

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО КУБГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

*На правах рукописи*

**Швец Оксана Вячеславовна**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА  
ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ  
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ  
ФЛЕГМОНАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.14 – стоматология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

**Гайворонская Татьяна Владимировна**

Научный консультант:

доктор биологических наук, доцент

**Есауленко Елена Евгеньевна**

Краснодар – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение .....</b>	<b>5</b>
 <b>Глава 1.</b>	
<b>Обзор литературы .....</b>	<b>13</b>
1.1. Этиопатогенез флегмон челюстно-лицевой области .....	13
1.2. Современные аспекты лечения флегмон челюстно-лицевой области .....	16
1.3. Состояние окислительного гомеостаза на местном и системном уровнях при гнойных хирургических заболеваниях .....	25
1.4. Антиоксидантная терапия при флегмонах челюстно-лицевой области .....	29
 <b>Глава 2.</b>	
<b>Материалы и методы исследования .....</b>	<b>39</b>
2.1. Экспериментальная часть исследования .....	39
2.2. Клиническая часть исследования (общая характеристика клинического материала) .....	44
2.3. Общая клиническая характеристика состояния больных 2-й и 3-й групп на момент поступления в стационар .....	46
2.4. Описание и подготовка биологического материала для биохимических исследований .....	48
2.5. Цитологические методы исследования раневого экссудата .....	49
2.6. Биохимические исследования крови и ротовой жидкости .....	49
2.6.1. Исследование содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой .....	49
2.6.2. Исследование состояния прооксидантно-антиоксидантной системы .....	51
2.7. Статистическая обработка результатов исследования .....	53

### **Глава 3.**

#### **Экспериментальное исследование эффективности**

#### **энерготропной коррекции метаболических нарушений у крыс**

**с флегмонами подчелюстной области ..... 54**

3.1. Динамика раневого процесса у животных с моделированием

гнойной раны на фоне антиоксидантной терапии ..... 54

3.2. Изменения прооксидантно-антиоксидантного баланса у животных

с моделированием гнойной раны на фоне антиоксидантной терапии .. 58

### **Глава 4.**

#### **Эффективность комплексной терапии флегмон**

**челюстно-лицевой области с использованием цитофлавина ..... 68**

4.1. Динамика клинико-лабораторных показателей и репаративных

процессов гнойных ран у больных, получающих стандартное лечение,  
и на фоне дополнительной антиоксидантной терапии ..... 68

4.2. Влияние цитофлавина на цитологическую картину раневого экссудата

у больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области ... 74

4.2.1. Изменения цитологических характеристик раневого

отделяемого у больных на фоне традиционной терапии ..... 75

4.2.2. Изменение цитологических показателей раневого

отделяемого у больных основной группы ..... 77

4.3. Изменение показателей прооксидантно-антиоксидантной

системы крови у больных флегмонами челюстно-лицевой области

на фоне введения цитофлавина ..... 81

4.4. Изменение показателей прооксидантно-антиоксидантной

системы ротовой жидкости у больных флегмонами

челюстно-лицевой области на фоне введения цитофлавина ..... 97

**Глава 5.**

<b>Обсуждение полученных результатов</b> .....	107
5.1. <b>Обсуждение результатов экспериментальной части исследования</b> ....	107
5.2. <b>Обсуждение результатов клинической части исследования</b> .....	112
<b>Заключение</b> .....	121
<b>Выводы</b> .....	139
<b>Практические рекомендации</b> .....	142
<b>Список сокращений</b> .....	143
<b>Список литературы</b> .....	144
<b>Приложения</b> .....	175

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** В современной хирургической стоматологической практике одной из наиболее острых проблем являются гнойные воспалительные заболевания области лица и шеи одонтогенной этиологии, что связано с распространенностью и риском развития тяжелых осложнений, быстротой распространения патологического процесса в соседние клетчаточные пространства и вероятностью летального исхода. Данные эпидемиологических исследований, свидетельствуют о том, что больные флегмонами челюстно-лицевой области занимают более 50 % коечного фонда челюстно-лицевых и стоматологических стационаров, а летальность, несмотря на постоянное совершенствование методов терапии, составляет 6–8 % [112; 209]. Вопреки развитию представлений об этиопатогенезе одонтогенных воспалительных заболеваний, совершенствованию методов диагностики, профилактики и лечения, количество таких пациентов имеет тенденции к росту, увеличивается доля тяжелых форм заболеваний и их осложнений [207; 35]. Основная причина инфекций мягких тканей области головы и шеи – распространение патогенного начала с «причинного зуба», так называемая одонтогенная причина. Инфекция из верхнечелюстных зубов преимущественно распространяется в щечное пространство, тогда как инфекция, возникающая в нижней челюсти, в основном охватывает нижнечелюстную, крыловидно-нижнечелюстную и щечную области [200; 25; 225; 105; 116]. Одним из путей решения проблемы лечения тяжелых форм гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области является совершенствование методов дезинтоксикационной терапии, направленной на максимально эффективную и быструю утилизацию продуктов распада тканей и продуктов нарушения метаболизма в очаге гнойного воспаления, бактериальных ферментов и токсинов, провоцирующих развитие явлений интоксикации [77; 17; 37; 217]. В последнее время большое внимание уделяется использованию

средств энерготропной, антиоксидантной и антигипоксантажной направленности действия в составе комплексной дезинтоксикационной терапии. Высокая эффективность данных средств связана с воздействием на универсальные патогенетические звенья – окислительный стресс и гипоэнергетические состояния, развивающиеся при гнойных воспалительных заболеваниях области лица и шеи [50; 226; 72].

**Степень разработанности темы.** Известно, что развитие гнойного воспалительного процесса любой локализации сопровождается сложным комплексом патофизиологических, патобиохимических и иммунологических изменений, проявляющихся на местном и организменном уровнях [1; 154]. В настоящее время накоплено большое количество данных, свидетельствующих о ведущей роли дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы в патогенезе широкого спектра заболеваний, в том числе гнойных хирургических патологий. Интенсивно образующиеся свободные радикалы и реактивные молекулы оказывают повреждающее действие на все типы биомолекул и способствуют тем самым прогрессированию патологических процессов, увеличению уровня эндогенной интоксикации [42; 216]. Ряд исследований, проведенных в последнее десятилетие, подтверждает эффективность применения в комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области средств антиоксидантной направленности, позволяющих сдерживать интенсификацию окислительных процессов [60]. Проведение антиоксидантной и энерготропной метаболической терапии в составе комплексного лечения флегмон челюстно-лицевой области является не только патогенетически обоснованным, но и оправданным с позиции имеющихся результатов экспериментальных и клинических исследований использования различных препаратов [159; 121]. Тем не менее, эффективность разработанных на сегодняшний день способов коррекции все еще далека от оптимальной, что актуализирует дальнейший поиск новых средств

антиоксидантной направленности действия или разработку новых эффективных схем комплексной терапии.

**Цель исследования:** оптимизация лечения больных флегмонами челюстно-лицевой области с использованием средств энерготропной и антиоксидантной направленности действия.

**Задачи исследования:**

1. Сравнить эффективность комплексной терапии с использованием препаратов янтарной кислоты и кофакторов энергообмена (цитофлавин, ремаксол и реамберин) в экспериментальных условиях при моделировании гнойно-некротического процесса в подчелюстной области у крыс.

2. Изучить особенности динамики клинических и цитологических характеристик гнойной раны больных флегмонами челюстно-лицевой области на фоне метаболической терапии с использованием цитофлавина.

3. Проанализировать влияние цитофлавина в составе комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации.

4. Оценить динамику изменений показателей окислительного гомеостаза ротовой жидкости больных флегмонами челюстно-лицевой области на фоне традиционной терапии и коррекции с дополнительным включением цитофлавина.

5. Разработать высокоинформативные лабораторные критерии оценки эффективности терапии и мониторинга течения флегмон челюстно-лицевой области.

6. Оценить клиническую эффективность применения цитофлавина в составе комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области.

**Научная новизна.** В исследовании впервые:

1. Проведено сравнительное исследование эффективности метаболической терапии с использованием препаратов янтарной кислоты и

кофакторов энергообмена (цитофлавин, ремаксол и реамберин) в экспериментальных условиях при моделировании гнойно-некротического процесса в подчелюстной области у крыс.

2. Определено влияние метаболической терапии с использованием цитофлавина на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации на местном и системном уровнях у больных флегмонами челюстно-лицевой области.

3. Проведено комплексное обоснование включения цитофлавина в состав терапии флегмон челюстно-лицевой области, основанное на оценке его влияния на цитологические характеристики раневого экссудата, динамику клинических изменений общего состояния больных и раневого процесса, включая сроки экссудации, очищения раны и появления грануляций, наложения вторичных швов и длительность стационарного лечения.

4. Обоснованы показания к применению цитофлавина в комплексном лечении больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области на основе экспериментальных, лабораторных и клинических исследований; разработан алгоритм применения и проведена оценка клинической эффективности использования цитофлавина.

5. Предложен интегральный коэффициент состояния системы антиоксидантной защиты организма, основанный на сравнении уровня общей антиоксидантной активности плазмы крови и ротовой жидкости.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования.**

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о молекулярном патогенезе гнойно-некротических заболеваний челюстно-лицевой области. Практическая значимость диссертационной работы заключается в обосновании выбора цитофлавина среди других похожих препаратов янтарной кислоты и кофакторов энергообмена для

метаболической коррекции гнойных хирургических заболеваний, а также обосновании эффективности его применения в составе комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области. Описанные лабораторные характеристики течения заболевания, а также предложенный коэффициент сравнительной оценки общей антиоксидантной активности на системном и местном уровнях позволят проводить более объективную оценку состояния больных стоматологического профиля в процессе лечения.

**Методология и методы исследования.** Дизайн диссертационной работы носит характер проспективного параллельного исследования, включающего экспериментальный и клинический этапы. В ходе экспериментального этапа на модели флегмоны подчелюстной области у крыс была исследована эффективность дополнительной терапии с использованием цитофлавина, реамберина и ремаксолола. Для этого были сформированы 5 групп лабораторных животных: крысы 1-й группы составили контрольную группу, крысам 2–5-й групп проводили моделирование флегмоны подчелюстной области, на фоне развития которой выполняли оперативное вмешательство, антибактериальную терапию, а в качестве дезинтоксикационной терапии животным 2-й группы (группа сравнения) вводили ежедневно внутривентрально физиологический раствор, животным 3-й группы вводили раствор цитофлавина, крысам 4-й группы вводили ремаксолол, животным 5-й группы вводили реамберин. Клиническую часть работы составили результаты обследования до и после лечения 62 пациентов, которые были разделены на три группы. Первая группа (контрольная группа) представлена 20 практически здоровыми людьми. Вторая и третья группы были представлены 42 больными флегмонами челюстно-лицевой области. Больные второй группы ( $n = 19$ ) получали традиционное лечение, включающее оперативное вмешательство, антибиотикотерапию и дезинтоксикационную терапию. Больные третьей

группы (n = 23) получали традиционное лечение с дополнительным введением цитофлавина. Для биохимических исследований у больных проводился забор крови и ротовой жидкости в день поступления, в 1, 3 и 5-й дни лечения больных в стационаре. Для оценки динамики патологического процесса и эффективности проводимой метаболической коррекции осуществляли определение клеточного состава мазков-отпечатков гнойных ран, проводили исследование содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой в крови, определяли состояние прооксидантно-антиоксидантной системы крови и ротовой жидкости.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Использование цитофлавина в составе комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области способствует ускорению темпов нормализации дисбаланса окислительного гомеостаза и снижению уровня эндогенной интоксикации, что характеризуется увеличением показателей общей антиоксидантной активности, уровня тиоловых групп, активности ферментов антирадикальной защиты и снижением содержания субстратов эндотоксикоза в крови.

2. В ротовой жидкости больных флегмонами челюстно-лицевой области возникающие нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса нормализуются при применении цитофлавина.

3. Для лабораторного мониторинга эффективности терапии и состояния больных флегмонами челюстно-лицевой области целесообразно использовать оценку коэффициента соотношения значений общей антиоксидантной активности плазмы крови и ротовой жидкости.

4. Применение цитофлавина в схеме традиционной терапии больных флегмонами челюстно-лицевой области ускоряет смену фаз раневого процесса, что позволяет сократить сроки наложения вторичных швов и пребывания больных в стационаре, а также общей продолжительности лечения.

**Степень достоверности и апробация работы.** Диссертационная работа выполнена на клинических и лабораторных базах ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, оснащенных современным оборудованием, необходимым для выполнения поставленных задач. Исследование проведено с использованием 100 лабораторных крыс-самцов, разделенных на 5 групп, биологический материал которых исследовали на 4 этапах, и с участием 62 пациентов, разделенных на 3 группы, мониторинг состояния которых проводили на 4 этапах исследования. Это позволило сформировать репрезентативные по размеру выборки для проведения качественного статистического анализа с использованием программы Analyst Soft Inc., Stat Plus. Версия 7.0.1.0 ([www.analystsoft.com/ru/](http://www.analystsoft.com/ru/)).

Диссертационная работа выполнена в рамках комплексной темы научно-исследовательской работы кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (АААА-А20-120031890022-4 «Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий при врожденной и приобретенной патологии черепно-лицевой области») в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Основные результаты выполненной диссертационной работы доложены и обсуждены на XXIV Всемирном конгрессе по клинической медицине и иммунореабилитации (Дубай, ОАЭ, 2017), XXV Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Барселона, Испания, 2018) и Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: innovative technologies, Filodiritto International Proceedings (Bologna, Italy, 2018).

**Внедрение результатов исследования.** Основные фундаментальные положения, сформулированные в диссертационном исследовании, внедрены в учебный процесс кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Основные практические результаты

диссертации внедрены в практическую деятельность Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также в лечебно-диагностический процесс кабинета хирургической стоматологии Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

**Публикации.** Всего по материалам диссертационной работы опубликовано 8 научных работ, из которых 6 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и изданиях, приравненных к ним.

**Личный вклад автора в исследование.** Диссертантом проведена разработка дизайна исследования (89 %), проведен анализ и составлен обзор научной литературы по теме диссертации (100 %). Автор принимал непосредственное участие в клиническом обследовании и лечении больных (85 %), лично выполнены все лабораторные исследования, проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов (83 %). Диссертантом сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации (88 %), подготовлены публикации (75 %), написан текст диссертации и автореферата, подготовлены иллюстрации (95 %).

**Структура и объем диссертационной работы.** Диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения и списка литературы, иллюстрирована 8 таблицами и 31 рисунком. Список литературы содержит 233 источника, из которых 126 отечественных и 107 зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Этиопатогенез флегмон челюстно-лицевой области

Флегмоны крыло-челюстного, подчелюстного и окологлоточного пространств развиваются в результате распространения инфекции от нижних больших и малых коренных зубов, челюстно-язычного желобка, небных миндалин, реже лимфогенно или смежных областей [184; 145; 162; 215; 177; 167]. Сопровождаются интенсивными болями в областях, прилежащих к инфильтрату, субфебрильной и фебрильной температурой, выраженными симптомами интоксикации, разлитым коллатеральным отеком поднижнечелюстной, подподбородочной, позадичелюстной, околоушно-жевательной и щечной области, в поднижнечелюстной области отек уплотняется, кожа краснеет, в складку не собирается, открывание рта ограничено, резко болезненно за счет инфильтрации медиальной крыловидной мышцы. В полости рта наблюдается гиперемия и отечность подъязычной области и крылочелюстной складки на стороне поражения [196; 108; 93; 124; 231; 232; 191].

