

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

АДУБЕЦЬКА Аліна Юріївна

УДК 616-314-002.36-085:616.379-008.64

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ
(експериментально-клінічне дослідження)**

14.01.22 - стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Шнайдер Станіслав Аркадійович**,
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
НАМН України», м. Одеса, директор

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Шувалов Сергій Михайлович**,
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ
України, завідувач кафедри хірургічної стоматології
- доктор медичних наук, професор **Комський Марк Петрович**, ТОВ
«Дніпровський інститут традиційної і нетрадиційної медицини»,
професор кафедри стоматології

Захист відбудеться 8 квітня 2019 р. о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» за адресою: 65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11).

Автореферат розісланий 5 березня 2019 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

Г.О. Бабеня

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Діагностика та лікування одонтогенних флегмон та інших гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої області є однією з основних проблем хірургічної стоматології (Гулюк А.Г., 2006; Шувалов С.М. із співавт., 2009; Нагірний Я.П., 2014; Доржиев Т.Э. с соавт., 2015; Moghimi M. et al., 2013; Bali R.K. et al., 2015). За останні роки кількість хворих з даною патологією неухильно збільшується і складає більш як 50 % пацієнтів щелепно-лицевого стаціонару; залишається високою летальність – до 7 % випадків (Шарыпов М.В., 2014; Шишманян Д.Б., 2015). Зазнає змін перебіг захворювання, зростає питома вага пацієнтів з млявим перебігом, стертою клінічною картиною, що обумовлює складнощі в діагностиці ускладнень цих захворювань (Комський М.П., 2010; Доржиев Т.Э. с соавт., 2015). Разом з тим, збільшується і кількість випадків атипового, агресивного перебігу одонтогенних флегмон щелепно-лицевої ділянки, який супроводжується тяжкими ускладненнями з подальшим розвитком поліорганної недостатності (Шалабаева К.З. с соавт., 2012; Байриков И.М. с соавт., 2014).

Певного несприятливого значення в розвитку флегмон надають супутні захворювання, зокрема цукровий діабет (Доржиев Т.Э. с соавт., 2015; Sayampranathan A.A., 2016; Raff A.B., Kroshinsky D., 2016). Згідно даних концепції Державної цільової соціальної програми «Цукровий діабет на період до 2018 року», в Україні відбувається невинне зростання поширеності цукрового діабету, щорічно кількість хворих збільшується на 5-7 %. Зазначається відсутність мультидисциплінарного та системного підходу до раннього виявлення цукрового діабету на всіх рівнях надання медичної допомоги, що погіршує своєчасність діагностики та лікування хворих (МОЗ України, 2014).

В останні роки зростає кількість досліджень присвячених проблемі гнійної інфекції та цукрового діабету, але, незважаючи на це, ряд питань тактики лікування гострих і хронічних захворювань в осіб, які страждають на цукровий діабет, залишаються невирішеними (Герасимчук П.О. із співавт., 2013; Польовий В.П. із співавт., 2014; Campos G.M. et al., 2016). Перебіг хірургічних, зокрема гнійно-запальних захворювань, у пацієнтів з цукровим діабетом відрізняються рядом особливостей (Шевчук А.Г., Боцюрко В.І., 2012; Gkogkolou P., Bohm M.J., 2014; Makrantonaki E. et al., 2016). Уповільнюється перебіг всіх фаз ранового процесу: відбувається пролонгація запальних реакцій, збільшуються терміни утворення грануляційної тканини і формування рубця (Беседін О.М., Карпенко Л.І., 2016). Порушення обміну, сповільнюючи регенерацію і репарацію тканин, ускладнюють і посилюють перебіг запального процесу, сприяють його поширенню і генералізації. З іншого боку, навіть незначний гнійний осередок здатен викликати порушення всіх обмінних процесів, призвести до інсулінової недостатності, прогресування цукрового діабету та його декомпенсації. У кожного третього хворого діабетична кома

була спровокована різними інфекційно-токсичними захворюваннями (Гостищев В.К., 2007).

Тому необхідні розробка методів об'єктивізації стану хворих при госпіталізації, що дозволить проводити не лише ранню діагностику важкого та ускладненого перебігу захворювання, а і прогнозувати розвиток процесу, а також обґрунтовано обирати і оцінювати ефективність проведеного лікування (Козин Д.В. с соавт., 2010; Шалабаєва К.З. с соавт., 2012; Морозова М.Н., 2014; Zemplenyi K et al., 2017). Нині, незважаючи на численні запропоновані підходи до лікування флегмон щелепно-лищевої області, жоден з них не є універсальним і має свої недоліки (Недосейкіна Т.В. с соавт., 2014), тому існує потреба у патогенетичному обґрунтуванні нових підходів до лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лищевої області (Бу В'єт Куонг, 2015).

Враховуючи зазначене, важливим для оцінки перебігу захворювання, адекватного його лікування є визначення генетично детермінованих особливостей функціонування систем, що забезпечують неспецифічну резистентність організму, зокрема системи детоксикації, і розробка нових методів лікування, спрямованих на корекцію системних метаболічних зрушень і місцевих змін в тканинах ранової стінки.

Зв'язок роботи з науковими програмами планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідних тем ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лищевої хірургії НАМН України»: «Розробити способи профілактики та лікування стоматологічних захворювань у хворих на цукровий діабет II типу» (ДР № 0112U001444); «Розробити методи корекції мінеральної, мікробної та імунної систем гомеостазу порожнини рота для індивідуальної профілактики стоматологічної патології» (ДР № 0114U000380). Автор є співвиконавцем даних науково-дослідних робіт.

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лищевої ділянки у хворих з цукровим діабетом шляхом дослідження особливостей перебігу захворювання у пацієнтів з поліморфізмом генів другої стадії детоксикації, про- та протизапальних цитокінів, фактору росту судин та обґрунтування застосування в комплексному лікуванні препарату групи тіопетинів.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості загоєння експериментальної рани шкіри у тварин з різним типом ацетилюванням, скомпрометованою амінотриазолом антиоксидантною системою, експериментальним стрептозотоциновим цукровим діабетом.

2. Оцінити ефективність колоїдного розчину наночастинок срібла та препарату групи тіопетинів в комплексному експериментальному лікуванні рани шкіри у тварин з цукровим діабетом і скомпрометованою антиоксидантною системою.

3. Дослідити асоціацію між поліморфізмом генів IL-1 β , IL-8, IL-10, VEGF, GSTT1, GSTM1 і ризиком виникнення одонтогенних флегмон щелепно-лищевої області у пацієнтів з цукровим діабетом та без діабету, а також

асоціацію між поліморфізмом генів GSTT1, GSTM1 і ризиком виникнення гнійних ускладнень загоєння ран шкіри.

4. Дослідити особливості перебігу одонтогенних флегмон щелепно-лищевої області у пацієнтів з цукровим діабетом і поліморфізмом генів IL-1 β , IL-8, IL-10, VEGF, GSTT1, GSTM1.

5. Визначити динаміку змін стану неспецифічної резистентності організму за показниками тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові у хворих з одонтогенними флегмонами щелепно-лищевої області і супутнім цукровим діабетом.

6. Оцінити ефективність застосування препарату групи тіопетинів в комплексному лікуванні одонтогенних флегмон щелепно-лищевої області у хворих на цукровий діабет.

