

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Алиев Кямранбек Исабекович

**«Клинико-экспериментальное обоснование применения «Мелаксена» при
лечении одонтогенных остеомиелитов челюстей»**

Направление подготовки: 31.06.01 Клиническая медицина

Направленность: 14.01.14 Стоматология

Научный доклад

Научный руководитель	доктор медицинских наук, заведующий кафедрой стоматологии №2 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России Тобоев Георгий Владимирович
Рецензент	доктор медицинских наук, профессор, директор института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО КБГУ им. Х.М. Бербекова, Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный врач Кабардино-Балкарской Республики Мустафаев Магомед Шабазович
Рецензент	доктор медицинских наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии, пропедевтики и постдипломного образования ФГБОУ ВО СОГУ им. К.Л. Хетагурова Золоев Родион Владимирович

Владикавказ, 2020

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Проблема адекватного лечения пациентов с воспалительными одонтогенными заболеваниями челюстей, в частности остеомиелитами, по настоящее время не теряет своей значимости, несмотря на достижения в области антибиотикотерапии и, в целом, развитие медицинской науки. Причинами широкого распространения патологии и довольно высокой частоты её осложнений среди прочего можно считать общее снижение механизмов специфической и неспецифической защиты организма, а также рост доли антибиотикорезистентной микрофлоры, способной вызвать развитие воспалительного процесса (Романенко И. П. и соавт., 2017, Табаева А. А., 2006, Чергештов Ю. И., 2016).

Хирургическая тактика лечения одонтогенных остеомиелитов достаточно отработана и постоянно совершенствуется, о чем свидетельствует немалое количество литературных источников (Фомичев Е. В. и соавт., 2010). Имеющиеся на настоящий момент схемы послеоперационного ведения пациентов с указанной патологией не столь успешны (Баранник Н. Г. и соавт., 2013. Гусейнова М. Г. и соавт., 2018). Возможно, это связано с тем, что они в основном учитывают этиологию заболевания, мало внимания уделяя его патогенезу (Настуева А. М. и соавт., 2015). Описываемое в научной литературе медикаментозное лечение делает акцент на необходимости применения антибактериальных препаратов (с учетом резистентности микрофлоры), антигистаминных (противоотечных), а также общеукрепляющих средств (Успенская М. Н., 2012).

Несмотря на то, что патогенез одонтогенных остеомиелитов достаточно изучен, сведений об использовании при их лечении препаратов с антиоксидантными свойствами практически нет (Локтионов А. Л. и соавт., 2015). Как и мало учитывается факт снижения эффективности механизмов специфической и, особенно, неспецифической защиты организма (Шамборский В. Н., 2014).

Учитывая изложенные выше особенности медикаментозной терапии одонтогенных остеомиелитов в послеоперационном периоде, нами после тщательного изучения и подтверждения патогенетических звеньев развития заболевания было предложено внести препарат «Мелаксен» – синтетический аналог эссенциального гормона эпифиза мелатонина – в стандартную схему лечения данной патологии.

Известно, что мелатонин стимулирует высвобождение опиоидных пептидов, что важно для купирования болевого синдрома, обладает иммуномодулирующими, репаративными и антиоксидантными свойствами (Брин В. Б. и соавт., 2014; Костенко Е. В., 2017). Механизм противостояния гормона эпифиза процессу перекисного окисления липидов связан с тем, что он способен связывать свободные радикалы, а также имеет свойство активировать глутатионпероксидазу. В результате, в первую очередь идет защита ДНК, а потом уже протеинов и липидов (Васендин Д.В., 2016 Костенко Е. В. И соавт., 2015). Показано, что мелатонин стимулирует выработку цитокинов, интерферона, есть исследования по усилению фагоцитарной активности лейкоцитов (Мендель В. Э. и соавт., 2010, Сипров А. В., 2012).

Все указанные свойства позволяют считать «Мелаксен» вполне перспективным препаратом, способным значительно повысить эффективность послеоперационной реабилитации пациентов с острыми и хроническими остеомиелитами.

Цель исследования.

Провести экспериментальное и клиническое обоснование применения препарата «Мелаксен» в комплексном лечении острых и хронических одонтогенных остеомиелитов челюстей.

Задачи исследования.

1. Изучить влияние стандартной схемы лечения на течение острого и хронического остеомиелита в эксперименте на крысах;
2. Изучить влияние стандартной схемы лечения в комбинации с применением препарата «Мелаксен» на течение острого и хронического остеомиелита в эксперименте на крысах;
3. Изучить влияние стандартной схемы лечения на течение острого и хронического остеомиелита у пациентов в условиях стационара;
4. Изучить влияние стандартной схемы лечения в комбинации с применением препарата «Мелаксен» на течение острого и хронического остеомиелита у пациентов в условиях стационара;
5. На основании полученных данных разработать алгоритм лечения пациентов с острым и хроническим остеомиелитом челюстей.

Научная новизна.

При помощи современных методов исследования проведено изучение патогенетических звеньев развития одонтогенных остеомиелитов. Определены показатели ПОЛ, антиоксидантной защиты, фагоцитарной активности нейтрофилов в условиях патологии и при ее лечении. Впервые изучена способность препарата «Мелаксен» изменять указанные параметры при его включении в схему комплексного лечения одонтогенных остеомиелитов.

Впервые проведена сравнительная оценка влияния стандартной терапии и сочетанной с применением препарата «Мелаксен» на объективные и субъективные показатели динамики процесса послеоперационного восстановления при остром и хроническом одонтогенном остеомиелите.

Практическая значимость работы.

Доказанное в условиях эксперимента и в клинике свойство препарата «Мелаксен» повышать эффективность терапевтической схемы лечения острых и хронических одонтогенных остеомиелитов челюстей дает основание рекомендовать его в качестве дополнения к ней.

Результаты работы позволят значительно повысить эффективность лечения больных с указанной патологией и будут иметь значение в целом для челюстно-лицевой хирургии.

Апробация работы.