Основная причина инфекций мягких тканей области головы и шеи – распространение патогенного начала с «причинного зуба», так называемая одонтогенная причина [199; 188; 131; 201; 127; 211]. Значительно реже такие состояния могут возникать после укусов человека в области головы и шеи [179]. Исследователи отмечают, что чаще всего «причинным зубом» является третий моляр нижней челюсти. Около 47 % всех инфекционных заболеваний челюстно-лицевой области связывают именно с этим зубом [156; 181; 132; 170]. Инфекция из верхнечелюстных зубов преимущественно распространяется в щечное пространство, тогда как инфекция, возникающая в нижней челюсти, в основном охватывает нижнечелюстную, крыловидно-нижнечелюстную и щечную области [200; 25; 35; 225; 105; 116]. Наиболее

опасным является дальнейшее распространение гнойного процесса в нижележащие клетчаточные пространства, особенно в ткани средостения [174; 134; 223; 144; 151; 157; 189; 129]. Реже инфекции одонтогенного происхождения распространяются системно, приводя к развитию отдаленных септических метастазов, локализованных не только в средостении, но и, например, в печени, других органах и тканях [181; 208; 205; 186]. Большое значение в развитии флегмон челюстно-лицевой области имеет нарушение микроциркуляции в зоне поражения и дисфункция эндотелия [206; 29; 112]. Нарушения микроциркуляторного русла способствуют не только запуску и распространению патологического процесса на начальных этапах, но и играют важную роль в прогрессировании заболевания. Одним из ведущих патогенетических звеньев в данных условиях является увеличение ригидности эритроцитов и усиление их агрегации. В частности, у больных до и после оперативного вмешательства регистрируется увеличенная на 10 % вязкость крови [115; 59; 8; 51; 53; 180; 94]. С учетом этого особенно остро стоит проблема влияния сопутствующей патологии, такой как сахарный диабет, сопровождающийся микро- и макроангиопатиями, на прогрессирование гнойно-некротических процессов [153; 152; 187]. Способствовать развитию микробной инфекции может предшествующая активация вирусного инфекционного заболевания и нарушения иммунологической реактивности организма [171; 229].

Микробиологический анализ микрофлоры гнойных ран у больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области показывает преобладание факультативно-анаэробной грамположительной кокковой флоры [133; 192; 230; 31]. По данным исследований более половины (53 %) всех выделяемых культур принадлежит *Staphylococcus aureus*, на долю *Staphylococcus epidermidis* приходится около 18 %, еще реже встречается *Streptococcus viridans* (13 %). Значительно реже встречается грамотрицательная палочковидная микрофлора, среди которой выделяются такие возбудители как

*Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, на долю которых приходится по 10–13 % [220]. В подавляющем большинстве случаев (около 92 %) высеваются колонии одного вида микроорганизма, значительно реже встречаются микст-инфекции [193; 222], представленные сочетаниями грамположительных кокков и грамотрицательных палочек [155; 165; 173; 164; 172]. Анализ антибиотикорезистентности показывает широкое распространение экспрессии бета-лактамаз у выделенной из гнойных ран челюстно-лицевой области микрофлоры. На это указывает низкая чувствительность флоры к действию антибиотиков пенициллинового ряда и значительное повышение чувствительности при сочетании этих антибиотиков с клавулановой кислотой. В таких условиях авторы рекомендуют использование в клинической практике амоксицилина, азитромицина или клиндамицина [163; 31]. Представленные данные актуальны для Краснодарского края. Результаты исследований, проводимых в других областях и регионах, могут значительно отличаться. Так индийские авторы отмечают, что преобладают микст-инфекции, которые встречаются у более 70 % больных [197; 210]. В остальных случаях доли одиночных аэробных и анаэробных инфекций разделены примерно поровну. Чаще всего исследователи в Индии выделяют из гноя больных анаэробные стрептококки, затем *Staphylococcus aureus*, еще реже *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* [221]. Исследователями из западных областей Украины из гноя, собранного в очагах воспаления во время оперативного вмешательства, выделены и идентифицированы штаммы золотистого, эпидермального стафилококка (39,5 %), гемолитического стрептококка (17,4 %), кишечной палочки (3,6 %), синегнойной палочки (4,5 %), протей (2,8 %), пептострептококки, зубактерии (5,5 %). В случаях микст-инфекций чаще выделялись стафилококк и стрептококк (13,9 %). В большинстве случаев выделенные возбудители были чувствительны к действию меропенема, цефтриаксона и цефтазидима. В ассоциациях наблюдалась наибольшая резистентность к действию антибактериальных препаратов [73; 65; 214; 190].

## **1.2. Современные аспекты лечения флегмон челюстно-лицевой области**

Лечение гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи традиционно основывается на нескольких основных компонентах [141; 158; 198], включающих: 1) удаление причинного зуба при одонтогенном происхождении гнойно-некротического процесса; 2) оперативное вмешательство, направленное на вскрытие, санацию и дренирование гнойного очага; 3) антибактериальная терапия (использование антибиотиков и других групп противомикробных средств); 4) дезинтоксикационная терапия и 5) вспомогательная терапия, включающая десенсибилизацию, восстановление гомеостаза основных функциональных систем организма, иммуномодулирующую терапию, физиотерапию и лечебную физкультуру [108; 102; 149; 191; 104; 37].

Все терапевтические мероприятия можно разделить на общие и местные. Общая терапия включает, прежде всего, использование широкого спектра средств антимикробной химиотерапии с целью борьбы с инфекционным возбудителем на системном уровне. Обязательным компонентом общей терапии является дезинтоксикационная терапия, направленная на ускорение удаления эндотоксинов, образующихся как в результате распада собственных тканей в очаге гнойного воспаления, так и в результате разрушения микроорганизмов под действием антибактериальной терапии [130; 18]. Основными задачами вспомогательной терапии является адекватное восстановление нарушенного обмена веществ, активация систем неспецифической и специфической защиты организма [32; 11; 61; 117; 142], интенсификация репаративных процессов поврежденных тканей в очаге гнойного воспаления. Мероприятия местного характера направлены на создание беспрепятственного оттока экссудата из гнойной раны, подавление всех процессов жизнедеятельности и размножения патогенной микрофлоры, ускорение очищения раны, уменьшение области развития и распространения

воспалительного процесса, снижение отека и резорбции продуктов распада тканей, а также нормализацию микроциркуляции тканей и улучшение их регенерации [47; 95; 225; 118]. Для местного лечения используют лекарственные препараты в форме мазей, основным недостатком которых является гидрофобная основа, затрудняющая скорейшее очищение и заживление раны [13]. Гидрофильные и эмульсионные мази тоже имеют ряд недостатков, связанных с эффективностью состава их действующих компонентов, кроме того наблюдается травмирование тканей раны из-за проведения частых перевязок. Ю.В. Шиковой и соавторами (2012) разработан оригинальный состав мази, включающий фурациллин, лидокаин и дибунол в качестве действующего начала, сополимер стирол с малеиновым ангидридом лутрол-127 в качестве гелевой основы. В клинических условиях авторами была показана высокая эффективность разработанной мази, выражающаяся в пролонгированном противовоспалительном, противомикробном, анестезирующем действии. Использование данного препарата для местного лечения способствовало ускорению нормализации показателей общего анализа крови и заживления раны более чем на сутки [118].

Современные основы комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области, в особенности аспекты местной терапии, основаны на фазности течения раневого процесса [185].

Оперативное лечение флегмон челюстно-лицевой области представляет собой выполнение хирургической обработки очага гнойной инфекции, включающей выполнение следующих основных этапов [228; 101; 98; 149; 125]:

1. Подготовка операционного поля.
2. Общая или местная анестезия. В большинстве случаев врачи и исследователи склоняются к проведению общей анестезии. Местная анестезия может быть оправдана при относительно небольшом по продолжительности вмешательстве и при незначительной площади распространенности патологического процесса [87].

3. Удаление причинного зуба при одонтогенном механизме развития патологического процесса.

4. Оперативный доступ к очагу гнойной инфекции, ревизия, обеспечение адекватного оттока экссудата, исключение возможности образования затеков и карманов проведением разреза длиной 8–11 см в подчелюстной области на 2 см ниже края нижней челюсти с причинной стороны [150]. Оперативные доступы при гнойных заболеваниях челюстно-лицевой области должны быть адекватны для достаточного удаления экссудата, обеспечить наиболее эстетическое с учетом области и размера формирования будущего рубца и наименее травматичное обнаружение очага гнойного воспаления. При выявлении гнойных карманов или затеков целесообразным может быть выполнение дополнительных разрезов также с учетом вышеизложенных особенностей окружающих тканей [22]. Далее остро и тупо проходят мягкие ткани, по ходу проводится гемостаз. Крупные и средние сосуды выделяются и перевязываются в операционном поле, мелкие коагулируются электрокоагулятором. Обнажается кость. Производится тупой доступ по внутреннему краю тела и ветви нижней челюсти, таким образом, открывается доступ в крыло-челюстное пространство и далее в окологлоточное пространство, выявляется гной по ходу прохождения этих пространств, образец которого берется на бактериологический посев. Под поднижнечелюстной слюнной железой ревизия пространства проводится тупо.

5. Санация очага гнойного воспаления путем обработки антисептическими средствами: рана многократно промывается 3 % раствором перекиси водорода, перманганата калия, 2 % раствором хлоргексидина.

6. Установка дренажей для улучшения оттока экссудата в условиях наложения повязки: накладываются жесткие дренажи в три отдельных пространства [75; 138; 9]. Существенную роль имеет материал дренажа и его

свойства, такие как гигроскопичность, водонепроницаемость, смачиваемость, бактерицидность, пористость и капиллярность. На ранних этапах развития хирургической техники широкое применение находили резиновые трубки. Использование таких трубок сопряжено с увеличением сроков заживления раны, развитием воспалительной реакции в месте нахождения трубки. Это связано с неровностью структуры поверхности резиновых трубок, что обуславливает раздражение ткани, особенно при длительном нахождении дренажа, и способствует развитию микроорганизмов в порах [175], также не в состоянии обеспечить адекватный отток экссудата широко используемые мягкие перчаточные дренажи. Более эффективными являются дренажи, изготовленные из гладкостенных полиэтиленовых, полихлорвиниловых или силиконовых трубок. Иногда используют способ активной аспирации в проточно-ирригационном орошении, сущность которого заключается в дренировании гнойных ран путем создания в системе дренажа дозированного разрежения [75; 126; 111; 69; 194].

В сложных случаях глубоких гнойных очагов с невозможностью обеспечить широкий оперативный доступ для дренирования предложен Y-образный трубчатый дренаж, изготавливаемый из эластичных трубок системы переливания крови [106]. Через одну из трубок подается раствор антисептического средства, вторая трубка соединяется с отсасывающим аппаратом для обеспечения активного промывания раны. Промывание раны и отсасывание экссудата осуществляется 2–3 раза в сутки в течение первых двух дней после выполнения оперативного вмешательства. В настоящее время разрабатываются технологии лечения гнойных ран в жидкой фазе аппаратным способом, подразумевающие искусственное закрытие раны с созданием небольшого постоянного притока промывного раствора с необходимыми свойствами и постоянного оттока [75; 12; 91; 135]. Ускорения заживления гнойных ран позволяет добиться применение вакуумной терапии [204].

## 7. Наложение асептической повязки (при наружных разрезах).

Во время перевязок после оперативного вмешательства осуществляется местная медикаментозная терапия при лечении разлитых гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области. Перевязки пациентов проводятся несколько раз в сутки по мере пропитывания раневым отделяемым наружных повязок [202]. Актуально применение предварительной премедикации анальгетиками и седативными препаратами пациентов с выраженным болевым синдромом. Лекарственные препараты при местном лечении флегмон челюстно-лицевой области и шеи применяются с учетом фаз раневого процесса. В гнойно-некротической фазе раневого процесса применяются препараты с выраженными антимикробными свойствами – иммобилизованный лизоцим, антимикробный препарат бализ-2, мази на гидрофильной основе (левосин, левонорсин, левомеколь) [103; 28; 80]. В фазе образования грануляций и эпителизации обосновано использование лизоцима и кератопластических препаратов. Сильными антисептическими свойствами обладают производные йода, в частности такие препараты как йодиол и бетадин широко используют для обработки или промывания гнойных полостей [92]. Препараты йода оказывают бактерицидное действие на широкий спектр микробной флоры, однако резистентностью к их действию обладает синегнойная палочка, при выявлении в раневом отделяемом признаков присутствия которой рекомендуется в схему местной терапии добавлять порошок борной кислоты [90; 34]. В лечении гнойных ран также находят применения протеолитические ферменты в составе некрэктомических повязок, такие как химотрипсин, трипсин, которые за счет их некролитического и противоотечного действия способствуют ускорению очищения и заживления ран [44]. Протеолиз белков некротизированных участков тканей частично лишает микроорганизмы питательных субстратов для их размножения, что может косвенно увеличивать их чувствительность к действию антибиотиков [33]. Однако протеиназы не оказывают лизирующего действия на коллаген, что

лишает возможности полного очищения ран при их применении. Ключевым недостатком использования данных ферментов является их быстрая инактивация, наблюдаемая уже в течение 15–30 минут, в результате расщепления друг друга. Цитологические исследования раневого экссудата, проводимые в ходе лечения гнойных ран, показали, что использование протеаз способствует повышению функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и нормализует их количество в ране. Таким образом, общим итогом введения протеолитических ферментов является сокращение сроков очищения гнойных ран от поврежденных и некротизированных участков тканей, ускорение процесса появления грануляций в ране и эпителизации. Среди других препаратов заслуживает внимание диметилсульфоксид (димексид), обладающий противовоспалительным, анальгезирующим, бактерицидным и гипосенсибилизирующим свойствами [90; 64]. Одним из ключевых положительных качеств димексида является способность потенцировать действие других лекарственных средств, улучшая их доставку к очагу патологического процесса. Применение 30 % раствора диметилсульфоксида при местном лечении гнойных ран значительно сокращает сроки их заживления. Также местно применяют раствор диоксидина, разведенного на стерильном изотоническом растворе до 0,5–1 % концентрации, под повязку. Повязки меняют с частотой, в зависимости от количества отделяемого раны. Показана эффективность использования местных препаратов, в том числе мазей, на основе наночастиц серебра [88; 71; 110] и меди [7]. Интересным и перспективным подходом к местной терапии является использование препаратов, обладающих сорбционной активностью [83]. Так применение препарата «Целоформ» для сорбционно-апликационной терапии показало высокую эффективность, связанную с созданием в ране оптимальных условий для протекания репаративных процессов. Сам препарат показал высокую сорбционную активность, выраженное бактерицидное, противовоспалительное и обезболивающее действие [79].

На стадии регенеративных процессов целесообразно использовать местные кератопластические препараты, стимулирующие эти процессы. К этой группе препаратов относятся композиции на масляной основе, содержащие гликозаминогликаны, такие как гиалуроновая кислота и хондроитинсульфат (луронит и хонсурид), некоторые витамины (токоферол, ретинол и каротиноиды). На этом же этапе целесообразно местное использование актовегина – депротеинизированного гемодеривата из телячьей крови с производными нуклеиновых кислот и низкомолекулярными пептидами [139].