Об'єкт дослідження – перебіг та лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лищевої ділянки у хворих на цукровий діабет; експериментальної рани шкіри у щурів.

Предмет дослідження – в експерименті: динаміка функціональної активності епітеліоцитів шкіри, стану тіол-дисульфідної системи при загоєнні рани шкіри та за умов її експериментального лікування із застосуванням препаратів групи тіопетинів та колоїдного розчину наночастинок срібла; в клінічних умовах: поліморфізм генів IL-1 β , IL-8, IL-10, VEGF, GSTT1, GSTM1, перебіг післяопераційного періоду, стан тіол-дисульфідної системи, функціональний стан епітелію шкіри у пацієнтів з одонтогенними флегмонами і цукровим діабетом; ефективність застосування препарату групи тіопетинів в комплексному лікуванні одонтогенних флегмон щелепно-лищевої області.

Методи дослідження: загальноклінічні – для оцінки загального стану організму пацієнтів з одонтогенними флегмонами, патофізіологічні – для відтворення експериментальних моделей рани шкіри та цукрового діабету, генетичні – для дослідження асоціації між поліморфізмом генів і ризиком виникнення одонтогенних флегмон, біофізичні – для визначення стану тіол-дисульфідної системи і стану неспецифічної резистентності організму, гістологічні, морфометричні – для визначення стану тканин стінки рани, статистичні – для визначення значущості виявлених відмінностей.

Наукова новизна отриманих результатів. Розширено уявлення про перебіг гнійно-запальних захворювань щелепно-лищевої ділянки у хворих на цукровий діабет.

З'ясовано, що збільшення строків загоєння післяопераційної рани після хірургічного лікування одонтогенної флегмони пов'язане зі зниженням тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові та зменшенням кількості епітеліоцитів базального шару епідермісу з високою функціональною активністю.

Отримано нові дані про зв'язок поліморфізму генів про- та протизапальних цитокінів, ферментів другої стадії детоксикації та факторів росту ендотелію судин з перебігом одонтогенних флегмон у пацієнтів з цукровим діабетом, а саме доведено асоціацію між поліморфізмом генів IL-1,

IL-10, VEGFA та GSTM1 та ризиком виникнення одонтогенних флегмон у хворих з цукровим діабетом.

З'ясовано, що наявність поліморфізму генів про- та протизапальних цитокінів змінює перебіг запальної реакції у пацієнтів з цукровим діабетом. Наявність алеля T гену IL-1 і алеля A гену IL-10 у пацієнтів з цукровим діабетом супроводжувалося максимальною, з поміж інших груп спостереження, виразністю клінічних ознак одонтогенної флегмони і збільшенням тривалості лікування. Наявність делеції генів другої стадії детоксикації у хворих з одонтогенною флегмоною без супутнього цукрового діабету не впливала на ефективність і тривалість лікування; у пацієнтів з цукровим діабетом наявність делеції гену GSTT1 супроводжувалась збільшенням тривалості лікування.

Доведена ефективність застосування препарату групи тіопоединів в комплексному лікуванні одонтогенних флегмон щелепно-лищевої області, що виявляється відновленням тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові, прискоренням загоєння післяопераційної рани.

Розширено уявлення про поєднаний вплив спадкових і набутих особливостей метаболізму на перебіг експериментальної рани шкіри. Встановлено, що найбільш повільне загоєння експериментальної рани шкіри спостерігається у щурів з цукровим діабетом, повільним типом ацетилювання за умов затравки аміотриазолом, натомість генетично детермінований тип ацетилювання, за відсутності цукрового діабету, навіть за умов затравки аміотриазолом істотно не впливає на швидкість загоєння експериментальної рани шкіри.

Розширено уявлення про вплив наночастинок срібла розміром 30 нм на перебіг експериментальної рани шкіри, що виявляється у прискоренні її загоєння за рахунок впливу на рівень тіол-дисульфідного співвідношення.

Запропоновано новий підхід до експериментальної терапії рани шкіри, який полягає у поєднаному застосуванні колоїдного розчину наночастинок срібла і препарату групи тіопоединів, що прискорює загоєння рани шкіри за рахунок відновлення тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові і тканин шкіри, підвищення функціональної активності епітеліоцитів базального шару епідермісу шкіри.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено спосіб відтворення рани шкіри за умов компрометації антиоксидантної системи і стрептозотоцинового цукрового діабету у щурів з різним генетично детермінованим типом ацетилювання.

Доведена ефективність поєднаного застосування наночастинок срібла і препарату групи тіопоединів в терапії експериментальної рани шкіри підвищить ефективність експериментальної розробки нових методів лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лищевої області.

З'ясування асоціації між поліморфізмом генів та розвитком одонтогенних флегмон може бути використане в якості прогностичного критерію схильності до даного захворювання та прогностичного критерію перебігу гнійно-запальних захворювань щелепно-лищевої області одонтогенної природи.

Запропоноване застосування у комплексному лікуванні одонтогенних флегмон препарату групи тіопостетинів за рахунок впливу на тіол-дисульфідну систему підвищує ефективність лікування, а саме прискорює швидкість загоєння рани в післяопераційному періоді.

Результати роботи впроваджені в лікувально-профілактичну роботу ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», у клінічну та навчальну роботу кафедри хірургічної стоматології та університетської клініки «Центр реконструктивної та відновної медицини» Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, здійснено планування роботи, разом з науковим керівником визначено мету і завдання дослідження, методичні підходи, сформульовано основні висновки та практичні рекомендації. Автором проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, опубліковано й апробовано основні положення, написано й оформлено дисертаційну роботу.

Гістологічні дослідження проведені на базі лабораторії кафедри гістології, цитології та ембріології Одеського національного медичного університету за консультативної допомоги професора Ульянова В.О.; генетичні – на базі «Гермедтех» за консультативної допомоги к.мед.н. Вербицької Т.Г.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідалися й обговорювалися на науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю Національної академії медичних наук України (Київ, 2018); XIV International research and practice conference «Trends of modern science-2018» (Sheffield, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 5 статей у наукових фахових виданнях України (в тому числі 1 огляд літератури), 1 стаття у науковому виданні Польщі, 2 тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Матеріали дисертації викладено на 165 сторінках комп'ютерного тексту, з них 114 сторінок – основного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури (278 джерел, з яких 98 написано латиницею) і додатку. Робота ілюстрована 21 рисунком та містить 26 таблиць.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Клінічна частина роботи виконана в ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України». Під спостереженням знаходились 120 хворих, дослідження проведені за умов інформованої згоди хворих.

I етап клінічних досліджень. Під спостереженням знаходились 40 хворих з одонтогенною флегмоною щелепно-лицевої області, розподілених на 2 групи:

- 1) контрольна – хворі без цукрового діабету (20 осіб);
- 2) основна – хворі на цукровий діабет II типу (20 осіб).

Мета досліджень: уточнити особливості клінічного перебігу захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом; особливості зрушень в тіол-дисульфідній системі сироватки крові та тканин шкіри, змін функціональної активності клітин епідермісу у пацієнтів з цукровим діабетом.