Основные положения диссертации доложены на XVIII научной конференции молодых ученых специалистов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России с международным участием – «МОЛОДЫЕ УЧЕНЫЕ – МЕДИЦИНЕ», (г. Владикавказ, 2019), на Первой Всероссийской научно-практической конференции по стоматологии с международным участием «Максудовские чтения» (г. Махачкала, 2019), на XIX научной конференции молодых ученых специалистов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России с международным участием – «МОЛОДЫЕ УЧЕНЫЕ – МЕДИЦИНЕ», (г. Владикавказ, 2020)

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материал и методы исследования.

Экспериментальная часть работы проведена на 100 крысах-самцах линии Wistar, массой 200-300 грамм. Объем выборки одобрен на заседании Этического комитета ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России от 30 ноября 2017 года (выписка из протокола № 7.9). Работа выполнялась в строгом соответствии со статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.).

Экспериментальные животные были разделены на следующие группы:

- 1) интактные;
- 2) животные с острым экспериментальным остеомиелитом челюстей;
- 3) животные с хроническим экспериментальным остеомиелитом челюстей;
- 4) животные с острым экспериментальным остеомиелитом челюстей, получавших стандартное лечение;
- 5) животные с хроническим экспериментальным остеомиелитом челюстей, получавших стандартное лечение:
- 6) животные с острым экспериментальным остеомиелитом челюстей, получавшие стандартное лечение в сочетании с препаратом «Мелаксен»;
- 7) животные с хроническим экспериментальным остеомиелитом челюстей, получавшие стандартное лечение в сочетании с препаратом «Мелаксен»;

Во всех группах крыс определялись показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, фагоцитарной активности нейтрофилов, часть животных по окончании срока эксперимента забивалась для препаратов получения препаратов нижней челюсти и дальнейшего гистологического исследования.

Для создания модели острого одонтогенного остеомиелита челюстей испытуемым животным удалялся зуб, далее в лунку вводилась марлевая турунда, смоченная 20% спиртовым раствором нитрата серебра, и фиксировалась там узловыми швами. Формирование патологии происходило на 5-7 сутки после оперативного вмешательства. Для создания модели хронического одонтогенного

остеомиелита турунду оставляли на более длительное время - на 35-40 суток. Формирование патологии на данном сроке подтверждала гистологическая картина.

Хирургическое лечение острого одонтогенного остеомиелита челюсти осуществлялось на 7-е сутки от начала эксперимента и состояло во вскрытии очагов гнойного воспаления с последующим дренированием раны. При хроническом воспалительном процессе на 40-е сутки производили секвестрэктомию и так же дренировали рану.

Послеоперационное медикаментозное лечение состояло из препаратов, наиболее часто применяемых в профильных стационарах: «Цефтриаксон», «Диазолин», 5% раствор аскорбиновой кислоты и 10% раствор глюконата кальция. Дозировка используемых лекарственных средств пересчитывалась на массу тела крыс с целью достижения оптимальной, аналогичной таковой у человека, концентрации в крови действующих веществ. «Цефтриаксон» животные получали внутримышечно, «Диазолин» вводился через зонд в желудок. Аскорбиновая кислота и глюконат кальция инъецировались внутривенно (в хвостовую вену крыс).

Опытная группа животных помимо стандартного лечения получала препарат «Мелаксен» (Unipharm, USA) ежедневно через зонд в желудок параллельно с основным лечением. Дозировка также была пересчитана на массу тела крыс.

Активность процессов перекисного окисления липидов исследовалась на 5-е, 7-е, 10-е, 12-е и 14-е сутки эксперимента при остром одонтогенном остеомиелите и на 40-е, 43-и, 45-е, 47-е и 50-е сутки – при хроническом путем определения уровня малонового диальдегида в эритроцитах и гидроперекисей в плазме крови экспериментальных крыс (спектрофотометрически). Функциональное состояние системы антиоксидантной защиты организма оценивали посредством определения активности каталазы в эритроцитах спектрофотометрически по методу, основанному на определении скорости разложения перекиси водорода в единицу времени.

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов исследовались в те же сроки для острого и хронического одонтогенного остеомиелита. Для оценки поглотительной и переваривающей способности фагоцитов использовались следующие величины: фагоцитарный показатель (ФП) – процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, от общего их количества; фагоцитарное число (ФЧ) -

среднее число микробов, поглощенных одним нейтрофилом (ФП); индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ) – коэффициент фагоцитарного числа, характеризует переваривающую способность фагоцитов; показатель завершенности фагоцитоза (ПЗФ) – отношение количества переваренных микробов к общему числу поглощенных микробов, выраженное в процентах; количество активных фагоцитов (КАФ) – абсолютное число фагоцитирующих нейтрофилов; абсолютный фагоцитарный показатель (АФП) (фагоцитарная емкость крови) – количество микробов, которое могут поглотить фагоциты 1 литра крови.

Перспективное контролируемое исследование на пациентах с острым и хроническим остеомиелитом челюстей проведено на 112 пациентах с острым и хроническим одонтогенным остеомиелитом челюстей в отделении челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РСО-Алания. Возрастной диапазон выборки находился в пределах 22-57 лет. Была разработана форма «Добровольного информированного согласия» с изложением сути, целей, возможных рисков и пользы проводимого исследования. Все испытуемые перед началом лечения были ознакомлены с данным документом, и он ими был заполнен и подписан.

Было выделено 4 группы исследуемых:

- 1) 1-я контрольная группа пациентов с острым остеомиелитом челюстей, получавших стандартное лечение (34 человека);
- 2) 2-я контрольная группа пациентов с хроническим остеомиелитом челюстей, получавших стандартное лечение (22 человек);
- 3) 1-я основная группа пациентов с острым остеомиелитом челюстей, получавших стандартное лечение в сочетании с препаратом «Мелаксен» (33 человека);
- 4) 2-я основная группа пациентов с хроническим остеомиелитом челюстей, получавших стандартное лечение в сочетании с препаратом «Мелаксен» (23 человек).