Комплексное использование перевязочных материалов с препаратами, направленными на различные патогенетические звенья, основанное на фазности течения раневого процесса и наличия определенных осложнений, способно значительно ускорить очищение раны и переход к регенеративным процессам, предупредить развитие или прогрессирование осложнений, снизить длительность пребывания больного в стационаре и ускорить выздоровление [91; 99].

### **Антибактериальная терапия**

Противомикробная терапия, учитывая этиологию флегмон челюстно-лицевой области, является ключевым компонентом этиотропной терапии, вероятность выздоровления, без проведения которой, стремится к нулю [160; 233]. Основными средствами антибактериальной направленности действия для лечения гнойных воспалительных заболеваний области лица и шеи одонтогенного происхождения являются антибиотики, сульфаниламидные препараты и некоторые производные нитрофуранового ряда [36; 149; 195]. Оперативное лечение очага гнойной инфекции обязательно дополняется внутримышечным или внутривенным введением антибиотиков. До получения результатов посева выделяемого гнойной раны на микрофлору и определения ее антибиотикорезистентности оправдано назначение противомикробных препаратов широкого спектра действия [143]. Подбор

дозировки антибиотика зависит от тяжести патологического процесса, индивидуальных особенностей организма, течения сопутствующих соматических заболеваний и потенциальных аллергических реакций на препараты, а также как было указано выше – чувствительности микрофлоры к назначаемому препарату. Задача противомикробной терапии – полная эрадикация возбудителя гнойной инфекции, поэтому продолжительность курса введения антибиотиков обычно составляет не менее 7 суток [203]. При необходимости проведения более длительной (более 10 дней) антибиотикотерапии следует обсудить возможность развития резистентности микрофлоры и целесообразность смены противомикробного средства. Поводом для замены препарата может также служить развитие осложнений и выраженных побочных эффектов различного рода [169; 224]. Для мониторинга течения заболевания и эффективности антибактериальной терапии можно выполнять общий анализ крови, акцентируя основное внимание на уровень лейкоцитоза и изменения лейкоцитарной формулы. В условиях применения антибиотиков в течение 7–10 дней и более продолжительно, ввиду высокого риска присоединения грибковой инфекции на фоне дисбиоза и подавления эндогенной нормальной микрофлоры необходимо дополнительно назначать противогрибковые препараты, такие как леворин нистатин, гризеофульвин или другие [66; 54]. Возможно применение схем лечения, включающих несколько антибиотиков [140].

Важно правильно и быстро распознать возможность присоединения анаэробной инфекции, в развитии которой обычно принимают участие до 5 штаммов микроорганизмов [81; 227; 161]. В таком случае необходимо грамотно организовать забор и доставку материала в микробиологическую лабораторию для подтверждения диагноза [35]. Терапия в данном случае должна быть направлена на все причинные факторы инфекционной природы. В отношении неспорогенных анаэробных микроорганизмов высокую активность проявляет метронидазол (250–750 мг/3 раза в сутки).

В ряде случаев назначение антибиотиков целесообразно сочетать с применением препаратов нитрофуранового ряда и сульфаниламидов. В комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области широко используются сульфаниламиды длительного действия, такие как сульфален, сульфадиметоксин или сульфапиридазин [178].

### **Дезинтоксикационная терапия**

Дезинтоксикационная терапия при флегмонах челюстно-лицевой области должна быть направлена на максимально эффективную и быструю утилизацию продуктов распада тканей и продуктов нарушения метаболизма в очаге гнойного воспаления, бактериальных ферментов и токсинов, провоцирующих развитие явлений интоксикации [77; 17; 37; 217].

С дезинтоксикационной целью назначают:

1. Обильное питье (предпочтительно, щелочное) в объеме не менее 1,5 л в сутки.

2. Внутривенно капельно вводят 4 % раствор натрия бикарбоната, физиологический раствор хлорида натрия, 5 % раствора глюкозы, 5 % раствор аскорбиновой кислоты 5 мл, 100 мг тиаминпирофосфата, 20 мг лазикса и 10 мл раствора кальция глюконата. Данные препараты вводят ежедневно в течение 4–5 дней после санации гнойного очага.

3. Из гемокорректоров с дезинтоксикационной целью используют препараты на основе низкомолекулярного поливинилпирролидона (гемодез, неокомпенсан, перистон, препараты на основе низкомолекулярного поливинилового спирта (полидез) и препараты на основе декстрана (полиглюкин, реополиглюкин, плазмодекс, реомакродекс, декстран, макродекс). Эти препараты назначаются 1–2 раза в сутки внутривенно капельно со скоростью 60 капель в минуту в объеме 1,0–1,5 л до исчезновения явлений интоксикации.

В ряде случаев целесообразным может быть назначение гемосорбции с использованием угля СКН-М; плазмафереза в сочетании с форсированным

диурезом лазиксом; гемодилюция, под контролем значений сиаловой кислоты в крови; квантовая гемотерапия (особенно при развитии септического шока), при которой проводят 2–5 раз с интервалом в 1 сутки инфузии облученной крови, динамическая магнитотерапия [123], низкоинтенсивная лазерная терапия. Использование лазерной терапии способствует нормализации гемодинамических и реологических процессов, активизирует репаративные процессы в ране и по некоторым данным обеспечивает на 15 % сокращение сроков пребывания больных флегмонами челюстно-лицевой области в стационаре [63; 122]. Дополнительную роль в терапии гнойно-некротических процессов области лица и шеи может играть гипербарическая оксигенотерапия [136; 176].

В последнее время большое внимание уделяется использованию средств энерготропной, антиоксидантной и антигипоксантажной направленности действия в составе комплексной дезинтоксикационной терапии широкого спектра заболеваний, сопровождающихся эндогенной интоксикацией. Высокая эффективность данных средств связана с воздействием на универсальные патогенетические звенья – окислительный стресс и гипоэнергетические состояния, развивающиеся практически при любом заболевании, в том числе при гнойных воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области [51; 72].

### **1.3. Состояние окислительного гомеостаза на местном и системном уровнях при гнойных хирургических заболеваниях**

В настоящее время становится очевидной недостаточная эффективность традиционной терапии гнойных хирургических заболеваний. Для повышения эффективности консервативной терапии производится поиск не только новых антибактериальных средств, но и новых возможностей патогенетической терапии, в том числе дезинтоксикационной,

метаболической, антиоксидантной, а наиболее оптимальным вариантом представляется сочетание в одном средстве нескольких необходимых свойств [128]. Окислительный стресс сопровождает течение любого воспалительного процесса и характеризуется нарушением баланса продукции и нейтрализации активных форм кислорода [85; 67; 107; 10]. Описанию нарушений прооксидантно-антиоксидантной системы у больных с гнойно-некротическими заболеваниями челюстно-лицевой области посвящено большое количество научно-исследовательских работ. Однако актуальность данной тематики остается высокой, что подтверждается в последние 5 лет многочисленными публикациями статей в отечественных и зарубежных журналах. В большинстве статей указывается, что ключевым маркером окислительного стресса у больных с гнойными воспалительными заболеваниями является исходно сниженная на 30–40 % общая антиоксидантная активность, имеющая слабые тенденции к увеличению в ходе стандартной терапии [119; 1; 154].

Считается, что изменение баланса продукции и нейтрализации свободных радикалов и высокореактивных молекул может являться одной из причин осложненного течения раневого процесса [19; 21]. В частности, известно, что течение гнойного раневого процесса на фоне сопутствующих метаболических заболеваний сопровождается статистически значимым увеличением оксидативной нагрузки и дисбалансом антиоксидантной системы на местном уровне [26; 27; 30; 97]. Отмечаются, зависящие от фаз раневого процесса, изменения общей антиоксидантной активности раневого экссудата – при переходе от гнойно-некротической фазы к фазе грануляций наблюдается выраженное снижение рассматриваемого показателя [109]. Исследователи связывают это с резким снижением продукции экссудата, но также может быть обусловлено снижением функциональных резервов системы антиоксидантной защиты. На системном уровне – в крови, определяются несколько сниженные значения антиоксидантного потенциала

плазмы крови в первую фазу раневого процесса, однако в процессе очищения и заживления раны, при переходе к фазе грануляции отмечается постепенное возрастание рассматриваемого параметра. Таким образом, наблюдаются логичные изменения – истощение защитного потенциала антиоксидантной системы организма в ходе развития патологического процесса с постепенным увеличением в периоде реконвалесценции. На локальном уровне изменения могут подчиняться другим закономерностям, связанным с особенностями секреции и экскреции биологических жидкостей, обособленностью патологического очага и др. [42; 216].

В первую фазу раневого процесса наблюдается резкая интенсификация свободнорадикальных процессов, вызванная в основном направленной продукцией активных форм кислорода в макрофагах, называемой «окислительным взрывом». Переход в фазу грануляций сопровождается снижением активности окислительных процессов на местном уровне до показателей ниже нормальных значений, определяемых по уровню спонтанной и индуцированной хемилюминесценции. Аналогично изменяется содержание продуктов окислительных модификаций биомолекул – малоновый диальдегид, диеновые и триеновые конъюгаты и др. Важным также является практически полное совпадение показателей, характеризующих изменения активности свободнорадикальных процессов в крови и в раневом экссудате. Хорошо коррелируют параметры тиолового гомеостаза плазмы крови с показателями интенсивности свободнорадикальных процессов. Так на фоне усиления окислительных повреждений у больных флегмонами мягких тканей наблюдается снижение содержания сульфгидрильных групп белков плазмы крови на 50–60 %. В более поздние сроки (вторая-третья фазы раневого процесса) наблюдается постепенный прирост данного показателя, связанный со снижением прооксидантной нагрузки. Тиоловое звено антиоксидантной системы считается одним из наиболее чувствительных, ввиду низкого окислительно-

восстановительного потенциала SH-групп белков или низкомолекулярных тиолов, таких как глутатион или липоевая кислота [168; 212]. Глутатион является центральным метаболитом в регуляции клеточного редокс гомеостаза, тиолсодержащие белки обеспечивают регуляцию окислительно-восстановительного обмена в плазме крови. Таким образом, снижение уровня SH-групп в плазме крови может служить даже более объективным критерием состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса, чем общая антиокислительная активность, чаще воспринимаемая в качестве ключевого интегрального показателя крови и других биологических жидкостей [109; 78; 147; 148].

У больных флегмонами шеи показано развитие дисбаланса активности ферментов первых двух линий антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы и каталазы. В данном звене регистрируются обычно синхронные изменения в раневом экссудате и в эритроцитарной взвеси крови. В первую фазу регистрируется относительное преобладание супероксиддисмутазной активности, а во вторую – каталазной. Такие изменения ферментов антирадикальной защиты свидетельствуют о направленности нарушений окислительного метаболизма в ту или иную фазу раневого процесса, но не позволяют судить о его степени тяжести или распространенности. Это также подтверждается данными об отсутствии корреляции между соотношением активности КАТ/СОД и площадью раневой поверхности. При том, что имеются данные о сильной корреляции между другими вышеописанными показателями крови (показатели хемилюминесценции, содержания продуктов перекисного окисления липидов, общая антиоксидантная активность, уровень тиоловых групп) и размером очага патологического процесса [109; 147].

Наблюдение за состоянием прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза у больных с гнойными хирургическими заболеваниями имеет практический интерес, поскольку позволяет в некоторой степени

персонифицировать проводимую терапию. В частности наблюдение за развитием процесса на местном уровне (в раневом экссудате) в зависимости от характера изменений позволяет обоснованно использовать средства прооксидантной или антиоксидантной направленности действия [82].

#### **1.4. Антиоксидантная терапия при флегмонах челюстно-лицевой области**

В настоящее время накоплено большое количество сведений о целесообразности и эффективности проведения антиоксидантной терапии раневого процесса у больных флегмонами челюстно-лицевой области одонтогенного происхождения. Целесообразность проведения такой терапии обусловлена, прежде всего, широким спектром нарушений окислительного гомеостаза, описанных выше. Проведение стандартного комплекса консервативных лечебных мероприятий недостаточно эффективно и обуславливает затяжной характер органоспецифической и функциональной реабилитации организма больных флегмонами челюстно-лицевой области. Эффективность дополнительной антиокислительной коррекции подтверждается не только нормализацией прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса, но и позитивной динамикой морфологических характеристик раневого процесса, клинических данных, отражающих состояние патологического процесса на местном и организменном уровнях [49; 159; 20; 76].

На кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России под общим руководством Т.В. Гайворонской проведено большое количество исследований в направлении использования антиоксидантной коррекции. В одной из последних работ представлена оценка клеточного состава экссудата гнойной раны на фоне комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области с

использованием антиоксиданта «Рексод» и антигипоксанта «Мафусол» [121]. «Рексод» содержит фермент супероксиддисмутазу, обеспечивающую нейтрализацию супероксидных анион-радикалов в самом начале зарождения свободнорадикальных реакций. «Мафусол» позиционируется в качестве антигипоксанта, содержащего фумарат натрия – один из метаболитов цикла трикарбоновых кислот, способного устранять нарушения энергетического обмена и снижать уровень закисления тканей в результате метаболического ацидоза, также характерного для гипоксии. В данной работе отмечается, что в процессе лечения с использованием антиоксидантов ускоряется снижение общего количества клеток (лейкоциты) в раневом экссудате, по сравнению с традиционной схемой терапии. Исследователи оценивали также изменения количества гранулоцитов и мононуклеаров в мазках-отпечатках раневого экссудата в процессе лечения. Снижение общего количества клеток достигало максимальных значений на 5-е и 8-е сутки лечения, при этом на фоне антиоксидантной терапии определены статистически значимо более низкие значения показателя. В разы более низкие значения не только общего количества клеток, но и количества гранулоцитов и мононуклеаров определено в группе больных, получавших и «Рексод», и «Мафусол». Авторы достаточно обосновано трактуют полученные результаты как доказательство позитивного влияния используемых препаратов на репаративные процессы в ране. Ранее было показано [23], что использование «Рексода» у больных с гнойными воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области способствует активации неспецифического звена системы иммунной защиты. Так у больных на фоне антиоксидантной терапии регистрируется статистически значимый более высокий уровень активации ядер нейтрофильных гранулоцитов, относительно больных, получавших традиционное лечение. Авторы предполагают, что это может быть связано с модуляцией прооксидантного ответа нейтрофилов, в том числе обеспечиваемого их миелопероксидазной системой,

антиоксидантными эффектами препарата. Таким образом, на фоне внутривенного введения препарата «Рексод» отмечается повышение общей биологической активности клеток, что также подтверждается динамикой изменения содержания катионных белков и гликогена. По мере очищения раны определяются обратные изменения системы неспецифической иммунной защиты – снижается уровень окрашивания ядер нейтрофилов.