II етап клінічних спостережень. Під спостереженням знаходились 80 хворих з одонтогенною флегмоною щелепно-лицевої області та 20 донорів (пацієнти звернулись до терапевтичного стоматологічного відділення). 2 групи:

- 1) хворі без цукрового діабету (40 осіб);
- 2) хворі на цукровий діабет II типу (40 осіб).

Мета досліджень: з'ясувати асоціацію між поліморфізмом генів VEGF-634 G/C, IL-1B + 3954 C/T, IL-10 -1082 G/A, IL-8 251T/A, GSTM1 та GSTT1 та ризиком виникнення одонтогенних флегмон щелепно-лицевої області у пацієнтів без діагностованого цукрового діабету та у пацієнтів з діагностованим цукровим діабетом II типу.

III етап клінічних спостережень. Хворі, прооперовані з приводу гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки, розподілені на групи:

- 1) Хворі без цукрового діабету, лікування за стандартними протоколами:
 - підгрупа 1 (20 пацієнтів): наявність делеції генів другої стадії детоксикації, генів про- та протизапальних цитокінів, ендотеліального фактору росту судин;
 - підгрупа 2 (20 пацієнтів): відсутність делеції генів другої стадії детоксикації, генів про- та протизапальних цитокінів, ендотеліального фактору росту судин.

Метою клінічних спостережень в даній групі було з'ясування особливостей клінічного перебігу гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки у пацієнтів з поліморфізмом генів другої стадії детоксикації.

- 2) Хворі з цукровим діабетом, лікування за стандартними протоколами:
 - підгрупа 1 (20 пацієнтів): наявність делеції генів другої стадії детоксикації, генів про- та протизапальних цитокінів, ендотеліального фактору росту судин;
 - підгрупа 2 (20 пацієнтів): відсутність делеції генів другої стадії детоксикації, генів про- та протизапальних цитокінів, ендотеліального фактору росту судин.

Метою клінічних спостережень в даній групі було з'ясування особливостей клінічного перебігу гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки на фоні цукрового діабету у пацієнтів з поліморфізмом генів другої стадії детоксикації.

IV етап клінічних спостережень. Хворі з гнійно-запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки та з цукровим діабетом або без цукрового діабету, лікування за запропонованою методикою:

- 1) Хворі з цукровим діабетом (10 пацієнтів), лікування за стандартною методикою;

1) Хворі з цукровим діабетом (10 пацієнтів), лікування із застосуванням препарату групи тіопетинів.

Метою клінічних спостережень в даній групі була оцінка ефективності включення до стандартної схеми лікування пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки препарату групи тіопетинів. Оцінювали тривалість загоєння післяопераційної рани, зміни неспецифічної резистентності організму за показниками тіол-дисульфідного співвідношення (ТДС) сироватки крові, динаміку виразності загальних та місцевих ознак перебігу флегмони.

V етап клінічних спостережень. Хворі з цукровим діабетом та без цукрового діабету, у яких діагностували гнійні ускладнення загоєння рани шкіри щелепно-лицевої області (після оперативного втручання з приводу доброякісних пухлин шкіри щелепно-лицевої області).

Розподіл хворих у всіх групах спостереження за статтю, віком, важкістю стану, локалізації і поширеності запального процесу були однаковим. Хворі на цукровий діабет II типу були компенсовані за глікемічним профілем, знаходились під спостереженням ендокринолога. У всіх хворих до запального процесу одонтогенного походження були залучені не більше однієї анатомічної ділянки. Всім хворим, госпіталізованим до стаціонару, проводили хірургічне лікування: видалення зуба, розтин осередка гнійного запалення, видалення гнійно-некротичних мас, дренування з подальшою консервативною терапією. Після дренування гнійної порожнини призначали курс консервативного лікування, який передбачав застосування антибіотиків, знеболювальних, протизапальних засобів, дезінтоксикацію. У відповідних групах пацієнтів до комплексного лікування додатково вводили "Глутоксим" (ЗАТ "ФАРМА ВАР", № UA/5228/01/01 від 12.06.2017 р.; Наказ МОЗ України № 640 від 12.06.2017 р.) (далі – препарат групи тіопетинів), згідно анотації.

Експериментальні дослідження проведені на 190 білих щурах розведення експериментально-біологічної клініки ОНМедУ згідно з науково-практичними рекомендаціями з утримання лабораторних тварин та роботи з ними (Кожем'якін Ю.М. із співавт., 2002; Мішалов В.Д. із співавт., 2007); з дотриманням норм Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (затверджено Першим національним конгресом з біоетики, Київ, 20.09.2001 р.) і «Етичним кодексом ученого України», затвердженим загальними зборами Національної академії наук України 15 квітня 2009 р.

При проведенні експериментальних досліджень були відтворенні наступні моделі: 1) стрептозотоциновий цукровий діабет (Пальчикова Н.А. с соавт., 2013); 2) рана шкіри (видалення ділянки шкіри) (Алферова Е.А. с соавт., 2012); 3) пригнічення функціональної активності ферментів антиоксидантної системи (затравка 0,2 % розчином амінотриазолу (3-аміно-1,2,4-триазол ($C_2H_4N_4$)) (Мальцев Э.В., Павлюченко К.П., 2002).

Групи тварин:

1. Група порівняння (інтактні тварини, без експериментального цукрового діабету).

1.1. Щурі з різною активністю N-ацетилтрансферази, в яких моделювали рану шкіри (40 щурів). Метою дослідження в групі було з'ясування особливостей перебігу експериментальної рани шкіри у щурів з генетично детермінованими особливостями ацетилювання (швидке, повільне).

1.2. Щурі з різною активністю N-ацетилтрансферази, в яких моделювали рану шкіри на фоні пригнічення функціональної активності ферментів антиоксидантної системи амінотриазолом (40 щурів). Метою дослідження в групі було з'ясування поєднаного впливу генетично детермінованих особливостей ацетилювання (швидке, повільне) та компрометації антиоксидантної системи на перебіг експериментальної рани шкіри.

2. Дослідна група (тварини з моделлю стрептозотоцинового цукрового діабету):

2.1. Щурі з експериментальним цукровим діабетом і різною активністю N-ацетилтрансферази, у яких моделювали рану шкіри (40 щурів). Мета дослідження в групі: з'ясувати наявність або відсутність потенціювання негативного впливу цукрового діабету та генетично детермінованих особливостей ацетилювання на перебіг рани шкіри.

2.2. Щурі з експериментальним цукровим діабетом і різною активністю N-ацетилтрансферази, у яких моделювали рану шкіри на фоні пригнічення функціональної активності ферментів антиоксидантної системи амінотриазолом (40 щурів). Мета дослідження в групі: оцінити вплив на перебіг рани шкіри наявності у щурів цукрового діабету та набутих і генетично детермінованих змін функціонального стану антиоксидантної системи.

2.3. Щурі з експериментальним цукровим діабетом, низькою активністю N-ацетилтрансферази, у яких моделювали рану шкіри на фоні пригнічення функціональної активності ферментів антиоксидантної системи амінотриазолом та проводили експериментальну терапію колоїдним розчином наночастинок срібла розміром 30 нм та препаратом групи тіопетинів. Підгрупи: 1) монотерапія колоїдним розчином наночастинок срібла (10 щурів); 2) монотерапія препаратом групи тіопетинів (10 щурів); 3) комплексна терапія із застосуванням парентерально препарату групи тіопетинів та місцево колоїдного розчину наночастинок срібла (10 щурів). Метою дослідження в групі була оцінка ефективності застосування препарату групи тіопетинів для експериментального лікування рани шкіри у щурів з набутими та генетично детермінованими змінами функціонального стану антиоксидантної системи на тлі цукрового діабету.