У пациентов всех групп проводилось исследование показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и фагоцитарной активности лейкоцитов в разные периоды лечения заболевания (при поступлении в стационар,

на 3-и, 5-е, 7-е сутки у больных с острым одонтогенным остеомиелитом и в те же сроки и на 10-е сутки в группах с хроническим одонтогенным остеомиелитом).

Для определения нормативных значений данных параметров нами был получен материал от 30 практически здоровых мужчин и женщин возраста, сопоставимого с выборкой, проживающих в РСО-Алания. Все обследуемые были привлечены волонтерами-медиками в рамках профилактических акций, забор крови у них осуществлялся натошак из вены локтевого сгиба. В полученном материале кроме основных биохимических показателей исследовалось содержание МДА, гидроперекисей и каталазы, определялась фагоцитарная активность лейкоцитов.

Во всех группах проводилась комплексная терапия, включавшая хирургическое вмешательство и медикаментозное лечение. У всех пациентов с острым остеомиелитом удалялись «причинные» зубы, вскрывались очаги гнойного воспаления и осуществлялось дренирование раны. Параллельно с разрезами в области преддверия рта осуществлялась перфорация кости с целью обеспечения лучшего оттока гноя и усиления микроциркуляции.

При хроническом одонтогенном остеомиелите хирургическое вмешательство также включало удаление «причинного» зуба (если он прежде не был удален) и секвестрэктомия. Патологические ткани удалялись до признаков здоровой кости – луночкового кровотечения, твердой костной ткани белого цвета. Образовавшуюся полость заполняли биосинтетическим остеотропным препаратом «Колапол». Рану наглухо ушивали с выведением дренажа.

Уход за послеоперационными ранами включал: орошения, инсталляции, промывания и местный диализ. В медикаментозную терапию были включены: антибиотики (цефалоспорины), диазолин – 100 мг/сут, внутривенное введение 10% раствора глюконата кальция – 10 мл, 0,9 % раствора хлорида натрия – 400 мл, 5% раствора аскорбиновой кислоты – 4 мл.

Для профилактики грибковых осложнений после применения антибиотиков назначался препарат «Флуконазол», в дозировке 150 мг однократно.

Обе опытные группы получали препарат «Мелаксен» - по 1 таб. 1 раз/сут в качестве дополнения к основной схеме терапии.

В комплексном лечении применялось обильное питье, содержащее витамины и минералы. Пациенты находились на полноценном пищевом рационе с

высоким содержанием белков. При затрудненном открывании рта в рацион входила кашицеобразной и жидкой консистенции пища. Каждый раз после приема пищи проводился туалет полости рта.

Кроме изучения показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, а также фагоцитарной активности лейкоцитов, характеризующих процесс развития воспаления и его регрессии, проводилась оценка динамики реабилитации пациента в послеоперационном периоде по субъективным и объективным признакам. Ранжированию подвергались: интенсивность и продолжительность болевого синдрома в области раны, наличие отека и степень гиперемии слизистой оболочки, отек мягких тканей, гноетечение из раны, размер послеоперационного дефекта.

По каждому из признаков испытуемый мог получить определенное количество баллов (от 0 до 4), в зависимости от степени его выраженности. При этом балл, равный 0, характеризовал полное отсутствие исследуемого явления, а балл 4 – максимальное его развитие. Например, при оценке болевого синдрома, наиболее интенсивные болевые ощущения получали 4 балла, а слабовыраженные боли или их отсутствие - 0 баллов. Суммируя балльные оценки всех признаков, получали значения от минимального - равного 0 до максимального значения – 24. Общая оценка, полученная испытуемым, характеризовала тяжесть течения послеоперационного периода и регенераторные возможности организма. Рассчитывалось среднее арифметическое баллов, набранных всеми пациентами контрольных и опытных групп по каждому из показателей, вычислялось стандартное отклонение.

Полученные результаты обрабатывали статистически при помощи программного пакета STATISTICA 6.0. Для анализа данных использовали среднюю величину (M) и ошибку средней (m); различия между двумя выборками оценивали с использованием t -критерия Стьюдента. Для сравнения средних в двух независимых группах применяли тест Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Корреляционные связи оценивали с использованием коэффициента корреляций Пирсона, в расчет брали связи $r > 0,7$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Показатели ПОЛ у животных с экспериментальным острым одонтогенным остеомиелитом После оперативного вмешательства по созданию модели одонтогенного остеомиелита на 5-е сутки у животных имела место активация перекисного окисления липидов: концентрация МДА в эритроцитах экспериментальных животных была достоверно ($p \leq 0,001$) выше, чем в интактной группе. Содержание гидроперекисей, как еще один показатель активации перекисного окисления липидов, также возрастало уже на первом контрольном сроке исследования ($p \leq 0,05$). Активность каталазы – фактора антиоксидантной защиты организма – увеличивалась параллельно с явлениями окислительного стресса. Это говорит о стремлении организма компенсировать возникшее ПОЛ и нивелировать его проявления. На 5-е сутки от начала эксперимента активность каталазы была выше фоновых значений ($p \leq 0,05$).

На втором контрольном сроке описанные изменения показателей оксидативного стресса достигли значительной выраженности ($p \leq 0,001$). Каталаза, призванная бороться с ПОЛ, не справлялась со своими функциями: ее активность не только не увеличивалась, но и была достоверно ниже как фоновых значений ($p \leq 0,001$), так и показателей, полученных на первом контрольном сроке исследования ($p \leq 0,001$). Именно на данном контрольном сроке (опираясь на гистологическую картину) формировался острый одонтогенный остеомиелит.