Влияние препаратов «Рексод» и «Мафусол» на динамику концентрации веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, отражающих накопление продуктов окислительных модификаций и эндотоксикоз, также исследовано у больных флегмонами челюстно-лицевой области [120]. В данном исследовании подтверждена наибольшая эффективность сочетанного использования выбранного антиоксиданта и антигипоксанта в составе комплексной терапии, что проявлялось постепенным снижением уровня ТБК-активных продуктов в гемолизате эритроцитов и достижением уровня контрольной группы (практически здоровые лица) к 15-у дню лечения. В тоже время на фоне традиционной терапии сохранялся дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы. Аналогичные данные были получены и при оценке содержания ТБК-активных продуктов в плазме крови.

Использование в аналогичных клинических условиях препаратов «Рексод» и «Реамберин» показало возможность ускорения темпов регенерационного процесса гнойных ран челюстно-лицевой области [60; 74]. На фоне использования данных средств и гипохлорита натрия наблюдается снижение интенсивности проявления воспалительной реакции, нормализация окислительного гомеостаза, уменьшение нейтрофильной инфильтрации, увеличение содержания макрофагов, ускорение ангиогенеза и появления молодых фибробластов. Оценка морфологического состояния раневого процесса на фоне использования анализируемых препаратов демонстрирует возможность уже через 5 суток достичь результата 8-ми дневной стандартной терапии. «Реамберин» – дезинтоксикационный препарат янтарной кислоты с

выраженными антиоксидантными и антигипоксантами эффектами, использование его на фоне дополнительного введения гипохлорита натрия позволяет усилить репарационные процессы в ране, очищенной от микрофлоры и тканевого детрита. На системном уровне эффективность такой терапии подтверждается статистически значимо более низкими значениями содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови и эритроцитах, а также сорбционной способности эритроцитов в процессе лечения по сравнению с показателями на фоне традиционной коррекции [56]. Введение «Реамберина» дополнительно к оперативному вмешательству способствует снижению уровня вязкости крови на 35 %, увеличенному до оперативного вмешательства до 10 % относительно нормальных значений. Реамберин наиболее активно способствует не только снижению вязкости плазмы крови, но и воздействует на показатели агрегации и деформируемости эритроцитов, что наблюдается даже при инкубации эритроцитарной взвеси с рассматриваемым препаратом янтарной кислоты [55; 59; 46].

Под руководством профессора Е.А. Дурново на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсом пластической хирургии Приволжского исследовательского медицинского университета разработан ряд оригинальных способов лечения флегмон области лица и шеи с использованием перфторана и озонотерапии, стимулирующих функциональную активность системы антиоксидантной защиты. В ходе озонотерапии внутривенно вводили озонированный физиологический раствор (3–5 сеансов по 400 мл с концентрацией озона 1200–1800 мкг/л), проводили местную обработку раны (400 мл с концентрацией озона 2500–4000 мкг/л) и полоскание полости рта (400 мл с концентрацией озона 1200–1800 мкг/л) озонированным раствором. При этом авторами отмечается, что рекомендуемые дозировки и способы применения не оказывают негативного влияния на показатели оксидативного повреждения липидов, что подтверждалось показателями общей

антиокислительной активности плазмы крови и концентрацией малонового диальдегида. Полоскание ротовой полости озонированной водой способствовало даже росту общей антиоксидантной активности ротовой жидкости [38]. В ходе проведения терапии перфтораном вводили препарат в дозировке 1–3 мл/кг массы тела больного перед или сразу после оперативного вмешательства с дальнейшей ежедневной обработкой раны раствором перфторана. Сам препарат антиоксидантом не является, однако ввиду его влияния на гемодинамику, доставку кислорода к тканям, мембраностабилизирующих эффектов, перфторан оказывает позитивное действие на энергетический обмен и состояние окислительного гомеостаза, в том числе продукцию и нейтрализацию активных форм кислорода. Авторами в клинических исследованиях показана возможность нормализации показателей перекисного окисления липидов у больных флегмонами челюстно-лицевой области [113; 41]. Также группой авторов разработан способ определения характера течения острых воспалительных заболеваний ротовой полости, основанный на оценке показателей хемилюминесценции ротовой жидкости и содержания в ней диеновых конъюгатов и оснований Шиффа – продуктов окисления биомолекул, прежде всего липидов [40]. Положительные эффекты озонотерапии при бактериальных инфекциях кожи описаны и в зарубежной литературе, где такая терапия позиционируется, прежде всего, как аналог антибактериальной [218; 219].

Описаны интересные данные по эффективности местного применения митохондриального антиоксиданта 10-(6'-пластохинонил) бромида децилтрифенилфосфония для обработки ран у больных с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области [100]. Пока не проводились крупные клинические исследования, однако данные экспериментальных работ и описанные клинические случаи позволяют авторам работы предполагать, что использование данного средства позволит существенно снизить риски развития осложнений раневого процесса.

Важность оценки маркеров эндотоксикоза и окислительного стресса, а также их коррекция у больных с обширными гнойными процессами в челюстно-лицевой области подчеркивается В.В. Богатовым и соавт. (2013). Группа авторов из Тверской государственной медицинской академии провели клинико-патогенетическое обоснование применения препарата «Мексидол» в условиях гнойных хирургических заболеваний органов головы и шеи. Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) является ингибитором свободнорадикальных процессов, снижает интенсивность перекисного окисления липидов, стабилизирует структуру клеточных мембран. Исследователи рекомендуют больным флегмонами челюстно-лицевой области и клинико-лабораторными проявлениями эндогенной интоксикации включать в схему терапии «Мексидол» по 100–250 мг внутривенно 3 раза в сутки в течение 5–7 суток. Однако одним из основных патогенетических обоснований использования антиоксиданта данная группа авторов считает необходимость коррегировать функциональные нарушения гемато-энцефалического барьера в следствие эндотоксикоза. Тем не менее, показано его положительное влияние на течение раневого процесса, отмечаются нормализация показателей окислительного гомеостаза, ускорение заживления ран, снижение риска развития осложнений и сокращение сроков госпитализации [14, 15, 16]. Эффективность использования «Мексидола» была подтверждена и другими исследователями [84; 114]. В частности по данным В.С. Хлыбова и соавт. использование рассматриваемого препарата способствует сокращению на 2,5 дня время пребывания больного фурункулом лица в стационаре.

В литературе имеется ряд работ белорусских авторов, посвященных анализу эффективности использования препарата «Мексибел» и «Мексидол» в терапии флегмон челюстно-лицевой области [49; 6]. «Мексибел» позиционируется как препарат, обладающий антиоксидантными, антигипоксантами, липидрегулирующими и цитопротекторными

свойствами. В ходе исследований было установлено, что данный препарат в экспериментальных условиях способствует ускорению очищения гнойной раны, более быстрому сокращению ее размеров и появлению признаков эпителизации [52].

Специалистами из Украинской медицинской стоматологической академии были исследованы возможности использования нанокапсул фосфатидилхолина в комплексе консервативного лечения больных одонтогенными флегмонами дна ротовой полости [2]. Использование данного препарата способствовало статистически значимому снижению экссудации гнойной раны, ускорению появления грануляций и эпителизации раны. Авторы связывают эффекты фосфатидилхолина с его антигипоксантажной, антиоксидантной и иммуностимулирующей активностью.

С целью коррекции нарушений системы глутатиона лейкоцитов периферической крови, кожи и мышц в области флегмоны челюстно-лицевой области были апробированы альфа-токоферол и ретинол – витамины-антиоксиданты (витамины Е и А) [168; 24]. В данном случае в течение 1-й недели терапии была показана частичная нормализация активности глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и содержания восстановленного глутатиона.

Значительные результаты были достигнуты при использовании у больных одонтогенными флегмонами препарата «Глутоксим», содержащего глутатион (тиолсодержащий трипептид гамма-глутамил-цистеинил-глицин) [45]. Глутатион участвует в тиол-дисульфидном обмене в основном внутри клетки, где он является центральным регулятором редокс гомеостаза, но принимает важное участие и в регуляции окислительно-восстановительных процессов во внеклеточном пространстве. В плазме крови глутатион может активно защищать тиоловые группы белков от их окисления и потери самими молекулами протеинов функциональной активности. Включение препарата «Глутоксим» в традиционную схему терапии позволило значительно

ускорить сроки нормализации клинико-лабораторных показателей [5]. Так общее количество лейкоцитов в периферической крови и значение лейкоцитарного индекса интоксикации возвращались к нормальным значениям уже на 3-и сутки терапии (без дополнительного введения антиоксиданта – на 7-е сутки), а уровень СОЭ и соотношения альбумины/глобулины – на 7-е. В тоже время на фоне стандартной терапии уровень альбуминово-глобулинового коэффициента не достигал нормальных значений. На 7-е сутки терапии снижалась до контрольных значений интенсивность свободнорадикальных процессов в плазме крови, определяемая хемилюминесцентным методом. Без введения «Глутаксима» показатели хемилюминесценции даже на 14-е сутки лечения превышали контрольные значения на 14 %. Статистически значимо отличались показатели системы глутатиона. На фоне введения «Глутаксима» уровень глутатиона в эритроцитах увеличивается на 10–25 %, в то время как при стандартной терапии – снижается на 30–47 %; активность ферментов глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы поддерживается на более высоком уровне. Необходимо отметить, что согласно литературным данным введение трипептида глутатиона способствовало наиболее значимым, среди всех рассмотренных средств антиоксидантной направленности действия, изменениям не только биохимических показателей, но и общеклинических параметров, наиболее часто использующихся для оценки степени тяжести патологического процесса.

В англоязычной литературе не так много работ, посвященных исследованию возможностей антиоксидантной терапии флегмон челюстно-лицевой области, однако достаточно статей, посвященных изучению других локализаций гнойных воспалительных заболеваний. В частности имеются некоторые сведения об эффективности применения тиосульфата натрия у больных с патологической кальцификацией, осложненной развитием флегмон нижних конечностей [146]. Сообщается не только о высокой

хелатирующей активности препарата, позволяющей эффективно связывать ионы кальция, но и о потенциальной антиоксидантной активности, обеспечивающей подавление генерации активных форм кислорода, снижение выраженности окислительного стресса в клетках, что в целом снижает интенсивность воспалительных процессов и прогрессирование заболевания.

В экспериментальных условиях показана возможность использования рутина, одного из наиболее активных биофлавоноидов, с целью снижения выраженности воспалительного процесса нижних конечностей у мышей, моделируемого введением формалина. Исследования показали, что рутин вызывает заметное улучшение времени облизывания лап в 1-е сутки, снижение на 33–37 % отека лапы на 3-й день, тогда как в контроле отек только усиливался. Кроме того, определено прогрессирующее снижение содержания малонового диальдегида в ткани печени и нормализация активности супероксиддисмутазы [213; 166].

Для профилактики рецидивов рожистого воспаления и флегмон у больных раком с вторичной лимфедемой некоторые авторы рекомендуют терапию селеном, назначаемого в суточных дозировках 1000 мкг в первую неделю, 300 мкг во вторую и третью недели, от 100 до 200 мкг с четвертой по 15-ю неделю [183; 159]. Селен – микроэлемент-антиоксидант, входящий в состав некоторых форм глутатионпероксидазы. Авторы не отмечали неблагоприятных реакций на терапию, в процессе лечения не было зафиксировано ни одного случая рецидива рожистого воспаления. В течение 3-х месяцев после терапии исследователи зафиксировали только 1 случай рецидива из 29-ти наблюдаемых больных, тогда как в группе пациентов, получавших плацебо ( $n = 28$ ) частота рецидивов составила 54 %.

Таким образом, проведение антиоксидантной и энерготропной метаболической терапии в составе комплексного лечения флегмон челюстно-лицевой области является не только патогенетически обоснованным, но и оправданным с позиции имеющихся результатов экспериментальных и

клинических исследований использования различных препаратов. Тем не менее, эффективность разработанных на сегодняшний день способов коррекции все еще далека от оптимальной, что актуализирует дальнейший поиск новых средств антиоксидантной направленности действия или разработку новых эффективных схем комплексной терапии.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Экспериментальная часть исследования

Экспериментальное исследование эффективности дезинтоксикации и энерготропной коррекции нарушений окислительного гомеостаза при флегмонах подчелюстной области было выполнено с использованием 100 самцов крыс линии Wistar массой 240–260 г. Все животные были разделены на 5 групп по 20 особей в каждой. Первые 20 крыс сформировали контрольную группу, животным которой не выполняли моделирование патологического состояния. Крысам 2–5-й групп проводилось моделирование флегмоны подчелюстной области по методике [70; 48]. Для этого в 1 и 3-й день эксперимента животным подкожно в области спины вводили 2,5 % эмульсию гидрокортизона ацетата в дозировке 200 мг/кг массы тела для супрессии иммунной системы (рисунок 2.1). В 5, 7 и 9-й дни эксперимента лабораторным животным вводили 0,2 мл суспензии *Staphylococcus aureus*, содержащей около 400 млн микробных тел, под надкостницу нижней челюсти с вестибулярной поверхности в области моляров. На 11–12-й день с начала эксперимента у 60–70 % животных развивалось гнойно-некротическое воспаление в области введения суспензии микроорганизмов (рисунок 2.2). Животные, у которых не развивалась флегмона подчелюстной области, исключались из дальнейшего эксперимента. Таким образом, количество особей во 2–5-й группах, прошедших весь цикл эксперимента, составило: во второй группе – 14 крыс, в 3-й группе – 16, в 4-й группе – 15 и в 5-й группе – 14 животных.

На фоне развития патологического процесса проводилось оперативное вмешательство, направленное на вскрытие и санирование очага гнойно-некротического воспаления. В некоторых случаях к этому времени гнойный очаг вскрывался самопроизвольно.



**Рисунок 2.1** – Этапы моделирования патологического процесса

После выполнения оперативного вмешательства проводили антибактериальную терапию, включающую внутримышечное введение гентамицина.

Со дня развития гнойного процесса в подчелюстной области также начинали проведение дезинтоксикационной терапии. Животным 2-й группы (группа сравнения) вводили ежедневно внутривентрально физиологический раствор в дозировке 10 мл/1 кг массы тела.



**Рисунок 2.2** – Клиническая характеристика крыс на разных этапах формирования гнойно-некротического процесса

Крысам 3-й группы внутрибрюшинно вводили 10 мл/1 кг массы тела раствора цитофлавина (НТТФ Полисан), предварительно разведенного в физиологическом растворе (10 мл цитофлавина в 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия). Крысам 4-й группы внутрибрюшинно вводили ремаксол (НТТФ Полисан) в дозировке 10 мл / 1 кг массы тела. Животным 5-й группы вводили реамберин (НТТФ Полисан) внутрибрюшинно в дозировке 10 мл/1 кг массы тела (рисунок 2.3).

