант кафедри хірургічної стоматології та щелепно - лицевої хірургії, Шкільняк Людмила Іванівна, доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно- лицевої хірургії ВНМУ ім. М. І. Пирогова
2. **Пропозиція для впровадження:** використання PRF-згустку в комбінації з фотонним вивірюванням для прискорення загоювання постекстракційних ран та зменшення кількості післяопераційних ускладнень у пацієнтів, що хворіють цукровим діабетом.
3. **Актуальність впровадження:** при цукровому діабеті знижується регенераційна здатність тканин організму. Тому спостерігається сповільнення загоювання лунок зубів після видалення у пацієнтів на тлі цукрового діабету. Комбіноване використання PRF-згустку та фотонного вивірювання сприяє швидшому загоюванню постекстракційної рани, полегшує перебіг післяопераційного періоду.
4. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.
5. **Джерела інформації:** Т.М.Канішина, Л.І Шкільняк «Дослідження ефективності комбінованого впливу опромінення червоного діапазону спектру та клітинних технологій на загоювання постекстракційної рани у пацієнтів з цукровим діабетом»// Вісник стоматології. -2021.- №.2 - с. 21-25 .
6. **Установа, що проводить впровадження:** отоларингологічне відділення з ліжками щелепно - лицевої хірургії МКЛ ШМД, м. Вінниця.
7. **Термін впровадження:** жовтень 2021р. – лютий 2022 р.



8. **Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено в роботу отоларингологічного відділення з ліжками щелепно - лицевої хірургії для профілактики ускладнень в постопераційному періоді після видалення зубів у пацієнтів на тлі цукрового діабету.
9. **Ефективність впровадження:** використання комбінованої дії фібрину, збагаченого тромбоцитами та фотонної терапії забезпечує профілактику ускладнень після видалення зубів у пацієнтів, що хворіють цукровим діабетом, сприяють швидшому загоюванню лунки зуба.
10. **Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає
11. **Відповідальний за впровадження:**

Завідувач отоларингологічного відділення  
з ліжками щелепно - лицевої хірургії  
МКЛ ШМД



Свиштунов Д. М.

## Додаток В

## Шкала загальної оцінки симптомів невропатії (NTSS - 9)

Пацієнт: \_\_\_\_\_

Симптом		Вираженість			Частота		
		Ви б оцінили вираженість, як			Ви б оцінили частоту, як		
За ті 24 години, що пройшли ви відчували	відсутній	слабо	помірно	сильно	рідко	часто	постійно
<b>Стріляючі болі</b>	0	1	2	3	0	0,33	0,66
<b>Печіння</b>	0	1	2	3	0	0,33	0,66
<b>Ниючі болі</b>	0	1	2	3	0	0,33	0,66
<b>Аллодинія (спотворені болі)</b>	0	1	2	3	0	0,33	0,66
<b>Статична гіпералгезія</b>	0	1	2	3	0	0,33	0,66
<b>Коління</b>	0	1	2	3	0	0,33	0,66
<b>Онїміння</b>	0	1	2	3	0	0,33	0,66
<b>Мерзлякуватість</b>	0	1	2	3	0	0,33	0,66
<b>Крампи (посмикування)</b>	0	1	2	3	0	0,33	0,66

Всього \_\_\_\_\_