В дальнейшем при отсутствии лечения заболевание продолжало прогрессировать, но изменения показателей ПОЛ нарастали постепенно от уровня, достигнутого в период бенефиса патологии. На 10-е и 12-е сутки содержание МДА и гидроперекисей хоть и увеличивалось, но не имело достоверных отличий от значений, полученных на 7-е сутки. Активность каталазы снижалась, не имея тенденции к восстановлению. У животных, которым было проведено хирургическое лечение и назначена стандартная медикаментозная терапия, выраженность процессов перекисного окисления липидов снизилась: концентрация МДА на 10-е сутки от начала эксперимента была ниже показателей нелеченных животных ($p \leq 0,05$), но все же значительно превышала фоновые значения. Содержание гидроперекисей претерпевало схожие изменения. Введение препарата Мелаксен в стандартную схему лечения позволило увеличить эффективность проводимой

терапии, что проявлялось более выраженным уменьшением концентрации продуктов перекисного окисления липидов уже к 10-м суткам эксперимента ($p \leq 0,01$). Состояние антиоксидантной защиты, измеряемое степенью активности каталазы, также начало восстанавливаться под влиянием стандартного лечения. Мелаксен позволил ускорить процесс увеличения активности каталазы, приближая ее к фоновым значениям.

К 12-м суткам содержание МДА и гидроперекисей продолжало снижаться под влиянием обоих видов проводимого лечения, но достоверно более значимо при комбинированной терапии ($p \leq 0,001$). Активность каталазы повышалась, достигая близкого к фоновым значения в группе с применением Мелаксена ($p \leq 0,001$).

На 14-е сутки у нелеченых животных концентрации МДА и гидроперекисей были достоверно выше как фоновых показателей ($p \leq 0,001$), так и значений 7-х суток ($p \leq 0,05$). Активность каталазы еще больше снижалась относительно уровня интактных крыс ($p \leq 0,001$). Осуществляемое по классической схеме лечение позволило добиться угнетения процессов ПОЛ, но концентрации МДА и гидроперекисей продолжали превышать фоновые уровни. Использование препарата Мелаксен вернуло показатели липидной перекисидации в диапазон значений интактных животных. Антиоксидантная защита под влиянием стандартной терапии имела тенденцию к восстановлению и полностью восстанавливалась в условиях комбинированного лечения.

Показатели ПОЛ у животных с экспериментальным хроническим одонтогенным остеомиелитом. К 40-м суткам эксперимента у животных формировался хронический одонтогенный остеомиелит челюстей, что подтверждалось гистологической картиной. Концентрации МДА и гидроперекисей были выше показателей интактных животных ($p \leq 0,001$), но достоверно не отличались от значений 7-го дня эксперимента. Антиоксидантная защита, оцениваемая по активности каталазы, была значительно снижена ($p \leq 0,001$).

Содержание продуктов ПОЛ при отсутствии лечения к 43-м суткам несколько возросло, но не имело достоверных отличий от показателей предшествующего срока. Активность каталазы практически не изменилась по отношению к достигнутому низкому уровню. На данном контрольном сроке в содержании в крови экспериментальных животных, получавших стандартное лечение, МДА и

гидроперекисей наметилась тенденция к снижению относительно показателей животных контрольной группы. Интрагастральное введение крысам препарата Мелаксен в сочетании с классической терапией уже к 43-м суткам эксперимента позволило достичь достоверного угнетения процессов ПОЛ ($p \leq 0,01$). Активность каталазы под влиянием сочетанного лечения восстанавливалась также более статистически значимо, нежели без использования аналога мелатонина ($p \leq 0,05$).

На 45-е сутки у нелеченых животных концентрация МДА и гидроперекисей в плазме крови животных с экспериментальным хроническим одонтогенным остеомиелитом была достоверно выше как показателей интактных крыс ($p \leq 0,001$), так и значений, полученных на первом контрольном сроке ($p \leq 0,05$). Активность каталазы имела тенденцию к снижению относительно показателей 40-х суток. На 47-е сутки содержание МДА и гидроперекисей в исследуемых средах возрастало, но достоверно не изменялось по сравнению с показателями предшествующего контрольного срока. Активность каталазы была ниже как фонового уровня, так и уровня, достигнутого на 40-е сутки. На 45-е и 47-е сутки стандартная схема терапии приводила уже к достоверному снижению уровня МДА и гидроперекисей ($p \leq 0,01$) относительно нелеченых животных, а при использовании Мелаксена угнетающее действие на ПОЛ приобретало еще большую выраженность ($p \leq 0,001$). Показатель активности каталазы на 45-е сутки от начала эксперимента достоверно не отличался между группами, получавшими оба вида лечения, но на 47-е сутки Мелатонин позволил добиться более выраженного восстанавливающего эффекта по данному параметру ($p \leq 0,001$).

На 50-е сутки от начала эксперимента у животных, не получавших лечения, ПОЛ достигло своего максимума: содержание МДА увеличилось даже по отношению к значениям предыдущих сроков, концентрация гидроперекисей также выросла довольно значительно ($p \leq 0,001$). Активность каталазы снизилась достоверно только относительно первого контрольного срока ($p \leq 0,05$). Проводимое стандартное лечение еще больше подавляло процессы ПОЛ. Концентрация МДА и гидроперекисей стремилась к фоновым показателям, почти достигая их в случае комбинированной с применением Мелаксена терапии ($p \leq 0,001$). Восстановление антиоксидантной защиты происходило в обеих леченных группах, но приобретало большую выраженность в группе с сочетанным лечением ($p \leq 0,001$).

Фагоцитарная активность нейтрофилов у животных с экспериментальным острым одонтогенным остеомиелитом. На 5-е сутки от начала эксперимента общее количество лейкоцитов увеличилось, преимущественно за счет незрелых форм нейтрофилов, что характерно для первичной реакции на внедрение чужеродных агентов. ФП и ФЧ на данном сроке оказались несколько выше установленных фоновых значений ($p \leq 0,05$). ИЗФ и ПЗФ не отличались от таковых интактных животных, КАФ и АФП незначительно превышали фоновый уровень.

На 7-е сутки эксперимента поглотительная и переваривающая способности нейтрофилов уже проявили тенденцию к снижению. Имело место достоверное ($p \leq 0,05$) уменьшение ФП и КАФ. Остальные показатели хоть и тоже были ниже фоновых значений, но статистически значимых отклонений выявлено не было.