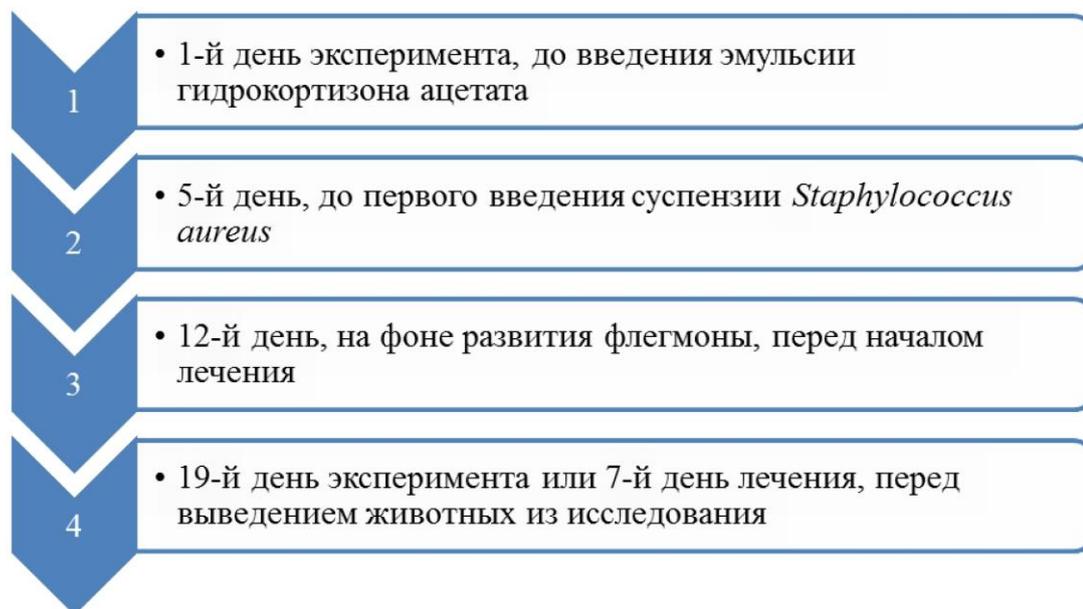


**Рисунок 2.3** – Дизайн эксперимента: стандартная терапия включает вскрытие и санацию гнойного очага и антибиотикотерапию

Все три используемых препарата в инфузионной форме широко представлены на рынке и уже достаточно хорошо известны в клинической практике. При этом они имеют незначительные отличия в показаниях к применению и заявленных свойствах, несмотря на близость состава действующих компонентов. Кроме исключительно дезинтоксикационных свойств данные препараты обладают выраженными антиоксидантным и антигипоксантным эффектами, что актуально, учитывая одну из ведущих ролей интенсификации свободнорадикальных реакций при воспалительных процессах.

Биологический материал (кровь) забирали у животных до начала эксперимента (в 1-й день, до введения эмульсии гидрокортизона ацетата), на 5-й день (до первого введения суспензии *Staphylococcus aureus*), на 12-й день

(на момент развития флегмон подчелюстной области, до начала лечения) и на 7-е сутки терапии перед выводом животных из эксперимента (рисунок 2.4).



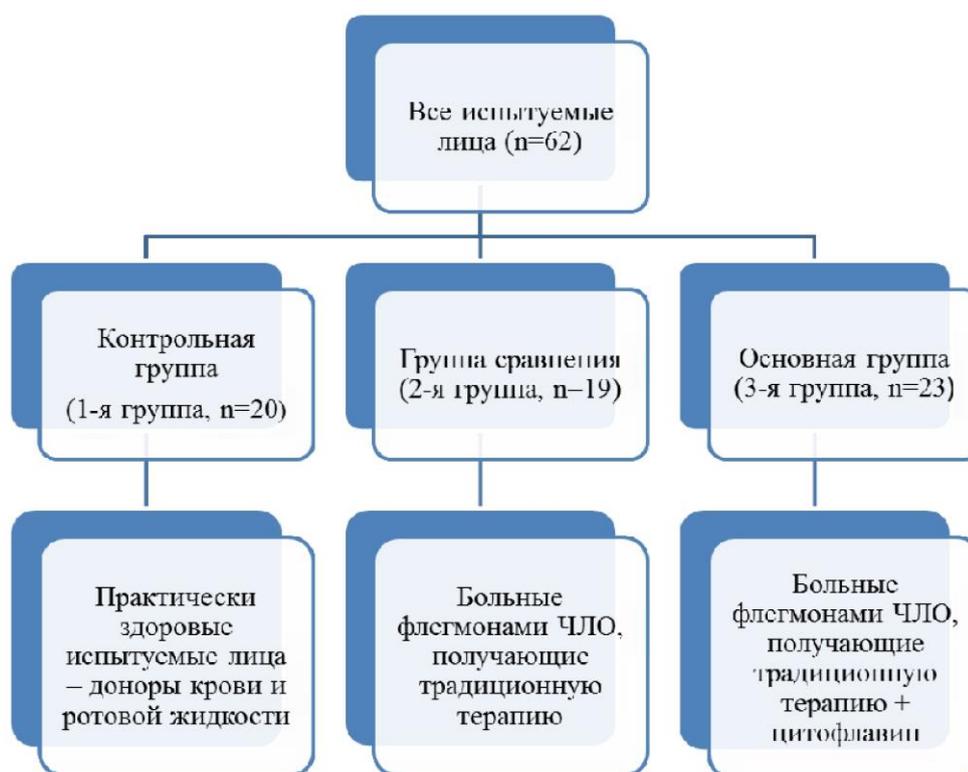
**Рисунок 2.4** – Этапы забора биологического материала (крови) у лабораторных животных

Таким образом, биохимические исследования крови лабораторных животных проводились на 4 этапах эксперимента.

Все манипуляции в рамках проводимого эксперимента осуществляли в специально выделенном боксе учебно-производственного отдела (вивария) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Работы с суспензией *Staphylococcus aureus* проводили в соответствии со всеми правилами и нормами при работе с условнопатогенными микроорганизмами, с соблюдением всех требований асептики и антисептики. Работы с лабораторными животными выполняли в соответствии с требованиями и принципами, изложенными в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных целях (Страсбург, 1986). Все болезненные манипуляции проводили под общим обезболиванием с использованием Золетила 100 (Вирбак, Франция), предварительно вводимого внутримышечно в дозе 15 мг/кг.

## 2.2. Клиническая часть исследования (общая характеристика клинического материала)

Клиническая часть исследования проведена на базе челюстно-лицевого отделения ГБУЗ «КБСМП г. Краснодара» МЗ КК. Объектом клинического исследования были 42 больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области, локализованными в крыловидно-челюстном, подчелюстном или окологлоточном пространствах, и 20 волонтеров. Все пациенты были разделены на три группы (рисунок 2.5).



**Рисунок 2.5** – Дизайн клинической части исследования

Первая группа (контрольная группа) представлена 20 пациентами, находившимися на лечении по поводу плановых оперативных вмешательств без сопутствующей соматической патологии (11 женщин и 9 мужчин, средний возраст  $35 \pm 4,0$  лет).

Больные второй группы ( $n = 19$ , 8 женщин и 11 мужчин, средний возраст  $38,5 \pm 2,5$  лет) получали традиционное лечение, включающее оперативное

вмешательство, направленное на вскрытие и санирование гнойного очага, антибиотикотерапию и дезинтоксикационную терапию. Больные третьей группы ( $n = 23$ , 9 женщин и 14 мужчин, средний возраст  $40,0 \pm 3,5$  лет) получали традиционное лечение с дополнительным введением цитофлавина в схему дезинтоксикационной терапии. Цитофлавин вводили в объеме 10 мл внутривенно капельно при разведении в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида один раз в сутки в течение 5 суток, начиная со дня поступления больного в стационар и выполнения оперативного вмешательства.

В обе клинические группы вошли больные в компенсированном состоянии со среднетяжелым течением гнойного воспалительного процесса, локализованного в челюстно-лицевой области без сопутствующей общесоматической патологии.

Для биохимических исследований у больных проводился забор крови и ротовой жидкости в день поступления, в 1, 3 и 5-й дни лечения больного в стационаре. Таким образом, забор биологического материала осуществляли 4 раза, что позволило изучить динамику изменения биохимических показателей в процессе лечения больных флегмонами челюстно-лицевой области и наиболее адекватно оценить влияние цитофлавина.

Проведение исследований базировалось на этических принципах и требованиях, сформулированных в Хельсинской декларации (64-ая Генассамблея ВМА, Форталеза, 2013), и Федеральном законе Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Всем испытуемым лицам перед исследованием подробно разъясняли суть исследования и объем их участия, права, обязанности и возможные риски. Испытуемых лиц включали в исследование только при условии подписания добровольного информированного согласия. Выполнение исследования было одобрено на заседании независимого этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 57 от 29.11.2017 г.).

### **2.3. Общая клиническая характеристика состояния больных 2-й и 3-й групп на момент поступления в стационар**

Воспалительный процесс у всех больных основных клинических групп сопровождался характерными симптомами интоксикации организма: увеличенной температурой тела до 38 °С, тахикардией с ЧСС > 90 уд/мин, тахипноэ с ЧДД > 20 раз/мин, лейкоцитозом свыше  $12,0 \times 10^9/\text{л}$ , или реже выявлялась лейкопенией ниже  $4,0 \times 10^9/\text{л}$ , увеличением доли юных форм лейкоцитов, составлявших более 10 %. Больные предъявляли традиционные жалобы на наличие припухлости мягких тканей, на боль различной интенсивности, на ограничение открывания рта и затрудненный прием пищи. Выраженность местных проявлений зависела от распространенности и глубины расположения очага гноного воспалительного процесса. При внешнем осмотре у пациентов наблюдался различный по размеру коллатеральный отек поднижнечелюстной области, околоушно-жевательной области и щечной области. Кожа при неглубоко расположенных воспалительных процессах в складку не собиралась, или собиралась с напряжением, лоснилась, при пальпации определялся плотный резко болезненный инфильтрат, за счет которого затруднена пальпация поднижнечелюстных лимфатических узлов. На противоположной стороне лимфатические узлы были умеренно увеличены в размерах, мягкие, незначительно болезненны, с подлежащими тканями не спаяны. Открывание полости рта болезненно, резко ограничено до 2 см за счет инфильтрации медиальной крыловидной мышцы, глотание болезненно. Слюна густая, тягучая. Слизистая оболочка преддверия полости рта бледно-розовая, умеренно увлажненная, а в области челюстно-язычного желобка отечна, гиперемирована, пальпируется умеренно болезненный инфильтрат. Из данных анамнеза установлено, что причиной заболевания у всех больных 2-й и 3-й групп был острый периодонтит или обострение его хронической

формы, острый гнойный периостит. Обращение больных 2-й группы за помощью в лечебно-профилактическое учреждение в среднем было на  $4,1 \pm 0,6$  сутки от момента появления первых признаков заболевания, у больных 3-й группы – на  $4,3 \pm 0,9$  сутки.

Всем больным, включенным в исследование, проводился сопоставимый по характеру и объему комплекс лечебных мероприятий, включающий вскрытие, ревизию и адекватное дренирование заинтересованных клетчаточных пространств. Под общим обезболиванием выполняли разрез в подчелюстной области на 2 см ниже края нижней челюсти, окаймляющий угол челюсти, тупое проникновение с параллельной электрокоагуляцией и перевязкой крупных сосудов, ревизия очага гнойной инфекции и дренирование всех трех пространств жесткими дренажами.

После вскрытия осуществляли перевязки гнойной раны 2 раза в день с промыванием 0,05 % раствором хлоргексидина, заменой дренажей и наложением асептической повязки с мазью Левомеколь или Левосин.

В качестве антибактериальной терапии назначали больным 2-й и 3-й групп цефтриаксон 1 г внутримышечно каждые 12 часов. Дезинтоксикационная терапия проводилась до исчезновения симптомов интоксикации. При наличии определенной симптоматики и показаний назначали супрастин внутримышечно 1 мл на ночь, для обезболивания использовали нестероидное противовоспалительное средство кеторолак.

В комплекс лечения больных 3-й группы в дополнение к традиционному лечению был включен препарат янтарной кислоты и кофакторов энергетического обмена – цитофлавин, обладающий антиоксидантными и антигипоксантами свойствами, который вводили в объеме 10 мл внутривенно капельно при разведении в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида один раз в сутки в течение 5 дней, начиная с момента поступления больного в стационар и выполнения оперативного вмешательства.

## **2.4. Описание и подготовка биологического материала для биохимических исследований**

Кровь забирали из локтевой вены испытуемых лиц в объеме 7–8 мл (хвостовой вены в объеме 0,5–0,7 мл у животных) в пробирки с гепарином натрия, ротовую жидкость у испытуемых лиц контрольной группы и у больных собирали методом сплевывания без дополнительной стимуляции саливации в объеме 4–5 мл в чистые пластиковые емкости. В ряде случаев в ротовой жидкости присутствовала кровь, особенно после оперативных вмешательств. Так как такие образцы исключались из исследований, количество образцов ротовой жидкости было меньше количества образцов крови [19]. Кроме биохимических исследований крови и ротовой жидкости, проводилась оценка динамики цитологической картины раневого экссудата на 1, 3, 5 и 8-е сутки лечения [71].

Полученные образцы крови и ротовой жидкости доставляли в клиничко-диагностическую лабораторию ГБУЗ «КБСМП г. Краснодара» МЗ КК и научно-исследовательскую лабораторию кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России для проведения дальнейших лабораторных исследований. Ротовую жидкость центрифугировали в течение 15 минут при 3000 об/мин для получения прозрачного супернатанта, с которым проводили все дальнейшие работы. Цельную кровь также подвергали центрифугированию в течение 15 минут при 3000 об/мин для получения эритроцитарной массы и плазмы крови. Эритроцитарную массу для подготовки к исследованиям ее прооксидантно-антиоксидантного статуса трижды отмывали физиологическим раствором и готовили гемолизаты с использованием холодной дистиллированной воды в соотношении 1 : 9, 1 : 99, 1 : 199 и 1 : 999.

## **2.5. Цитологические методы исследования раневого экссудата**

Мазки-отпечатки брали с различных участков раневой поверхности на 1, 3, 5 и 8-е сутки после оперативного вмешательства по поводу флегмон. Появление ярких, сочных грануляций в ране в сроки на 5–8-е сутки было показанием для наложения вторичных швов на рану. При этом учитывали, что срастанию соприкасающихся грануляций в случае неосложненного течения раневого процесса не препятствуют ни остатки гнойного детрита, ни оставшиеся в некотором количестве микроорганизмы [68]. Мазки-отпечатки выполняли методом легкого прикосновения поверхностью стерильной канцелярской резинки, с последующим перенесением материала на предметные стекла. Окрашивание фиксированных мазков выполняли по методу Романовского-Гимза. Подсчет клеток в препарате в количестве 100–300 штук вели под иммерсионным увеличением (x 1000). Результаты подсчета клеточного состава выражали в процентах к общему количеству клеток без учета присутствия эритроцитов.

## **2.6. Биохимические исследования крови и ротовой жидкости**

Для оценки общего состояния и степени тяжести патологического процесса у больных флегмонами челюстно-лицевой области и у лабораторных животных проводили исследования содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой в крови, как маркеров эндогенной интоксикации. С целью оценки эффективности дезинтоксикационной терапии проводили исследование состояния прооксидантно-антиоксидантной системы крови и ротовой жидкости.