Фенотипування дослідних тварин проводили шляхом визначення активності ферменту N-ацетилтрансферази із застосуванням тест-препарату, який містить Sulfadimidine. У разі виявлення в сечі менше ніж 55,2 % ацетильованого сульфадимезину щурів відносили до «повільних ацетиляторів» (Буловская Л.Н. с соавт., 1990; Ремиш В.В., 2005).

При монотерапії із застосуванням наночастинок срібла проводили іригацію поверхні експериментальної рани колоїдним розчином (0,2 мг/мл) наночастинок срібла розміром 30 нм, який готували цитратним методом (Смынтына В.А. с соавт., 2012) на базі Інституту фізики Одеського національного університету ім. І.І. Мечнікова. При монотерапії препаратом групи тіопоетинів застосовували препарат внутрішньоочеревинно по 0,2 мл (2 мг діючої речовини) один раз на добу протягом 5 діб. При комплексній терапії застосовували одночасно і препарат групи тіопоетинів і колоїдний розчин наночастинок срібла за вищенаведеною схемою.

Методики клінічних і експериментальних досліджень. При клінічних спостереженнях визначали тривалість лікування після операції з приводу одонтогенної флегмони до одужання; оцінювали динаміку запального процесу (Нестеровим О.В. с соавт., 2014), тяжкість одонтогенних флегмон, оцінювали виразність системної відповіді організму на гнійне запалення (Морозова М.Н., 2014); визначали стан тіол-дисульфідної системи тканин шкіри ранової стінки (на момент оперативного втручання), сироватки крові до оперативного втручання, на 3-, 7-, 10-, 14-, 17-, 21-шу добу післяопераційного періоду. За показником ТДС сироватки крові визначали стан системи неспецифічної резистентності організму. За допомогою молекулярно-генетичних методів досліджували поліморфізм генів VEGF-634 G/C, IL-1B + 3954 C/T, IL-10 -1082 G/A, IL-8 251T/A, GSTM1 та GSTT1.

За допомогою гістологічних та морфометричних методів досліджували кількість епітеліальних клітин з високою функціональною активністю ядер базального шару епідермісу за допомогою методу диференціального забарвлення ядер з різною активністю (Яцковский А.Н., 1987), загальну будову тканин шкіри стінки рани та оточуючої шкіри – забарвлення гематоксилін-еозином, за ван Гізона (Саркисова Д.С., Перова Ю.Л., 1996). Постійні гістологічні препарати досліджували методом світлової мікроскопії на мікроскопі «Carl Zeiss Axiostar plus» з системою відеоаналізу зображень і з використанням програми «ВідеоТест-Мастер Морфология» (серійний номер B2715466061102132580/700).

В крові та тканинах шкіри визначали кількість SH-груп і SS -груп методом амперметричного титрування; після визначення вмісту цих груп підраховували ТДС (Соколовский В.В., 1996).

Для статистичної обробки отриманих в результаті експериментальних досліджень та клінічних спостережень даних застосовували параметричні та непараметричні методи (Гланц С., 1998). Застосовувався дисперсійний аналіз (після перевірки розподілу на нормальність); у разі, якщо нульова гіпотеза не підтверджувалася, для подальшого аналізу використовували критерій Ньюмена – Кейлса. Статистичний аналіз результатів генетичних досліджень проводили із застосуванням показника відношення шансів (OR) з розрахунком мінімального та максимального значення довірчого інтервалу (95 % CI); для оцінки значущості відмінностей застосовували критерій відповідності χ^2 . Для оцінки

відмінностей між групами хворих по тривалості післяопераційного періоду застосовували критерій відповідності χ^2 .

Результати досліджень та їх обговорення. В результаті проведених досліджень оцінили питому вагу впливу спадкових та набутих особливостей функціонування компонентів антиоксидантної системи на перебіг експериментальної рани шкіри у щурів. Проведені дослідження свідчили про те, що тип ацетилювання істотно не впливав на швидкість загоєння експериментальної рани шкіри у тварин, як з моделлю цукрового діабету, так і без неї (табл. 1).

Таблиця 1

Середня тривалість загоєння експериментальної рани шкіри

Цукровий діабет	Швидкість ацетилювання	Затравка амінотриазолом	Тривалість загоєння рани шкіри (доба)
Не моделювали	Висока	Не проводили	7,8±0,13
		Проводили	8,1±0,1
	Повільна	Не проводили	7,9±0,1
		Проводили	8,5±0,22
Моделювали	Висока	Не проводили	9,4±0,31* ¹
		Проводили	11,7±0,3* ^{1, 3}
	Повільна	Не проводили	9,2±0,29* ¹
		Проводили	13,0±0,3* ^{1, 2, 3}

Примітки: *¹ – $p < 0,05$ порівняно з тваринами відповідної підгрупи без цукрового діабету; *² – $p < 0,05$ порівняно з тваринами з високою швидкістю ацетилювання; *³ – $p < 0,05$ порівняно з тваринами, яким не проводили затравку амінотриазолом.

У разі затравки амінотриазолом у тварин з різним типом ацетилювання без цукрового діабету не спостерігали статистично достовірного збільшення тривалості загоєння рани шкіри. В свою чергу, у тварин з цукровим діабетом затравка амінотриазолом збільшувала тривалість загоєння рани шкіри за умов повільного типу ацетилювання на 11,1 % порівняно з тваринами зі швидким типом ацетилювання ($p < 0,05$). Таким чином, поєднана дія декількох чинників призводила до накопичення метаболічних зрушень, викликаних цукровим діабетом, введенням амінотриазолу, механізм дії якого полягає у пригніченні активності каталази, повільним типом ацетилювання. Сумація зазначених ефектів спричиняє виснаження систем неспецифічної резистентності організму, що відбивається на процесах регенерації в рані і спричиняє збільшення тривалості її загоєння, що морфологічно підтверджується затримкою епітелізації дефекту, осередковим відновленням сполучнотканинної строми дерми шкіри.

Так, при моделюванні лише експериментальної рани у щурів з повільним і швидким типом ацетилювання не спостерігали істотних зрушень в тіол-дисульфідній системі сироватки крові на всіх строках спостереження порівняно з інтактними тваринами. Загоєння рани у всіх тварин зазначеної групи спостерігали не пізніше восьмої доби експерименту. Натомість максимальні строки загоєння рани (до 14-ї доби від моменту нанесення рани) і максимальні зрушення в тіол-дисульфідній системі спостерігали у тварин з цукровим

діабетом, повільним типом ацетилювання та затравкою амініотриазолом. Порівняно з тваринами контрольної групи (без цукрового діабету), на сьому добу експерименту вміст в сироватці крові таких тварин SH-груп був меншим на 29,8 %, SS-груп – більшим на 30,1 %, а ТДС було меншим на 45,9 %. В тканинах шкіри порівняно з тваринами контрольної групи, на сьому добу експерименту, вміст SH-груп був меншим на 34,4 %, SS-груп – більшим на 11,1 %, а ТДС було меншим на 41,0 % ($p < 0,05$).