На 10-е сутки в отсутствие лечения угнетение переваривающей способности нейтрофилов стало наиболее очевидным: ПЗФ был значительно снижен как относительно показателя интактных животных, так и по сравнению с предыдущими контрольными сроками ($p \leq 0,001$). ФП и КАФ достоверно не отличались от значений, полученных на 7-е сутки, но продолжали уменьшаться. Снижение ФЧ, ИЗФ и АФП приобрело статистическую значимость ($p \leq 0,05$). Стандартная терапия позволила несколько увеличить показатели ФАЛ по сравнению с нелечеными животными. Этот эффект в основном достигался за счет влияния на уровень лейкоцитоза – ослабление воспалительной реакции приводило к некоторому восстановлению ФП и КАФ, но они продолжали оставаться значительно ниже фоновых показателей ($p \leq 0,01$). ФЧ, ИЗФ и ПЗФ значимо не изменялись. Мелаксен, включенный в терапевтическую схему, достоверно усиливал поглотительную и переваривающую функции нейтрофилов, а не воздействовал исключительно на общее количество лейкоцитов. Под влиянием комбинированного лечения происходило достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение всех показателей фагоцитарной активности уже на первом контрольном сроке от начала терапии.

В следующие контрольные сроки у нелеченых животных (12-е и 14-е сутки) описанные изменения показателей поглотительной и переваривающей способности нейтрофилов сохранили направленность, но стали более достоверными ($p \leq 0,001$). Проводимая по стандартной схеме терапия на 12-е сутки позволила добиться

достоверного увеличения ФП и КАФ ($p \leq 0,05$) по сравнению с показателями животных, не получавших лечения. ФЧ, ИЗФ, ПЗФ и АФП по-прежнему не имели статистически значимых отличий от контрольного уровня. Мелаксен продолжал проявлять своё стимулирующее действие на механизмы неспецифической защиты и вызывал восстановление показателей ФАЛ, практически достигающее фонового уровня.

К 14-м суткам стандартное лечение сумело приблизить ФП и КАФ к показателям интактных животных, а ФЧ, ИЗФ, ПЗФ и АФП приобрели тенденцию к нормализации. Использование Мелаксена позволило усилить поглотительную и переваривающую способность нейтрофилов настолько, что ФП, ФЧ, ИЗФ, ПЗФ, КАФ и АФП стали не только достоверно выше значений, полученных у нелеченых животных на всех контрольных сроках эксперимента ($p \leq 0,001$), но и несколько превысили фоновый уровень.

Фагоцитарная активность нейтрофилов у животных с экспериментальным хроническим одонтогенным остеомиелитом. К 40-м суткам от начала эксперимента хронизация воспалительного процесса привела к уменьшению лейкоцитоза, имевшего место в острую стадию. Однако это не свидетельствовало об увеличении способности лейкоцитов полноценно фагоцитировать и уничтожать микроорганизмы, а было обусловлено лишь особенностями расчёта, зависящего от общего количества нейтрофильных гранулоцитов. Достоверное снижение ФЧ и ПЗФ ($p \leq 0,001$) подтверждало неполноценность поглотительной и переваривающей функций.

На 43 – 50-е сутки значительных отличий в показателях ФАЛ не наблюдалось. ФП, ФЧ, ИЗФ, ПЗФ, КАФ и АФП в данные контрольные сроки были статистически значимо ($p \leq 0,001$) ниже фоновых цифр. Прогрессивного снижения фагоцитарной активности не отмечалось – она оставалась на стабильно низком уровне и не имела тенденции к восстановлению.

Проведенное на 40-е сутки оперативное лечение, как мы считаем, могло спровоцировать некоторое увеличение количества лейкоцитов, что в результате не дало возможности стандартной терапии восстановить показатели ФАЛ хотя бы за счет угнетения воспалительной реакции. Поэтому на 43-и сутки от начала эксперимента животные, леченные без применения Мелаксена, демонстрировали

низкие уровни как поглотительной, так и переваривающей способности нейтрофилов, достоверно не имевшие отличий от контрольной группы. Использование аналога мелатонина на том же контрольном сроке позволило значительно повысить эффективность фагоцитоза, достоверно ($p \leq 0,01$) увеличив все рассматриваемые показатели – ФП, ФЧ, ИЗФ, ПЗФ, КАФ и АФП – по сравнению с таковыми у крыс, не получавших терапии.

На 45–47-е сутки использование стандартного лечения несколько восстановило ФП и КАФ ($p \leq 0,05$) относительно контрольного уровня, но ФЧ, ИЗФ, ПЗФ и АФП не претерпели статистически значимых изменений. Мелаксен продолжал стимулировать неспецифическую защиту и показатели ФАЛ уже на данных сроках достигли фоновых значений.

50-е сутки характеризовались приближением ФП и КАФ к фоновым показателям и небольшим увеличением ФЧ, ИЗФ, ПЗФ и АФП ($p \leq 0,05$) по сравнению с показателями нелеченных животных. Применение Мелаксена позволило, как и в случае с острым одонтогенным остеомиелитом, усилить поглотительную и переваривающую способности нейтрофилов настолько, что некоторые исследуемые параметры несколько превысили фоновый уровень ФП и ФЧ ($p \leq 0,05$).

Показатели ПОЛ у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюстей. Показатели активности процессов перекисного окисления липидов: содержание МДА и гидроперекисей в эритроцитах и плазме крови пациентов, - а также антиоксидантной защиты – активность каталазы – исследовали в те же контрольные сроки, что и у экспериментальных животных – в момент поступления в стационар, а далее – на 3-и, 5-е и 7-е сутки проводимой терапии. Контрольной группой, как уже указывалось, служили больные, получавшие стандартное лечение без использования препарата Мелаксен. При поступлении в стационар у больных обеих групп – контрольной и опытной имело место выраженное усиление процессов ПОЛ. Концентрация МДА и гидроперекисей было значительно выше показателей, полученных у здоровых людей ($p \leq 0,001$). Антиоксидантная защита, напротив, страдала - наблюдалось выраженное угнетение активности каталазы ($p \leq 0,001$).