### **2.6.1. Исследование содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой**

Исследование степени тяжести эндогенной интоксикации, во многом определяющей общее состояние больного, представляет сложную задачу,

ввиду отсутствия специфических токсических компонентов. При эндогенной интоксикации различного генеза происходит накопление в крови компонентов деградации собственных тканей, часто сопровождающееся еще и нарушением их выведения. Среди веществ, образующихся в ходе разрушения биомолекул, в том числе в очаге гнойного воспаления, выделяют среднемолекулярные пептиды, обладающие значительной физиологической активностью, и ряд низкомолекулярных соединений. К низкомолекулярным компонентам относят вещества, присутствующие в клетках и в крови в норме, такие как аммиак, мочевины, мочевая кислота, глюкоза, гомоцистеин и др. В условиях эндотоксикоза концентрация этих веществ резко возрастает, увеличивается вероятность проявления их токсических свойств. Оптические свойства этих соединений, обуславливающих поглощение света в области  $\lambda = 238\text{--}300$  нм, используют для относительной оценки общего содержания так называемых веществ со средней и низкой молекулярной массой. К преимуществам метода их определения относят быстроту, отсутствие необходимости использования редких и дорогих реагентов и оборудования, информативность, свидетельствующую об общем неспецифическом уровне эндогенной интоксикации, который в большинстве случаев хорошо коррелирует со степенью тяжести патологического процесса.

Для определения относительного содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой в крови использовали плазму крови и разведенную в 2 раза физиологическим раствором эритроцитарную взвесь. К 500 мкл рассматриваемых биологических жидкостей добавляли 250 мкл 20 % раствора трихлоруксусной кислоты для депротенинизации. После тщательного встряхивания в течение 10–15 минут центрифугировали полученную взвесь при 3000 об/мин в течение 30 минут для полного осаждения белков. Затем 200 мкл полученного супернатанта разбавляли в 10 раз физиологическим раствором и записывали спектр поглощения данного раствора в диапазоне длин волн 238–298 нм против холостой пробы. Содержание веществ со

средней и низкой молекулярной массой оценивали по площади под кривой, образуемой спектром поглощения, без учета отрицательных значений [58].

### **2.6.2. Исследование состояния прооксидантно-антиоксидантной системы**

Усиление продукции активных форм кислорода, других свободных радикалов и сильных окислителей характерно для развития любого воспалительного процесса и является одним из ведущих патогенетических звеньев, обуславливающих прогрессирование патологического процесса и развитие осложнений. Для ограничения протекания свободнорадикальных процессов, как в физиологических условиях, так и при патологии, эволюционно сформирована многоуровневая эндогенная антиоксидантная система. Разные компоненты антиоксидантной системы работают в водной или гидрофобной фазах, нейтрализуют первично образуемые радикалы, или участвуют в репарации окислительных повреждений. Другие компоненты участвуют в регенерации антиоксидантов многократного использования. Все это делает невозможным объективную оценку состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса организма путем определения активности или содержания отдельных компонентов. Поэтому в исследовании было спланировано комплексное изучение состояния разных звеньев антиоксидантной системы и содержания прооксидантных факторов. Для оценки ферментного звена антиоксидантной системы проводили определение активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы в эритроцитарной взвеси и ротовой жидкости. Для оценки неферментного звена антиоксидантной системы определяли уровень общей антиоксидантной активности плазмы крови и ротовой жидкости, в эритроцитарной взвеси определяли содержание восстановленного глутатиона и определяли уровень тиоловых групп белков плазмы крови. Для оценки интенсивности действия прооксидантных факторов определяли содержание

продуктов окислительных модификаций биомолекул, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивные продукты). Исследование активности ферментов антирадикальной защиты проводили с использованием оптических методов регистрации. Активность супероксиддисмутазы определяли по способу, основанному на оценке степени торможения аутоокисления кверцетина, интенсивно поглощающего свет при длине волны 406 нм, в условиях слабощелочной среды (рН 8,35) в присутствии N,N,N,N-тетраметилэтилендиамина [62]. Активность каталазы определяли по способу, основанному на определении скорости расщепления пероксида водорода в ходе его ферментативного разложения. Регистрацию изменений концентрации пероксида водорода проводили в УФ-области спектра при длине волны 260 нм [58]. Активность глутатионредуктазы определяли по способу, предполагающему оценку скорости расщепления НАДФН+Н<sup>+</sup> (по изменению величины оптического поглощения при  $\lambda = 340$  нм) в ходе восстановления глутатиона [58]. Активность глутатионпероксидазы определяли по способу, основанному на оценке скорости использования глутатиона в реакции ферментативного восстановления трет-бутилгидропероксида. Концентрацию восстановленной формы глутатиона при этом оценивали с помощью 5,5'-дитиобис-2-нитробензойной кислоты, которая взаимодействует с тиоловыми группами с высвобождением тионитрофенильного аниона, интенсивно поглощающего свет при  $\lambda = 412$  нм. Последняя реакция также лежала в основе определения базальной концентрации восстановленного глутатиона в эритроцитарной взвеси и уровня тиоловых групп белков плазмы крови [58; 57]. В ходе определения уровня тиоловых групп белков плазмы крови оценивали не только суммарное содержание SH-групп, но и их содержание после частичного окисления раствором пероксида водорода, а также содержание легкодоступных и труднодоступных фракций [89]. Общую антиоксидантную активность биологических образцов определяли по способу, основанному на регистрации их железо-восстанавливающей способности.

Железо, переходящее в состояние степени окисления +2, связывалось в кислой среде при рН 3,6 с 2,2'-дипиридиллом с образованием окрашенного комплекса, поглощающего свет при  $\lambda = 520$  нм [137]. Определение содержания ТБК-реактивных продуктов проводили с использованием диагностического набора реагентов ТБК АГАТ (ООО «Агат-Мед», Россия). Определение показателей крови и ротовой жидкости проводились по аналогичным методикам, с некоторыми модификациями для ротовой жидкости, в основном связанными с изменениями объемов и концентраций реагентов и биологических жидкостей [19].

## **2.7. Статистическая обработка результатов исследования**

Для статистической обработки данных использовали программу Analyst Soft Inc., Stat Plus. Версия 7.0.1.0 ([www.analystsoft.com/ru/](http://www.analystsoft.com/ru/)). Для выбора способа оценки отличий между показателями определяли характер распределения выборок показателей с учетом критерия Шапиро-Уилка. В большинстве случаев характер распределения показателей отличался от нормального, поэтому были выбраны непараметрические методы статистического анализа отличий между выборками показателей. Для сравнения показателей нескольких независимых групп (разные группы лабораторных животных, 1–3-я группы основной клинической части исследования) использовали критерий Краскела-Уоллиса. При наличии статистически значимых отличий проводили дальнейшее попарное сравнение по критерию Манна-Уитни. Сравнение результатов больных в динамике терапии (сравнение результатов одной группы, полученных в разные сроки лечения) осуществляли с использованием непараметрического критерия Уилкоксона. Отличия между показателями групп считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

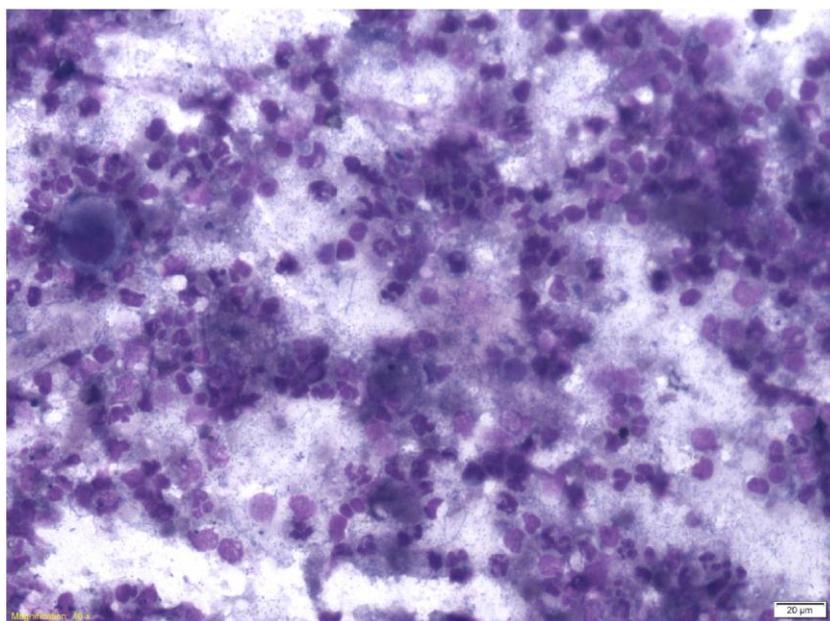
**ГЛАВА 3.**  
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ**  
**ЭНЕРГОТРОПНОЙ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ**  
**НАРУШЕНИЙ У КРЫС С ФЛЕГМОНАМИ**  
**ПОДЧЕЛЮСТНОЙ ОБЛАСТИ**

Перед проведением оценки эффективности антиоксидантной и энерготропной коррекции у больных флегмонами челюстно-лицевой области в клинических условиях было предварительно проведено экспериментальное исследование. Основной задачей эксперимента являлось сравнительное исследование трех препаратов янтарной кислоты и кофакторов энергетического обмена: цитофлавина, реамберина и ремаксолола. В качестве экспериментального патологического процесса, наиболее близкого к клиническим условиям исследования, была выбрана модель флегмоны подчелюстной области у крыс. Для сравнения активности препаратов в данных условиях изучалась динамика цитологических характеристик раневого экссудата в процессе терапии и изменения прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, что было обусловлено особенностями механизма действия выбранных средств.

**3.1. Динамика раневого процесса у животных с моделированием гнойной раны на фоне антиоксидантной терапии**

Для оценки динамики раневого процесса и эффективности проводимой метаболической коррекции осуществляли определение клеточного состава мазков-отпечатков ран лабораторных животных. В исследуемых мазках-отпечатках белых нелинейных крыс 2-й группы (группы сравнения), которым проводилась традиционная терапия, была определена значительно выраженная лейкоцитарная реакция.

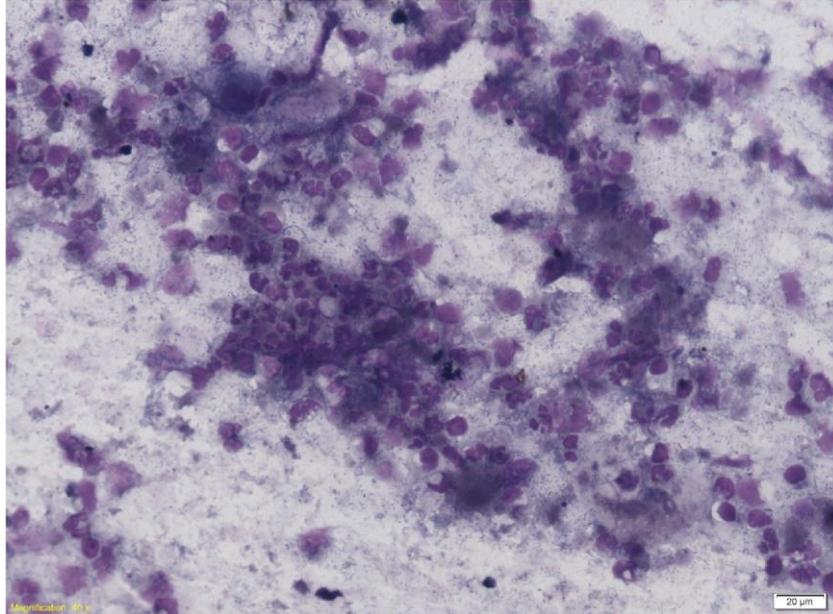
Среди выявленных клеток преобладали полиморфно-ядерные лейкоциты (рисунок 3.1), дегенеративно измененные нейтрофилы обнаруживались в изучаемых мазках-отпечатках на 5-е сутки проведения терапии по стандартной схеме с использованием физиологического раствора в качестве дезинтоксикационного средства.



**Рисунок 3.1** – Большое количество нейтрофильных лейкоцитов с токсической зернистостью у крыс с флегмонами подчелюстной области на фоне проведения традиционной терапии. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув.  $\times 1000$ .

В те же сроки наблюдалась макрофагальная реакция, что в совокупности может свидетельствовать о запоздалом наступлении дегенеративно-некротической стадии воспалительного процесса. В течение всего исследования в мазках-отпечатках гнойных ран лабораторных животных выявляли небольшое количество лимфоцитов, не превышающее 10 % от всего клеточного состава, что может свидетельствовать об отсутствии специфических иммунологических реакций в очаге патологического процесса (рисунок 3.2). Регенеративные процессы в ране развивались к 5–7-м суткам терапии, что подтверждалось определением фибробластов.

Результаты цитологического исследования изменений клеточного состава мазков-отпечатков гнойных ран лабораторных животных на фоне

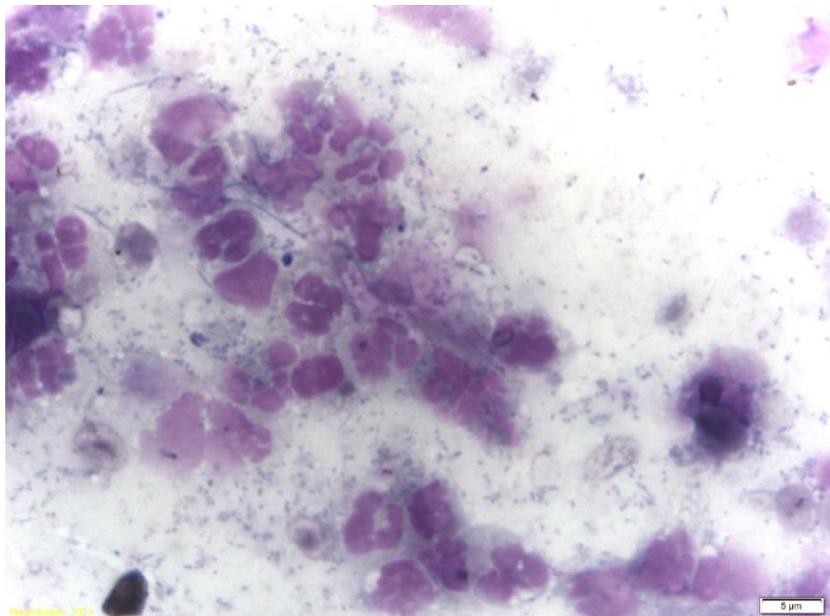


**Рисунок 3.2** – Незначительное количество лимфоцитов на фоне обильного скопления нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов у крыс с флегмонами подчелюстной области на фоне проведения традиционной терапии. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув.  $\times 1000$

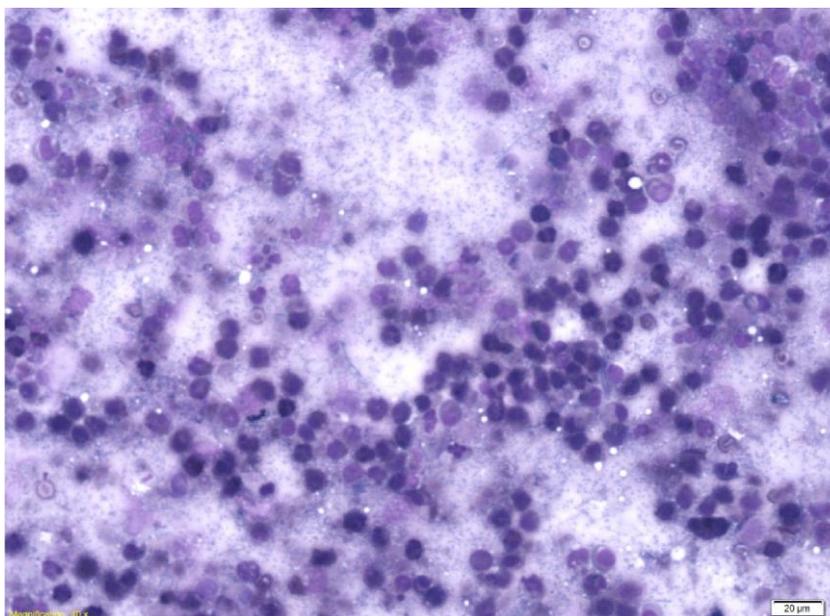
традиционной терапии с включением энерготропных антиоксидантных средств (реамберина, ремаксолола или цитофлавина) показали сходные изменения клеточного пейзажа. В 1-е сутки проведения экспериментальной терапии, также как и у животных группы сравнения, у крыс 3–5-й групп в мазках-отпечатках ран преобладали неизмененные сегментоядерные нейтрофилы. В этот же период были определены большие скопления клеточного детрита среди свободно лежащей бактериальной флоры, что может свидетельствовать о выраженной активности фагоцитов в очаге патологического процесса. К 3-м суткам в цитogramмах мазков-отпечатков ран животных 3–5-й групп уже отмечалось преобладание дегенеративно-измененных форм нейтрофилов (рисунок 3.3).