В свою чергу за відсутності цукрового діабету і без затравки амініотриазолом, під час моделювання рани шкіри функціональна активність ядер епітеліоцитів статистично вірогідно не відрізнялась у щурів зі швидким та повільним типом ацетилювання. Максимальне пригнічення функціональної активності ядер епітеліоцитів базального шару епідермісу спостерігали у щурів з цукровим діабетом, повільним типом ацетилювання та затравкою амініотриазолом.

Зменшення рівня ТДС сироватки крові свідчить про виснаження систем неспецифічної резистентності організму, що відбивається на процесах регенерації в рані і призводить до збільшення тривалості її загоєння. В свою чергу, це потребує патогенетично обґрунтованої терапії, спрямованої на відновлення балансу в тіол-дисульфідній системі організму. В результаті проведених досліджень було з'ясовано, що місцеве застосування колоїдного розчину наночастинок срібла розміром 30 нм зменшувало тривалість загоєння рани шкіри майже на 10 % в середньому до $11,8 \pm 0,36$ діб (у тварин без лікування $13,0 \pm 0,3$ доби), порівняно з нелікованими тваринами ($p < 0,05$). При цьому не спостерігали виразного впливу наночастинок срібла на функціональну активність ядер епітеліоцитів; ТДС сироватки крові відновлювалося і перевищувало показники нелікованих тварин на сьому добу після моделювання рани.

Монотерапія препаратом групи тіопетинів зменшувала тривалість загоєння рани на 24,6 % до $9,8 \pm 0,23$ діб, при цьому спостерігали збільшення ТДС сироватки крові та кількості епітеліоцитів з високою функціональною активністю ядер на третю та сьому добу після нанесення рани, як порівняно з нелікованими тваринами, так і порівняно з щурами, які отримували монотерапію наночастинами срібла.

Найменшою була тривалість загоєння експериментальної рани шкіри при спільному застосуванні наночастинок срібла і препарату групи тіопетинів і складала $9,1 \pm 0,18$ діб, що на 30,0 % менше, ніж у тварин без лікування, на 7,1% швидше, ніж при монотерапії тіопетинами, та на 29,7% швидше, ніж при монотерапії колоїдним розчином наночастинок срібла ($p < 0,05$) (рис. 1).

При застосуванні тіопетинів і наночастинок срібла виявлено збільшення ТДС в період з 3-ї по 7-му добу після нанесення експериментальної рани на 16,7 %. В той же термін зростала кількість епітеліоцитів з високою функціональною активністю ядер на 19,8 %.

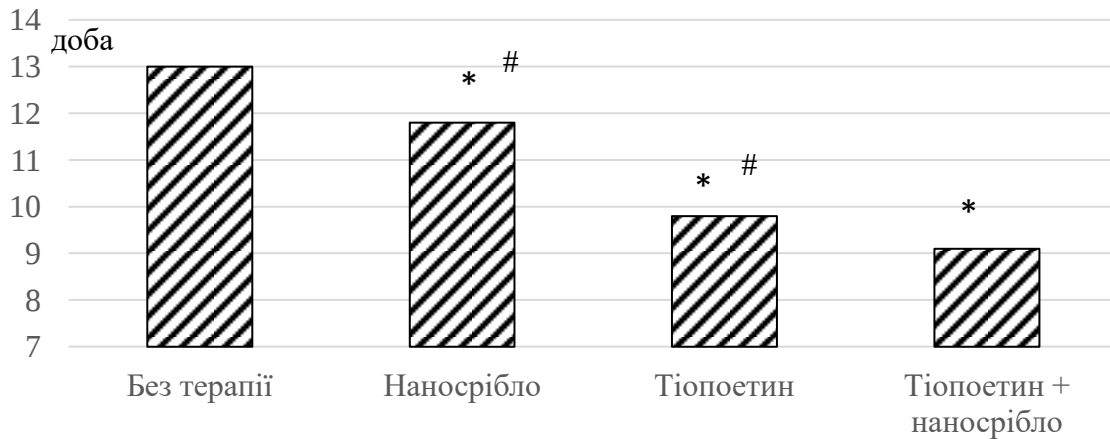


Рис. 1. Терміни загоєння експериментальної рани шкіри за умов застосування експериментальної терапії. * - $p < 0,05$ порівняно з тваринами без лікування; # - $p < 0,05$ порівняно з тваринами, які отримували наночастинки срібла і препарат групи тіопоетинів.

Грунтуючись на даних експериментальних досліджень спланували і провели клінічні спостереження. Враховуючи роль генетично детермінованих особливостей метаболізму у перебігу різних захворювань, дослідили поліморфізм генів VEGF, IL-1 β , IL-8, IL-10, GSTT1, GSTM1 у пацієнтів з одонтогенною флегмоною.

У хворих без цукрового діабету спостерігався зв'язок між ризиком розвитку одонтогенних флегмон і поліморфізмом генів IL-1 β і IL-10 в кодомінантній, гомозиготній, домінантній та рецесивній моделях; не виявлено зв'язок між поліморфізмом генів VEGF, GSTT та GSTM і ризиком виникнення одонтогенної флегмони щелепно-лицевої області.

Доведена асоціація між поліморфізмом генів IL-1 β , IL-10, VEGF, GSTT1 і ризиком виникнення одонтогенних флегмон щелепно-лицевої області у пацієнтів з цукровим діабетом. У хворих на цукровий діабет спостерігався зв'язок між ризиком розвитку одонтогенних флегмон і поліморфізмом VEGF - 634 G/C в кодомінантній, гетерозиготній та рецесивній моделях; поліморфізмом IL-1 β +3954 C/T в кодомінантній, гомозиготній, домінантній та рецесивній моделях; поліморфізмом IL-10 -1082 G/A в кодомінантній, гетерозиготній та рецесивній моделях, а також делецією гену GSTT1. Асоціація між поліморфізмом IL-8-251 T / A та ризиком одонтогенних щелепно-лицевих інфекцій була виявлена лише в кодомінантній генетичній моделі (OR = 0,444; 95% CI 0,198-1,0; $p = 0,048$) і потребує подальшого вивчення.

Ризик виникнення гнійних ускладнень загоєння ран шкіри збільшується у пацієнтів з делецією гену GSTT1.

З'ясування асоціації між поліморфізмом генів та розвитком одонтогенних флегмон може бути використане в якості прогностичного критерію схильності до даного захворювання та прогностичного критерію перебігу гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої області одонтогенної природи.

У пацієнтів з одонтогенною флегмоною і супутнім цукровим діабетом при госпіталізації виразність загальних і місцевих клінічних ознак флегмони була меншою на 19,4 %, але їх зменшення під час лікування більш повільними

ніж у пацієнтів без цукрового діабету; загоєння післяопераційної рани відбувалося в середньому за $14,7 \pm 0,62$ доби, що на 17,7 % повільніше, ніж у хворих без цукрового діабету ($p < 0,05$). Наявність делеції генів другої стадії детоксикації у хворих з одонтогенною флегмоною без супутнього цукрового діабету не впливала на ефективність і тривалість лікування; у пацієнтів з цукровим діабетом наявність делеції гену GSTT1 супроводжувалась збільшенням тривалості лікування в середньому майже на 2 доби. Наявність алеля T гену IL-1 і алеля A гену IL-10 у пацієнтів з цукровим діабетом супроводжувалося максимальною, з поміж інших груп спостереження, виразністю клінічних ознак одонтогенної флегмони і збільшенням тривалості лікування.