На 3-и сутки после оперативного вмешательства, в обеих группах пациентов все еще отмечался довольно высокий по сравнению с фоновыми значениями уровень

МДА и гидроперекисей, что говорило о еще не затухшем воспалительном процессе. В случае применения препарата Мелаксен показатели перекисного окисления хоть и превышали фоновые значения, но имели меньшую выраженность, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$). Активность каталазы была снижена более статистически значимо у пациентов, получавших стандартное лечение.

На втором контрольном сроке лечение уже начинало вносить изменения в активность процесса пероксидации. Содержание МДА и гидроперекисей у пациентов, леченных по стандартной схеме, начало снижаться ($p \leq 0,05$). Использование препарата Мелаксен позволило добиться более выраженного угнетающего эффекта на ПОЛ ($p \leq 0,001$). Активность каталазы постепенно восстанавливалась на фоне проводимой терапии ($p \leq 0,05$). Достоверных межгрупповых различий по указанному показателю на данном сроке выявлено не было.

На 7-е сутки после оперативного вмешательства концентрация МДА и гидроперекисей у пациентов контрольной группы приблизилось к фоновым показателям, значительно отклонившись от исходных цифр ($p \leq 0,001$). Применение препарата Мелаксен позволило уже на данном контрольном сроке достичь нормативных значений. То же можно сказать и об активности каталазы – она практически не отличалась от фоновых показателей в случае сочетанной терапии и лишь приближалась к таковым в контрольной группе.

Показатели ПОЛ у пациентов с хроническим одонтогенным остеомиелитом челюстей. Хронический одонтогенный остеомиелит челюстей характеризовался вялотекущим воспалительным процессом. Поскольку пациенты не всегда могли указать точную дату появления первых симптомов патологии, было затруднительно вести учет длительности заболевания. Соответственно сложно было и указать в какие сроки от начала патологического процесса началась терапия и проводилось изучение показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты. Для стандартизации подхода к срокам исследования нами были установлены следующие периоды забора крови для определения состояния липидной пероксидации и механизмов, препятствующих ей, – момент поступления в стационар, а также 3-и, 5-е 7-е и 10-е сутки после операции (для удобства сравнения с экспериментальными

данными и учитывая основные закономерности течения послеоперационного периода).

Показатели ПОЛ при обращении за медицинской помощью характеризовались довольно высокой степенью выраженности. Содержание МДА и гидроперекисей достоверно ($p \leq 0,01$) превышало уровень, установленный у здоровых лиц. Антиоксидантная защита находилась в угнетенном состоянии – активность каталазы была статистически значимо снижена ($p \leq 0,001$).

На 3-и сутки проводимого лечения показатели активности ПОЛ хотя и были ниже фоновых значений, но не столь выражено, как при острой фазе заболевания. Оба вида проводимой терапии не имели статистически значимых межгрупповых различий в концентрации МДА и гидроперекисей, однако применение Мелаксена имело тенденцию ($p \leq 0,1$) к более эффективному, чем при стандартном лечении, уменьшению содержания продуктов ПОЛ в плазме крови и эритроцитах. Активность каталазы у пациентов, получавших сочетанную терапию, восстанавливалась в большей степени, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$).

На 5-7-е сутки использование Мелаксена позволило достоверно более значимо снизить концентрацию МДА и гидроперекисей по сравнению с классической схемой лечения ($p \leq 0,05$). Активность каталазы в опытной группе практически не отличалась от фоновых значений. Стандартная схема лечения не позволила добиться столь выраженного восстановления антиоксидантной защиты ($p \leq 0,05$).

На 10-е сутки от начала медикаментозной терапии у пациентов с хроническим одонтогенным остеомиелитом, входящих в обе группы, значения показателей, характеризующих активность ПОЛ, значительно снизились по сравнению с исходным уровнем ($p \leq 0,001$). Нужно отметить, что включение препарата Мелаксен в стандартную терапию позволило повысить её эффективность и достичь фоновых концентраций МДА и гидроперекисей уже на третьем контрольном сроке. Активность каталазы у пациентов, леченных без использования аналога мелатонина, практически восстанавливалась к 10-м суткам послеоперационного периода, в то время как сочетанная терапия, как уже упоминалось, способствовала достижению более выраженного эффекта уже на 5-е сутки.

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов у пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюстей.

В крови пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюстей при поступлении в стационар на фоне имеющегося лейкоцитоза с нейтрофильным сдвигом влево отмечалось снижение всех показателей фагоцитарной активности. ФП, ФЧ, ИЗФ, ПЗФ АФП и КАФ были ниже значений здоровых лиц примерно в равной степени ($p \leq 0,001$). На 3-и сутки стандартной терапии ФП и КАФ лишь приобрели тенденцию к восстановлению, не имея достоверных отличий от исходного уровня, полученного в первый контрольный срок. ФЧ, ИЗФ, ПЗФ и АФП так же статистически значимо не изменялись. Добавление Мелаксена к стандартной схеме лечения несколько увеличивало поглотительную и переваривающую функции нейтрофилов, вызывая достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение ФП, ФЧ, ИЗФ, ПЗФ АФП и КАФ по сравнению с показателями, полученными на пике заболевания.

На 5-е сутки в контрольной группе имело место повышение ФП и КАФ ($p \leq 0,05$) по сравнению с исходным уровнем. Возможно, это было обусловлено стиханием воспалительной реакции на фоне проводимого лечения. ФЧ, ИЗФ, ПЗФ и АФП оставались значительно ниже фоновых значений. Под влиянием Мелаксена показатели фагоцитарной активности нейтрофилов приближались к таковым здоровых лиц.

На 7-е сутки стандартной терапии ФП и КАФ продолжали несколько возрастать ($p \leq 0,05$). ФЧ, ИЗФ, ПЗФ и АФП впервые достоверно увеличились ($p \leq 0,05$), но все еще не достигали значений, полученных у здоровых людей. Применение Мелаксена на данном сроке привело в полной нормализации ФП, ФЧ, ИЗФ, ПЗФ, КАФ и АФП, что подтвердило его способность влиять на механизмы неспецифической защиты организма.