Продолжение активного протекания макрофагальных реакций способствовало снижению количества выявляемой микрофлоры. Параллельно с очищением раны, что характеризовалось снижением количества клеточного детрита, в этот период в мазках-отпечатках отмечалось появление ключевых клеток соединительной ткани – фибробластов и гистиоцитов. Это может свидетельствовать о начале репарационных процессов в ране, формировании

грануляционной ткани. На 5-е сутки лечения на фоне развития специфического иммунного ответа в очаге инфекции в мазках-отпечатках регистрировалось максимальное количество лимфоцитов (рисунок 3.4).



**Рисунок 3.3** – Нейтрофильные лейкоциты с явлениями токсической зернистости и патологически фрагментированным ядром у крыс с флегмонами подчелюстной области на 3-и сутки метаболической терапии. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. × 1000



**Рисунок 3.4** – Многочисленные лимфоциты на фоне относительно низкого содержания нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов у крыс с флегмонами подчелюстной области на 5-е сутки метаболической терапии. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. × 1000

На 7-е сутки наблюдения на фоне увеличения количества молодых эпителиальных клеток с базофильной цитоплазмой и началом интенсивной эпителизации раны, число лимфоцитов в раневом экссудате снижалось.

### **3.2. Изменения прооксидантно-антиоксидантного баланса у животных с моделированием гнойной раны на фоне антиоксидантной терапии**

Исследование показателей прооксидантно-антиоксидантной системы у животных после внутрибрюшинного введения раствора гидрокортизона ацетата показало уже на этом этапе развитие небольшого дисбаланса окислительного гомеостаза. Выявленные нарушения на данном этапе характеризовались снижением уровня общей антиоксидантной активности и тиоловых групп плазмы крови на 12–15 % относительно контрольной группы и исходных значений показателей соответствующих групп. Остальные изученные параметры на данном этапе исследования статистически значимо не были изменены.

На этапе развития гнойного воспалительного процесса в подчелюстной области крыс закономерно развивались более выраженные нарушения баланса окислительного гомеостаза. Снижение общей антиоксидантной активности плазмы крови с экспериментальными флегмонами достигало 38–44 % относительно значения аналогичного показателя группы интактных крыс на исходном этапе исследования (таблица 3.1).

После проведения терапии по традиционной схеме хирургического вмешательства и антибиотикотерапии рассматриваемый параметр у лабораторных животных практически не изменялся – не было выявлено статистически значимых изменений значения показателя до и после терапии. Дополнение схемы традиционного лечения активной дезинтоксикационной терапией с использованием препаратов янтарной кислоты и коферментов энергетического обмена ожидаемо способствовало более существенным изменениям антиоксидантной активности плазмы крови.

**Таблица 3.1** – Изменения общей антиоксидантной активности плазмы крови крыс в процессе экспериментальной терапии флегмон поднижнечелюстной области

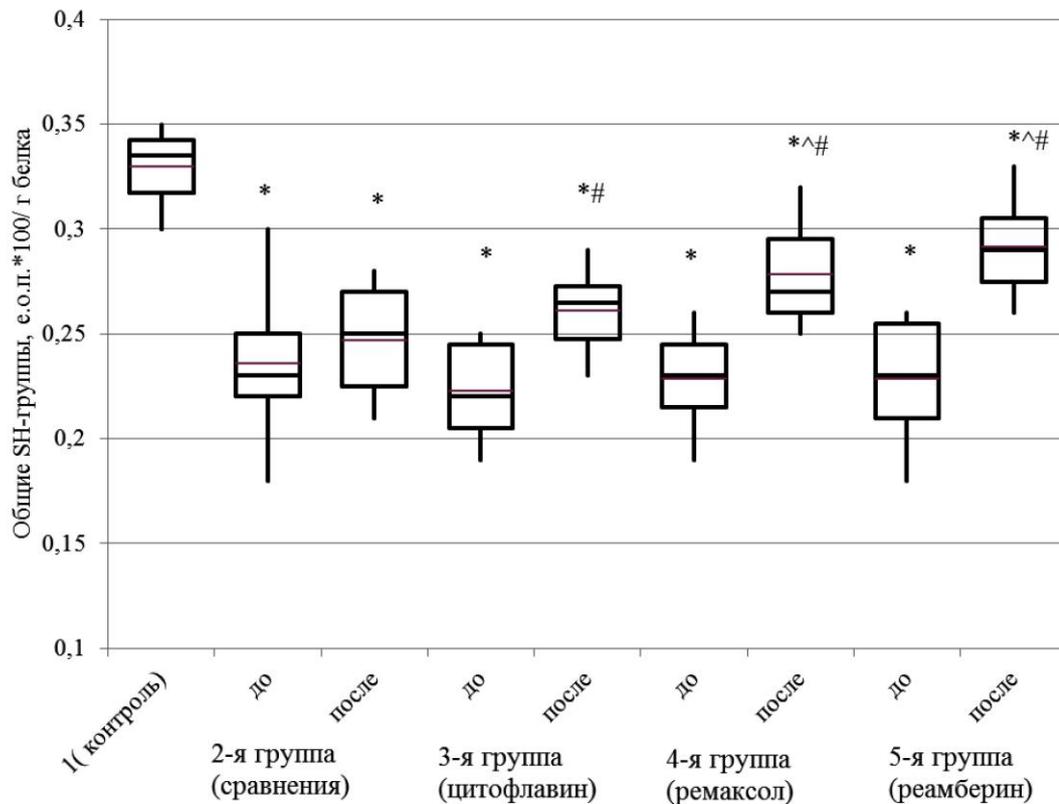
Группы лабораторных животных	Этап исследования	Исследуемый показатель
		Общая АОА, мМ аскорбиновой кислоты
1 (контрольная)		0,52 (0,46/0,56)
2 (сравнения)	до начала терапии	0,31* (0,27/0,34)
	после проведения лечения	0,35* (0,30/0,38)
3 (цитофлавин)	до начала терапии	0,29* (0,26/0,34)
	после проведения лечения	0,42*^# (0,39/0,45)
4 (ремаксол)	до начала терапии	0,32* (0,27/0,35)
	после проведения лечения	0,45^# (0,42/0,50)
5 (реамберин)	до начала терапии	0,30* (0,27/0,33)
	после проведения лечения	0,44*^# (0,41/0,48)

Примечание: \*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя 1-й группы; ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя 2-й группы; #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей до и после лечения.

Увеличение данного показателя плазмы крови у животных 4-й группы составляло 41 %, относительно исходных значений. Рост аналогичного параметра у крыс 3 и 5-й групп достигал 45–47 %. При этом как у животных группы сравнения, так и крыс опытных групп анализируемый показатель после терапии оставался сниженным, относительно контрольных значений. В группе сравнения значение антиоксидантного потенциала плазмы крови оставалось после терапии ниже на 33 %, а в плазме крови опытных групп крыс – на 13–19 %.

Анализ изменений содержания общих тиоловых групп плазмы крови показал схожие тенденции с изменениями общей антиоксидантной активности. Как было указано выше, оба этих показателя были снижены на 12–15 % еще до введения суспензии микроорганизмов в подчелюстную область (рисунок 3.5). На фоне развития флегмон у крыс 2–5-й групп отмечалось более глубокое снижение анализируемых показателей. В частности, уровень суммарных

тиоловых групп уменьшился на 31–37 % относительно показателя 1-й группы, представленной интактными животными.



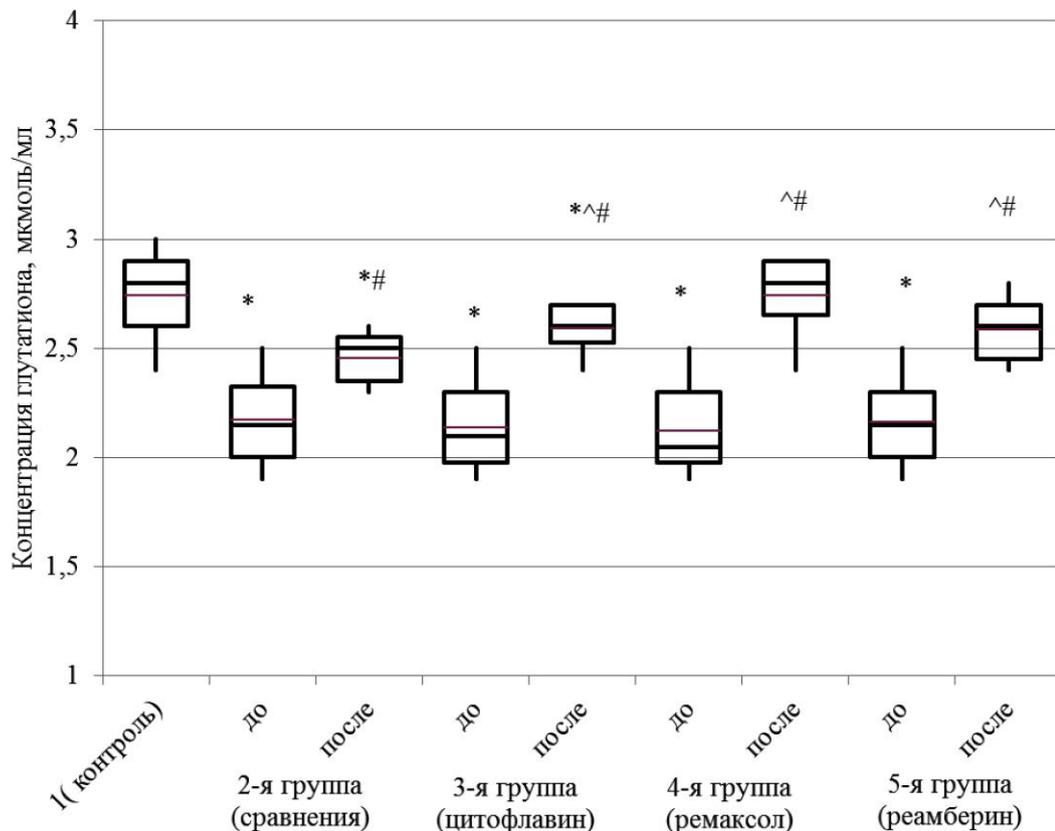
**Рисунок 3.5** – Изменение содержания общих тиоловых групп плазмы крови крыс в процессе экспериментальной терапии флегмон поднижнечелюстной области:  
 \*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя 1-й группы; ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя 2-й группы; #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей до и после лечения

В процессе проведения терапии по традиционной схеме с введением физиологического раствора в качестве дезинтоксикационного средства статистически значимых изменений уровня сульфгидрильных групп в плазме крови не наблюдалось.

На фоне энерготропной дезинтоксикационной терапии отмечался выраженный рост анализируемого параметра, однако и в данном случае значения показателей не достигали контрольных цифр. Наибольший прирост содержания SH-групп был определен в плазме крови крыс 5-й группы на фоне терапии, дополненной реамберинном.

В этой группе анализируемый показатель увеличивался на 26 % после проведения лечения. У животных 3 и 4-й групп также уровень тиоловых групп возрастал в процессе лечения на 17–20 %. Однако, уровень данного показателя плазмы крови крыс 2–5-й групп сохранялся сниженным относительно контроля на 13–25 %.

Определение уровня концентрации восстановленной формы глутатиона в эритроцитарной взвеси крыс показало более динамичные изменения данного звена системы антиоксидантной защиты на фоне развития гнойно-некротического процесса и в ходе терапии (рисунок 3.6). На этапе формирования патологического процесса воспалительного характера было определено существенное уменьшение содержания рассматриваемого метаболита клеточного тиолового обмена.



**Рисунок 3.6** – Изменение концентрации восстановленного глутатиона эритроцитов крыс в процессе экспериментальной терапии флегмон поднижнечелюстной области:

\*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя 1-й группы; ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя 2-й группы; #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей до и после лечения

В эритроцитах животных 2–5-й групп уровень глутатиона был снижен на 23–27 % относительно значения соответствующего показателя контрольной группы. После проведения терапии значение показателя закономерно возрастало. Повышение было наименее заметным у крыс группы сравнения, в которой рост параметра составил лишь 16 %. Более значимым увеличением на 21–36 % наблюдалось в эритроцитарной взвеси животных опытных групп. Максимальные значения данного показателя были определены у крыс, которым с целью дезинтоксикационной коррекции вводили ремаксол.

В данном случае значение показателя после терапии возвращалось к исходным значениям, характерным для условно здоровых интактных крыс.

Содержание ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП) в эритроцитарной взвеси животных 2-5-й групп на этапе развития флегмон поднижнечелюстной области было резко увеличено в 2,1–2,3 раза относительно контрольных цифр (таблица 3.2).

**Таблица 3.2** – Изменения содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул в эритроцитарной взвеси крыс в процессе экспериментальной терапии флегмон поднижнечелюстной области

Группы лабораторных животных	Этап исследования	Исследуемый показатель
		ТБК-РП, усл. ед.
1 (контрольная)		0,64 (0,60/0,70)
2 (сравнения)	до начала терапии	1,45* (1,35/1,54)
	после проведения лечения	1,23*# (1,15/1,33)
3 (цитофлавин)	до начала терапии	1,38* (1,30/1,48)
	после проведения лечения	1,03*^# (0,95/1,14)
4 (ремаксол)	до начала терапии	1,37* (1,30/1,45)
	после проведения лечения	0,93*^# (0,88/1,05)
5 (реамберин)	до начала терапии	1,50* (1,38/1,55)
	после проведения лечения	1,05*^# (0,95/1,13)

Примечание: \*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя 1-й группы; ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя 2-й группы; #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей до и после лечения.

В данном случае после терапии значение концентрации ТБК-реактивных продуктов в эритроцитарной взвеси также оставалось увеличенным, но превышение значения показателя контрольной группы уже выглядело не таким значительным – 45–64 %, что свидетельствует о большей эффективности детоксикации с использованием метаболических средств с энерготропными и антиоксидантными эффектами.

Для оценки функционального состояния ферментативного звена систем антиоксидантной защиты проводили определение изменений активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ) и глутатионпероксидазы в гемолизате эритроцитов лабораторных животных. Супероксиддисмутазная активность эритроцитарной взвеси животных группы сравнения и других групп до начала проведения терапии была снижена в 1,7–2,0 раза относительно контрольных значений (таблица 3.3).