У пацієнтів без цукрового діабету спостерігали поступове збільшення ТДС одразу після оперативного втручання з приводу одонтогенної флегмони з досягненням показників донорів, тобто відновлення стану неспецифічної резистентності до фізіологічного, на сьому добу післяопераційного періоду. У хворих з цукровим діабетом ТДС сироватки крові не відновлювалося до показників донорів і на 10-ту добу післяопераційного періоду. На момент оперативного втручання ТДС сироватки крові пацієнтів без цукрового діабету було вищим на 49,0 %, ніж у хворих з цукровим діабетом. На подальших строках в післяопераційному періоді спостереження відмінності були менш виразні і знаходилися в межах 10-13% ($p < 0,05$).

Включення до стандартної схеми лікування одонтогенних флегмон щелепно-лицевої області препарату групи тіопетинів у хворих на цукровий діабет II типу супроводжувалося зростанням тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові на 17,2 % в період з першої по п'яту добу лікування, зменшенням тяжкості перебігу захворювання і тривалості лікування в середньому на 2,1 доби порівняно з пацієнтами, які не отримували зазначеного препарату ($p < 0,05$).

Проведені дослідження виявили особливості перебігу одонтогенних флегмон щелепно-лицевої області у пацієнтів з цукровим діабетом II типу (табл. 2). А саме спостерігали більш тривале загоєння післяопераційної рани, меншою була виразність клінічних ознак флегмони та системної відповіді організму. Разом з тим зникнення симптомів відбувалося повільніше під час лікування, ніж у пацієнтів без цукрового діабету. У сукупності виявлені відмінності свідчать про знижені реактивність і неспецифічну резистентність організму хворих, що часто притаманне пацієнтам з цукровим діабетом.

На користь зазначеного припущення свідчили зміни в тіол-дисульфідній системі сироватки крові хворих з одонтогенними флегмонами і супутнім цукровим діабетом, які свідчать про стан неспецифічної резистентності організму. Так, у хворих з цукровим діабетом ТДС на момент оперативного втручання було меншим на 12,6 % ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів без діабету. Відновлення ТДС до показників донорів у хворих з цукровим діабетом було більш тривалим і повільним.

Таблиця 2

Клінічна характеристика перебігу одонтогенної флегмони у пацієнтів з цукровим діабетом

Показник		До операції	Доба післяопераційного періоду		
			3	7	10
Без цукрового діабету	Виразність клінічних ознак флегмони	18,0±0,32	9,8±0,37	2,2±0,2	1,4±0,24
	Виразність системної відповіді організму	14,5±0,31	10,9±0,31	8,6±0,27	8,2±0,13
Супутній цукровий діабет	Виразність клінічних ознак флегмони	16,6±0,24*	14,6±0,24*	10,8±0,37*	5,6±0,4*
	Виразність системної відповіді організму	12,8±0,33*	12,5±0,27*	11,2±0,49*	9,6±0,22*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами, у яких відсутній цукровий діабет.

У хворих з цукровим діабетом спостерігали меншу кількість клітин базального шару епідермісу з високою функціональною активністю ядер, що може бути однією з причин більш повільного загоєння післяопераційної рани. В свою чергу пригнічення функціональної активності ядер епітеліоцитів може бути пов'язане зі зменшенням ТДС.

В результаті клінічних спостережень встановлено, що у хворих без цукрового діабету наявність делеції генів другої стадії детоксикації істотно не впливала на перебіг і результати лікування одонтогенних флегмон щелепно-лицевої області. Отже, за умов відсутності метаболічних порушень, асоційованих з цукровим діабетом, спроможності антиоксидантних систем достатньо для компенсації можливих порушень, пов'язаних з меншою сукупною активністю ферментів другої стадії детоксикації. Як наслідок, наявність делеції істотно не впливає на перебіг захворювання. В свою чергу, у хворих на цукровий діабет наявність делеції генів другої стадії детоксикації статистично вірогідно збільшувала тривалість лікування майже на 2 доби, що супроводжувалося і змінами клінічного перебігу захворювання ($p < 0,05$).

В свою чергу наявність алеля Т гена IL-1 і алеля А гена IL-10 супроводжувалося максимальною виразністю клінічних ознак флегмони. Наявність алелю С гену IL-1 і алелю G гену IL-10 супроводжувалася порівняно мінімальною виразністю клінічних ознак одонтогенної флегмони.

Застосування препарату групи тіопетинів, завдяки його, в першу чергу, імуностимулюючій, токсикомодифікуючій та гепатопротекторній дії, дозволяє покращити результати лікування хворих з одонтогенними флегмонами. У пацієнтів без цукрового діабету виразність системної відповіді організму на гнійний запальний процес на третю добу післяопераційного періоду на фоні застосування препарату групи тіопетинів була меншою на 18,3 % ($p < 0,05$). На інших строках спостереження і інші показники не відрізнялись від показників пацієнтів, яких лікували за стандартною методикою.

У пацієнтів з цукровим діабетом застосування препарату групи тіопоединів суттєво зменшувало виразність клінічних ознак флегмони і виразність системної відповіді організму на всіх строках спостереження. Так, на третю добу післяопераційного періоду виразність системної відповіді організму на фоні лікування тіопоедином була меншою на 19,2 %, виразність клінічних ознак флегмони була меншою на 18,5 % ($p < 0,05$). Застосування в комплексній терапії препарату групи тіопоединів супроводжувалося зростанням тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові на 17,2 % в період з першої по п'яту добу лікування ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

В роботі запропоноване нове вирішення актуального наукового завдання стоматології – підвищення ефективності діагностики та лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої області у хворих з цукровим діабетом, шляхом з'ясування особливостей перебігу захворювання у пацієнтів з поліморфізмом генів другої стадії детоксикації, про- та протизапальних цитокінів, факторів росту судин і застосування в комплексному лікуванні препаратів групи тіопоединів.

1. Встановлено, що тип ацетилювання та штучне пригнічення функціональної активності ферментів антиоксидантної системи затравкою амініотриазолом, за умов відсутності цукрового діабету, істотно не впливають на швидкість загоєння рани шкіри. Відтворення у щурів стрептозотоцинового цукрового діабету уповільнює загоєння рани шкіри у середньому на 1,3-1,6 доби порівняно з щурами без діабету ($p < 0,05$). Найбільш повільне загоєння експериментальної рани спостерігається у щурів з цукровим діабетом, повільним типом ацетилювання і штучним пригніченням активності ферментів антиоксидантної системи шляхом затравки амініотриазолом.

2. Доведено, що застосування колоїдного розчину наночастинок срібла розміром 30 нм місцево та препаратів групи тіопоединів парентерально прискорює загоєння експериментальної рани шкіри за рахунок відновлення балансу в тіол-дисульфідній системі, а саме збільшення під час лікування тіол-дисульфідного співвідношення в сироватці крові на 36,3-60,0 %, в тканинах шкіри на 53,0-80,9 % на різних строках спостереження, збільшення кількості епітеліальних клітин базального шару епідермісу з високою функціональною активністю на 14,2-25,7 % порівняно з тваринами, які не отримували лікування ($p < 0,05$). Ефективність експериментальної терапії зростає в ряду: застосування колоїдного розчину наночастинок срібла розміром 30 нм – монотерапія препаратом групи тіопоединів – поєднане застосування колоїдного розчину наночастинок срібла розміром 30 нм та препарату групи тіопоединів.