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов у пациентов с хроническим одонтогенным остеомиелитом челюстей.

На момент поступления больные с хроническим одонтогенным остеомиелитом имели довольно выраженное угнетение поглотительной и переваривающей функции нейтрофилов. Снижение всех показателей: ФП, ФЧ, ИЗФ, ПЗФ АФП и КАФ – было статистически значимым ($p \leq 0,001$). На 3-и сутки стандартного лечения выраженных сдвигов в фагоцитарной активности нейтрофилов по сравнению с первоначально

определенными значениями не выявлялось. Под влиянием Мелатонина в уровне ФП, ФЧ, ПЗФ и КАФ наметилась явная тенденция к восстановлению ($p \leq 0,1$). ИЗФ и АФП достоверно не отличались от показателей, полученных в день поступления на лечение

На 5-е сутки проводимого лечения ФП и КАФ несколько увеличились ($p \leq 0,05$). В уровне ФЧ, ИЗФ, ПЗФ и АФП достоверных изменений в данной группе пациентов не произошло. Включение Мелаксена в схему лечения привело к статистически значимому ($p \leq 0,05$) повышению всех показателей поглотительной и переваривающей способности нейтрофилов.

К 7-м суткам в контрольной группе статистически значимых сдвигов в ФАЛ по сравнению с предшествующим контрольным сроком не отмечалось. У пациентов, получавших Мелаксен, процесс восстановления неспецифической клеточной защиты активно продолжался. На данном сроке ФП, ФЧ, ИЗФ, ПЗФ АФП и КАФ еще более приблизились к фоновым значениям.

На 10-е сутки стандартной терапии удалось достоверно повысить как ФП и КАФ ($p \leq 0,01$), так и ФЧ, ИЗФ, ПЗФ и АФП ($p \leq 0,05$). Однако показатели здоровых лиц все еще не были достигнуты. Применение на данном сроке Мелаксена позволило полностью восстановить поглотительную и переваривающую способности нейтрофилов ($p \leq 0,05$).

Динамика процесса реабилитации пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюстей в послеоперационном периоде по субъективным и объективным признакам.

Интенсивность болевого синдрома в области раны была выражена довольно значительной на 3-и сутки послеоперационного периода в обеих группах пациентов без достоверных межгрупповых различий. На втором контрольном сроке болевые ощущения несколько уменьшались. Пациенты с применением препарата Мелаксен получили достоверно более низкий средний балл по данному признаку ($p \leq 0,05$), чем больные в контрольной группе. На 7-е сутки болевой синдром практически купировался в опытной группе, но продолжал сохраняться в условиях применения стандартной схемы лечения ($p \leq 0,01$).

Отечность слизистой оболочки ротовой полости у пациентов контрольной группы отмечалась на 3-и, 5-е и 7-е сутки. В случае включения препарата Мелаксен

в стандартную терапевтическую схему данный признак терял остроту своей выраженности уже на 5е сутки ($p \leq 0,05$ по сравнению с контролем) и был значительно снижен на 7-е сутки вплоть до полного его отсутствия ($p \leq 0,05$ по сравнению с контролем, $p \leq 0,001$ по сравнению с исходным показателем). Отечность мягких тканей на первом контрольном сроке была еще более выраженной, чем отечность слизистой оболочки в обеих группах пациентов. Сочетанная терапия стала давать более достоверно значимый результат ($p \leq 0,05$) в виде уменьшения среднего балла по данному признаку начиная с 5-х суток послеоперационного периода. На последнем контрольном сроке отечность мягких тканей в условиях применения препарата Мелаксен практически исчезла, но еще присутствовала в разной степени выраженности у пациентов контрольной группы.

На 3-и сутки послеоперационного периода имела место достаточно интенсивная гиперемия слизистой оболочки полости рта в обеих группах больных. Средний балл по данному признаку находился в пределах 4 при использовании стандартной и сочетанной схем лечения. На втором контрольном сроке межгрупповые различия приобрели большую выраженность ($p \leq 0,05$). Применение препарата Мелаксен позволило несколько снизить выраженность гиперемии по сравнению с пациентами, получавшими только стандартное лечение. На 7-е сутки послеоперационного периода указанный признак воспалительного процесса все еще сохранялся на достаточно высоком уровне в контрольной группе и значительно снижался в опытной ($p \leq 0,001$ по сравнению с исходным баллом).

Гноетечение из раны различной интенсивности отмечалось у пациентов со стандартной схемой лечения вплоть до 7-х суток послеоперационного периода. Добавление препарата «Мелаксен» к указанной терапии снижало средний балл по данному признаку более, чем вдвое уже на 5-е сутки. На последнем контрольном сроке гноетечение прекращалось у подавляющего большинства пациентов опытной группы ($p \leq 0,05$ по сравнению с контролем).

Послеоперационный дефект на 3-и сутки после хирургического лечения еще не уменьшался в размерах, был покрыт трудно снимающимся фибринозным налетом, насильственное удаление которого вызывало выраженную кровоточивость раны. К 7-м суткам края раны несколько сближались, причем более эффективно этот

процесс протекал у пациентов, получавших препарат «Мелаксен» ($p \leq 0,05$ по сравнению с контролем).

Динамика процесса реабилитации пациентов с хроническим одонтогенным остеомиелитом челюстей в послеоперационном периоде по субъективным и объективным признакам.

Выраженность болевого синдрома в области раны на 3-и сутки послеоперационного периода в обеих группах пациентов была ниже, чем при острой форме заболевания, но все же сохраняла достаточную интенсивность. На 5-е сутки под влиянием обоих видов лечения боли незначительно уменьшались, более статистически значимо в группе с применением препарата «Мелаксен» ($p \leq 0,05$). На следующем контрольном сроке стандартная схема лечения позволила снизить интенсивность болевого синдрома ($p \leq 0,05$), но он продолжал причинять довольно выраженные неприятные ощущения. Пациенты, получавшие «Мелаксен», в этот же период отмечали значительное уменьшение болевых ощущений ($p \leq 0,001$). На 10-е сутки межгрупповые различия по данному признаку еще более усилились ($p \leq 0,01$), поскольку он все еще присутствовал у больных со стандартным лечением, но практически исчез в случае комбинированной терапии.