4. Доведена асоціація між поліморфізмом генів IL-1 β , IL-10, VEGF, GSTT1 і ризиком виникнення одонтогенних флегмон щелепно-лицевої області у пацієнтів з цукровим діабетом. У хворих на цукровий діабет спостерігався зв'язок між ризиком розвитку одонтогенних флегмон і поліморфізмом VEGF - 634 G/C в кодомінантній (OR=0,43, 95% CI 0,19-0,99, $p=0,046$), гетерозиготній

(OR=0,17, 95% CI 0,05-0,57, $p=0,0004$) та рецесивній (OR=0,19, 95% CI 0,06-0,62, $p=0,005$) моделях; поліморфізмом IL-1B +3954 C/T в кодомінантній (OR=0,06, 95% CI 0,02-0,15, $p<0,001$), гомозиготній (OR=0,02, 95% CI 0,002-0,11, $p<0,001$), домінантній (OR=0,03, 95% CI 0,01-0,17, $p<0,001$) та рецесивній (OR=0,05, 95% CI 0,01-0,24, $p<0,001$) моделях; поліморфізмом IL-10 -1082 G/A в кодомінантній (OR=0,31, 95% CI 0,13-0,75, $p=0,008$), гетерозиготній (OR=0,08, 95% CI 0,02-0,32, $p<0,001$) та рецесивній (OR=0,11, 95% CI 0,03-0,37, $p<0,001$) моделях, а також делецією гену GSTT1 (OR=4,19, 95% CI 1,06-16,6, $p=0,034$). Наявність поліморфізму гену IL-8 не була пов'язана з ризиком виникнення одонтогенної флегмони. Ризик виникнення гнійних ускладнень загоєння ран шкіри збільшується у пацієнтів з делецією гену GSTT1.

5. Встановлено, що у пацієнтів з одонтогенною флегмоною і супутнім цукровим діабетом при госпіталізації виразність загальних і місцевих клінічних ознак флегмони була меншою на 19,4 %, але їх зменшення під час лікування більш повільними ніж у пацієнтів без цукрового діабету; загоєння післяопераційної рани відбувалося в середньому за $14,7 \pm 0,62$ доби, що на 17,7 % повільніше, ніж у хворих без цукрового діабету ($p<0,05$). Наявність делеції генів другої стадії детоксикації у хворих з одонтогенною флегмоною без супутнього цукрового діабету не впливала на ефективність і тривалість лікування; у пацієнтів з цукровим діабетом наявність делеції гену GSTT1 супроводжувалась збільшенням тривалості лікування в середньому майже на 2 доби. Наявність алеля Т гену IL-1 і алеля А гену IL-10 у пацієнтів з цукровим діабетом супроводжувалося максимальною, з поміж інших груп спостереження, виразністю клінічних ознак одонтогенної флегмони і збільшенням тривалості лікування.

6. У пацієнтів без цукрового діабету спостерігали поступове збільшення ТДС одразу після оперативного втручання з приводу одонтогенної флегмони з досягненням показників донорів, тобто відновлення стану неспецифічної резистентності до фізіологічного, на сьому добу післяопераційного періоду. У хворих з цукровим діабетом ТДС сироватки крові не відновлювалося до показників донорів і на 10-ту добу післяопераційного періоду. На момент оперативного втручання ТДС сироватки крові пацієнтів без цукрового діабету було вищим на 49,0 %, ніж у хворих з цукровим діабетом. На подальших строках в післяопераційному періоді спостереження відмінності були менш виразні і знаходилися в межах 10-13% ($p<0,05$).

7. Включення до стандартної схеми лікування одонтогенних флегмон щелепно-лицевої області препарату групи тіопетинів у хворих на цукровий діабет II типу супроводжувалося зростанням тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові на 17,2 % в період з першої по п'яту добу лікування, зменшенням тяжкості перебігу захворювання і тривалості лікування в середньому на 2,1 доби порівняно з пацієнтами, які не отримували зазначеного препарату ($p<0,05$).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Адубецька А. Ю. Особливості загоєння рани шкіри за умов експериментального цукрового діабету / А. Ю. Адубецька, С. А. Шнайдер // Одеський медичний журнал. – 2018. – № 1. – С. 24-28. *Участь здобувача полягає у плануванні та проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*
2. Адубецька А. Ю. Вплив наночастинок срібла на загоєння рани шкіри у щурів з експериментальним цукровим діабетом / А. Ю. Адубецька, С. А. Шнайдер, В. М. Скобєєва // Інтегративна антропологія. – 2018. – № 1. – С. 33-37. *Участь здобувача полягає у плануванні та проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, формулюванні висновків, написанні статті.*
3. Адубецька А. Ю. Стан тіол-дисульфідної системи при моделюванні рани шкіри за умов експериментального цукрового діабету / Адубецька А. Ю., Шнайдер С.А. // Вісник стоматології. – 2018. – № 1. – С. 69–75. *Участь здобувача полягає у плануванні та проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, формулюванні висновків, написанні статті.*
4. Адубецька А. Ю. Ефективність застосування препаратів групи тіопостинів в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої області у хворих на цукровий діабет / А. Ю. Адубецька, С. А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2018. – № 2. – С. 87–90. *Участь здобувача полягає у лікуванні хворих, проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих результатів, формулюванні висновків, написанні статті.*
5. Adubetskaya A. Association between IL-1 β , IL-8, IL-10 and VEGF polymorphisms and risk of odontogenic maxillofacial infections / A. Adubetskaya, S. Schneider, V. Ulianov // Journal of Education, Health and Sport. – 2018. – Vol. 8, № 5. – P. 309–318. *Участь здобувача полягає у лікуванні хворих, проведенні клінічних досліджень, зборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, формулюванні висновків, написанні статті.*
6. Адубецька А. Ю. Особливості перебігу та діагностика гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки у хворих на цукровий діабет (огляд літератури) / А. Ю. Адубецька, С. А. Шнайдер // Інтегративна антропологія. – 2017. – № 2. – С. 33–39. *Участь здобувача полягає в аналізі існуючих даних літератури з проблеми дослідження, формулюванні висновків.*
7. Адубецька А. Ю. Зміни тіол-дисульфідної системи при моделюванні рани шкіри за умов цукрового діабету / А. Ю. Адубецька, С. А. Шнайдер // Trends of modern science-2018 : XIV International research and practice conference, Sheffield, 30.05.-7.06.2018 : materials. – Sheffield: Science and education Ltd, 2018. – P. 88–91. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*
8. Адубецька А.Ю. Поліморфізм генів VEGFA, GSTT1, GSTM1, IL-1, IL-8, IL-10 у пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями щелепно-лицевої області / А.Ю. Адубецька // Науково-практична конференція молодих вчених,

присв. 25-річчю Національної академії медичних наук України, Київ, 23 березня 2018 р.: тези допов. – Журнал Національної академії медичних наук України. – 2018 (спецвипуск). – С. 203.