Отек слизистой оболочки ротовой полости значительной выраженности сохранялся до 5-х суток у пациентов обеих групп. Использование терапии, сочетанной с препаратом Мелаксен, позволило к 7-м суткам уменьшить количество баллов, набираемых по данному признаку ($p \leq 0,05$), по сравнению с классической схемой лечения. На 10-е сутки в контрольной группе отек только начал спадать ($p \leq 0,05$). В опытной группе на данном сроке имело место значительное снижение показателя по сравнению с исходным значением ($p \leq 0,001$).

Отечность мягких тканей из-за длительного течения и довольно распространенности процесса сохраняла интенсивность вплоть до 7-х суток. Хотя уже в этот период в группе с использованием препарата «Мелаксен» наметилась тенденция к уменьшению показателя. На 10-е сутки стандартная терапия вызвала некоторое снижение распространенности отека мягких тканей, но он степень его выраженности оставалась довольно высокой. Применение Мелаксена позволило значительно снизить количество баллов по данному показателю к концу лечения.

Интенсивность гиперемии слизистой оболочки полости рта до 5-х суток послеоперационного лечения не имела достоверных межгрупповых различий. На 7-е сутки комбинированная с Мелаксеном терапия позволила достоверно снизить данный показатель ($p \leq 0,05$). Стандартное лечение достигло подобного значения лишь к 10-м суткам.

Гноетечение из раны сохранялось дольше, чем все остальные показатели. Даже в условиях применения «Мелаксена» на 7-е сутки послеоперационного периода оно хоть и снизилось ($p \leq 0,05$), но имело достаточную интенсивность. На 10-е сутки выделение гноя из раны в контрольной группе уменьшалось ($p \leq 0,05$) и практически исчезало в опытной.

Послеоперационный дефект на 5-е сутки после хирургического лечения сохранял прежние размеры и был покрыт трудно снимающимся фибриновым налетом. К 7-м суткам у пациентов, получавших препарат Мелаксен, и к 10-м – у больных контрольной группы началось сближение краев раны равной степени выраженности ($p \leq 0,05$). К 10-м суткам Мелаксен позволил добиться довольно успешного заживления послеоперационного дефекта ($p \leq 0,001$).

ВЫВОДЫ.

1. Острый и хронический одонтогенный остеомиелит челюстей в эксперименте и в проспективном контролируемом исследовании на пациентах вызывают усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), проявляющееся повышением содержания малонового диальдегида и гидроперекисей в плазме крови и эритроцитах. Параллельно с этим угнетается активность антиоксидантной защиты, измеряемой в исследовании активностью каталазы.

2. Лечение экспериментальных животных и пациентов с острым и хроническим одонтогенным остеомиелитом челюстей с использованием стандартной терапевтической схемы снижает выраженность процессов ПОЛ, но не позволяет добиться полного исчезновения процесса липидной перекисидации. Использование препарата «Мелаксен» возвращает показатели ПОЛ в диапазон фоновых значений и восстанавливает активность антиоксидантной защиты организма.

3. Острый и хронический одонтогенный остеомиелит челюстей в эксперименте и в проспективном контролируемом исследовании на пациентах вызывают угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов, преимущественно влияя на их переваривающую способность.

4. Стандартная терапия позволяет добиться приближения фагоцитарной активности нейтрофилов к нормативным значениям только в части их поглотительной способности как в эксперименте, так и в проспективном контролируемом исследовании, не восстанавливая переваривающую функцию фагоцитов. Включение препарата «Мелаксен» восстанавливает все показатели фагоцитарной активности нейтрофилов, причем они превышают фоновые значения.

5. Использование «Мелаксена» в качестве дополнения к стандартной схеме лечения острых и хронических одонтогенных остеомиелитов способствует смягчению объективных и субъективных показателей динамики процесса послеоперационного восстановления по сравнению с классической терапией.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Тобоев Г.В., Алиев К.И. Применение «Мелаксена» в комплексной терапии острого одонтогенного остеомиелита нижней челюсти // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. С. 13-17. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27922>**
2. **Тобоев Г. В., Алиев К. И. Опыт применения препарата «Мелаксен» в комплексном лечении одонтогенных остеомиелитов челюстей // Академическая наука-проблемы и достижения. – 2018. – С. 14-16.**
3. Тобоев Г. В., Алиев К. И. Влияние Мелаксена на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в эксперименте при хроническом одонтогенном остеомиелите челюстей // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11. – №. 4. – С. 118-126.
4. Алиев К.И. Клиническое обоснование применения Мелаксена в комплексном лечении острых одонтогенных остеомиелитов челюстей // Материалы XVIII научной конференции молодых учёных и специалистов с международным участием «Молодые учёные - медицине. – Владикавказ, 2019. – С. 11-14
5. Тобоев Г. В., Алиев К. И. Изменение показателей оксидативного стресса и антиоксидантной защиты при использовании разных схем лечения экспериментального хронического одонтогенного остеомиелита челюстей // Университетская Клиника. – 2019, приложение – С. 410.
6. Тобоев Г. В., Алиев К. И. Динамика изменений показателей перекисного липидов и антиоксидантной защиты при экспериментальном хроническом одонтогенном остеомиелите челюстей и его терапии с использованием препарата «Мелаксен» // I Всероссийская научно-практическая конференция по стоматологии с международным участием «Максудовские чтения»: сборник трудов. – Махачкала, 2019. – С. 144 – 147.
7. Алиев К.И. Исследование фагоцитарной активности нейтрофилов у крыс с экспериментальным острым одонтогенным остеомиелитом челюстей при стандартном лечении, а также комбинированном с использованием препарата «Мелаксен» // Материалы XIX научной конференции молодых учёных и специалистов с международным участием «Молодые учёные - медицине. – Владикавказ, 2020. – С. 12-16