АНОТАЦІЯ

Адубецька А.Ю. Оптимізація лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки у хворих з цукровим діабетом (експериментально-клінічне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2019.

В роботі в результаті проведення експериментальних і клінічних досліджень із застосуванням загальноклінічних, патофізіологічних, генетичних, біофізичних, гістологічних, морфометричних, статистичних методів запропоновано спосіб підвищення ефективності діагностики та лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої області у хворих з цукровим діабетом шляхом з'ясування особливостей перебігу захворювання у пацієнтів з поліморфізмом генів другої стадії детоксикації, про- та протизапальних цитокінів, факторів росту судин і застосування в комплексному лікуванні препаратів групи тіопетинів.

Доведена асоціація між поліморфізмом генів IL-1 β , IL-10, VEGF, GSTT1 і ризиком виникнення одонтогенних флегмон щелепно-лицевої області у пацієнтів з цукровим діабетом. Ризик виникнення гнійних ускладнень загоєння ран шкіри збільшувався у пацієнтів з делецією гену GSTT1. Наявність алеля T гену IL-1 і алелю A гену IL-10 у пацієнтів з цукровим діабетом супроводжувалося максимальною з поміж інших груп спостереження, виразністю клінічних ознак одонтогенної флегмони і збільшенням тривалості лікування. Включення до стандартної схеми лікування одонтогенних флегмон щелепно-лицевої області препарату групи тіопетинів у хворих на цукровий діабет II типу зменшує тяжкість перебігу захворювання і тривалість лікування.

Ключові слова: одонтогенна флегмона щелепно-лицевої області, цукровий діабет, тіопетини, наносрібло, поліморфізм генів.

АННОТАЦИЯ

Адубецкая А.Ю. Оптимизация лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у больных с сахарным диабетом (экспериментально-клиническое исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», Одесса, 2019.

В работе предложено новое решение актуальной научной задачи стоматологии - повышение эффективности диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у больных с сахарным диабетом, путем выяснения особенностей течения заболевания у пациентов с

полиморфизмом генов второй стадии детоксикации, про- и противовоспалительных цитокинов, факторов роста сосудов и применения в комплексном лечении препаратов группы тиопоетинов.

Тип ацетилирования и искусственное подавление функциональной активности ферментов антиоксидантной системы затравкой аминотриазолом, при отсутствии сахарного диабета, существенно не влияют на скорость заживления раны кожи. Воспроизведение в крыс стрептозотоцинового сахарного диабета замедляет заживление раны кожи в среднем на 1,3-1,6 суток по сравнению с крысами без диабета ($p < 0,05$). Наиболее медленное заживление экспериментальной раны наблюдается у крыс с сахарным диабетом, медленным типом ацетилирования и искусственным подавлением активности ферментов антиоксидантной системы путем затравки аминотриазолом.

Применение коллоидного раствора наночастиц серебра размером 30 нм местно и препаратов группы тиопоетинов парентерально ускоряет заживление экспериментальной раны кожи за счет восстановления баланса в тиол-дисульфидной системе, а именно увеличение во время лечения тиол-дисульфидного соотношения в сыворотке крови на 36,3-60 0%, в тканях кожи на 53,0-80,9% в разных сроках наблюдения, увеличение количества эпителиальных клеток базального слоя эпидермиса с высокой функциональной активностью на 14,2-25,7% по сравнению с не лечеными животными ($p < 0,05$). Эффективность экспериментальной терапии возрастает в ряду: применение коллоидного раствора наночастиц серебра размером 30 нм - монотерапия препаратом группы тиопоетинов - сочетанное применение коллоидного раствора наночастиц серебра размером 30 нм местно и препарата группы тиопоетинов парентерально.

Доказана ассоциация между полиморфизмом генов IL-1 β , IL-10, VEGF, GSTT1 и риском возникновения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области у пациентов с сахарным диабетом. У больных сахарным диабетом наблюдался связь между риском развития одонтогенных флегмон и полиморфизмом VEGF -634 G / C в кодоминантных, гетерозиготной и рецессивной моделях; полиморфизмом IL-1B +3954 C / T в кодоминантных, гомозиготной, доминантной и рецессивной моделях; полиморфизмом IL-10 -1082 G / A в кодоминантных, гетерозиготной и рецессивной моделях, а также делецией гена GSTT1. Наличие полиморфизма гена IL-8 не было связано с риском возникновения одонтогенной флегмоны. Риск возникновения гнойных осложнений заживления ран кожи увеличивается у пациентов с делецией гена GSTT1.

У пациентов с одонтогенной флегмоной и сопутствующим сахарным диабетом при поступлении выразительность общих и местных клинических признаков флегмоны была меньше на 19,4%, но их уменьшения при лечении более медленными чем у пациентов без сахарного диабета, заживление послеоперационной раны происходило в среднем по $14,7 \pm 0,62$ суток, что на 17,7% медленнее, чем у больных без сахарного диабета ($p < 0,05$). Наличие делеции генов второй стадии детоксикации у больных с одонтогенной флегмоной без сопутствующего сахарного диабета не влияла на эффективность

и длительность лечения; у пациентов с сахарным диабетом наличие делеции гена GSTT1 сопровождалась увеличением продолжительности лечения в среднем почти на 2 суток. Наличие аллеля Т гена IL-1 и аллеля А гена IL-10 у пациентов с сахарным диабетом сопровождалось максимальной, среди других групп наблюдения, выраженностью клинических признаков одонтогенной флегмоны и увеличением продолжительности лечения.

Ключевые слова: одонтогенная флегмона челюстно-лицевой области, сахарный диабет, тиопоэтины, наносеребро, полиморфизм генов.

SUMMARY

A.Yu. Adubetska. Optimization of treatment of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region in patients with diabetes mellitus (experimental and clinical study. – As a manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences (PhD) in the specialty 14.01.22 – Stomatology. – State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, 2019.

In the work, as a result of experimental and clinical research with the use of general-clinical, pathophysiological, genetic, biophysical, histological, morphometric, statistical methods, a method of increasing the efficiency of diagnosis and treatment of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial area in patients with diabetes mellitus, with the help of ' the characterization of the disease in patients with polymorphism of genes of the second stage of detoxification, pro- and anti-inflammatory cytokines, vascular growth factors and Application in the complex treatment of preparations of the group of thiopoietins.

The association between IL-1 β , IL-10, VEGF, GSTT1 and the risk of odontogenic phlegmon of the maxillofacial area in patients with diabetes mellitus is proved. The risk of developing suppurative complications of wound healing in the skin increased in patients with deletion of the GSTT1 gene. The presence of the allele T gene of IL-1 and the allele A gene of IL-10 in patients with diabetes mellitus was accompanied by a maximum among other observation groups, the severity of the clinical signs of odontogenic phlegmon, and an increase in the duration of treatment. Inclusion in the standard regimen of odontogenic phlegmon of the maxillofacial area of the preparation of the thiopoetin group in patients with type 2 diabetes mellitus reduces the severity of the course of the disease and the duration of treatment.

Key words: odontogenic phlegmon of the maxillofacial area, diabetes mellitus, thiopoietins, nanosilver, gene polymorphism.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ТДС – тіол-дисульфідне співвідношення;

IL – інтерлейкін;

SH-групи – сульфгідрильні групи;

SS-групи – дисульфідні групи.