**Таблица 3.3** – Изменения активности супероксиддисмутазы эритроцитарной взвеси в процессе терапии флегмон поднижнечелюстной области у крыс

Группы лабораторных животных	Этап исследования	Исследуемый показатель
		СОД, отн. ед.
1 (контрольная)		25,2 (22,8/27,0)
2 (сравнения)	до начала терапии	12,4* (10,0/15,1)
	после проведения лечения	15,2* (13,2/16,7)
3 (цитофлавин)	до начала терапии	14,5* (12,6/16,0)
	после проведения лечения	20,5*^# (18,4/22,0)
4 (ремаксол)	до начала терапии	13,4* (11,4/15,4)
	после проведения лечения	22,1*^# (19,5/23,5)
5 (реамберин)	до начала терапии	14,1* (12,3/15,8)
	после проведения лечения	22,0^# (19,7/24,0)

Примечание: \*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя 1-й группы; ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя 2-й группы; #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей до и после лечения.

После проведения стандартного лечения с использованием физиологического раствора у лабораторных крыс 2-й группы уровень

активности анализируемого фермента оставался на прежнем низком уровне. Добавление в схему проводимой терапии средств метаболической направленности способствовало статистически значимому увеличению активности супероксиддисмутазы. На фоне введения животным 3-й группы цитофлавина активность фермента возрастала на 41 %, введение ремаксолола или реамберина сопровождалось увеличением ферментативной активности в эритроцитарной взвеси на 56–65 % соответственно.

При этом статистически значимых отличий между значениями показателей лабораторных животных 3–5-й групп не было выявлено. Это свидетельствует об однотипном влиянии изученных средств метаболической направленности на данное звено системы антиоксидантной защиты.

Изменения каталазной активности эритроцитарной взвеси были противоположными динамике активности СОД (таблица 3.4).

**Таблица 3.4** – Изменения каталазной активности эритроцитарной взвеси в процессе терапии флегмон поднижнечелюстной области у крыс

Группы лабораторных животных	Этап исследования	Исследуемый показатель
		КАТ, ммоль/(л×мин)
1 (контрольная)		32,8 (30,2/34,0)
2 (сравнения)	до начала терапии	39,4* (37,3/42,4)
	после проведения лечения	42,4* (39,4/44,0)
3 (цитофлавин)	до начала терапии	41,2* (38,8/42,7)
	после проведения лечения	38,3* (36,5/40,3)
4 (ремаксол)	до начала терапии	37,7* (35,4/40,1)
	после проведения лечения	35,4*^ (33,8/37,0)
5 (реамберин)	до начала терапии	39,0* (36,9/41,5)
	после проведения лечения	35,0^# (33,2/36,5)

Примечание: \*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя 1-й группы; ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя 2-й группы; #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей до и после лечения.

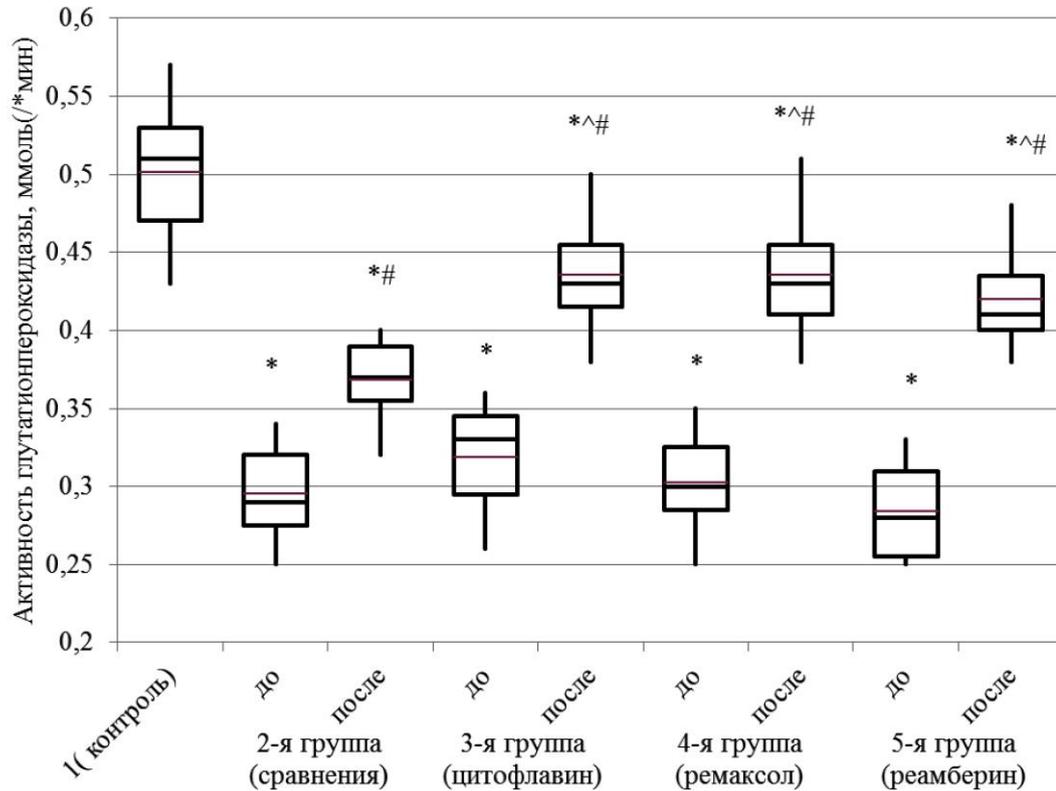
На фоне моделирования патологического процесса – развития гнойного воспаления подчелюстной области у крыс отмечалось увеличение каталазной активности на 19–26 %.

При проведении лечения активность анализируемого фермента статистически значимо не изменялась в эритроцитарной взвеси крыс 2–4-й групп. Лишь только при введении реамберина каталазная активность стремилась к уровню контрольных значений и снижалась после проведения терапии на 10 % относительно значений этого параметра на этапе развития флегмоны.

Сравнение показателей после терапии со значением соответствующего параметра контрольной группы показало сохранение высоких значений активности рассматриваемого фермента. У животных группы сравнения активность фермента после терапии была выше контрольных значений на 29 %.

Для крыс 3-й группы были свойственны более низкие значения, однако также превышающие уровень контрольных цифр на 17 %. При этом для животных 4–5-й групп после проведения лечения были характерны значения каталазной активности только на 7–8 % выше уровня контрольного параметра, а значение показателя 5-й группы даже статистически значимо не отличалось от значения показателя группы контроля.

Активность глутатионпероксидазы эритроцитарной взвеси крыс на фоне моделирования флегмоны подчелюстной области и проведения терапии изменялась параллельно изменениям супероксиддисмутазной активности. Также на фоне развития патологического процесса активность рассматриваемого фермента была снижена в 1,6–1,8 раза относительно уровня аналогичного показателя интактных крыс (рисунок 3.7). Дополнение схемы коррекции введением цитофлавина, ремаксолола или реамберина способствовало более значительному росту анализируемого показателя и составило 30–46 %.



**Рисунок 3.7** – Изменение активности глутатионпероксидазы эритроцитов крыс в процессе экспериментальной терапии флегмон поднижнечелюстной области:

\*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя 1-й группы; ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя 2-й группы; #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей до и после лечения

При этом во всех трех опытных группах животных значение активности глутатионпероксидазы также отставало на 16–20 % от уровня показателя нормальных значений.

Таким образом, экспериментальное исследование подтвердило развитие окислительного стресса в организме животных на фоне моделирования флегмон подчелюстной области, что является основой для рекомендаций по метаболической коррекции данного звена патологического состояния.

Для коррекции нарушений окислительного гомеостаза широко используются разные антиоксидантные средства, в последнее время активно обсуждается эффективность препаратов янтарной кислоты, дополненных кофакторами энергообмена в качестве антиоксидантов и антигипоксантов, способных выступать в роли дезинтоксикационных фармакологических

лекарственных средств. Сравнительное исследование трех таких препаратов показало близкий характер их влияния на метаболизм, как по направленности, так и по выраженности. С учетом большей доступности в лечебной практике цитофлавина именно этот препарат был выбран для биохимического обоснования использования его в клинической практике, что подробно обсуждается в следующей главе.

## **ГЛАВА 4.**

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ФЛЕГМОН ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИТОФЛАВИНА**

С учетом результатов экспериментального исследования и преимущественной доступности цитофлавина в клинической практике, для исследования возможностей метаболической дезинтоксикационной терапии у больных флегмонами челюстно-лицевой области был выбран именно этот препарат. Для оценки эффективности его использования, также как и в экспериментальной части работы, была изучена динамика маркеров окислительного стресса, эндогенной интоксикации, цитологические характеристики раневого экссудата и репаративные процессы в тканях ран 19 больных группы сравнения, получавших традиционное лечение, и 23 больных основной группы, схема лечения которых была дополнена цитофлавином.

#### **4.1. Динамика клинико-лабораторных показателей и репаративных процессов гнойных ран у больных, получающих стандартное лечение, и на фоне дополнительной антиоксидантной терапии**

Больные 2-й группы (группа сравнения,  $n = 19$ , включая 8 женщин и 11 мужчин, средний возраст  $38,5 \pm 2,5$  лет) поступили в стационар в компенсированном состоянии без сопутствующей соматической патологии. Воспалительные процессы одонтогенной этиологии были локализованы в 2-х или 3-х клетчаточных пространствах. Основная часть пациентов (91,4 %) обратилась за стационарной помощью только на 3–4-е сутки от начала заболевания, вследствие безуспешного самолечения, или ввиду позднего

обращения за медицинской помощью. При поступлении для большинства больных было характерно увеличение температуры тела, так у 18 % больных температура тела была субфебрильной, у 65 % – фебрильной. У 67 % больных отмечалась тахикардия, тахипноэ было зарегистрировано у 15 % пациентов.

Традиционно в качестве основных показателей, характеризующих степень тяжести воспалительного процесса, используют показатели клеточного состава периферической крови, определяемые в общем анализе крови. У всех обследованных при госпитализации больных этой группы наблюдалось увеличение общего количества лейкоцитов со сдвигом влево; у 42 % – отмечался лейкоцитоз свыше  $12,0 \times 10^9/\text{л}$ , а также более 10 % палочкоядерных нейтрофилов выявлялось у 13 % пациентов.

Уже в 1–3-е сутки после санации гнойного очага у 43 % пациентов основных групп отмечалось небольшое улучшение их общего состояния, наиболее выраженным признаком в этот период было снижение интенсивности болей. При анализе температур она оставалась повышенной до  $37,5^\circ\text{C}$  у 75 % больных, а тахикардия сохранялась только у 4 % пациентов.

Начиная с 4-х суток лечения в стационаре, самочувствие больных улучшалось, уменьшалась боль, при этом коллатеральный отек и инфильтрация мягких тканей в области воспаления сохранялись и исчезали в среднем на 8–9 сутки после оперативного вмешательства. Показатели клеточного состава периферической крови у 90 % больных группы сравнения, получавших традиционное лечение, нормализовались в среднем на  $7,6 \pm 0,3$  сутки после начала проведения лечения.

Больные третьей группы (основная группа,  $n = 23$ : 9 женщин и 14 мужчин, средний возраст  $40,0 \pm 3,5$  лет) поступили на стационарное лечение также как и больные 2-й группы в компенсированном состоянии без сопутствующей соматической патологии. Таким образом, больные 2-й и 3-й групп были сопоставимы по половозрастным характеристикам и основным данным динамики развития заболевания и начала лечения. Воспалительные

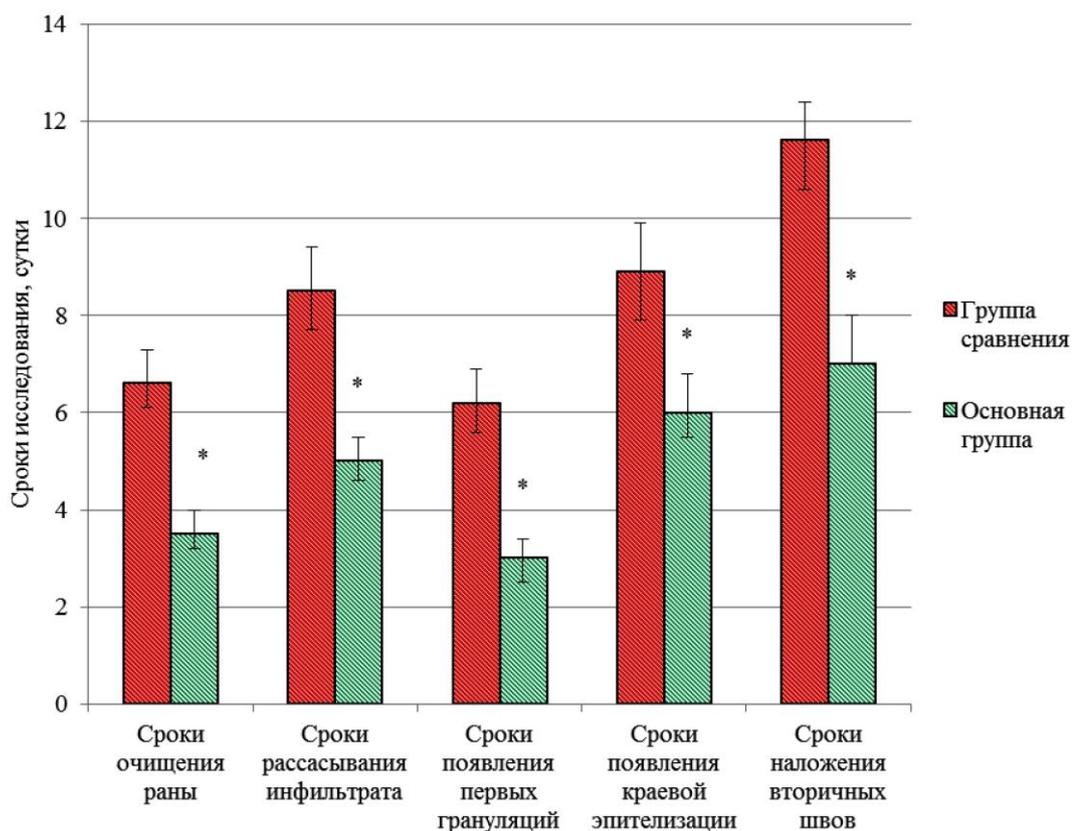
процессы одонтогенной этиологии были локализованы в тех же 2–3 клетчаточных пространствах. Также 3–4 дня проходило от начала заболевания у 90,2 % пациентов 3-й группы до обращения их за медицинской помощью и госпитализации больных. Данные объективного обследования больных позволили установить, что температурная реакция при госпитализации у 14 % пациентов была субфебрильной, у 72 % – фебрильной, а у 15 % – выше 38 °С. Увеличение ЧСС свыше 90 уд/мин у больных 3-й группы было зафиксировано в 70 % случаев, а у 23 % ЧСС была в пределах нормальных значений и не превышала 85 уд/мин. Кроме того у 23 % больных 3-й группы была увеличена частота дыхательных движений, составлявшая более 20 раз/мин. В общем анализе крови у больных 3-й группы был определен лейкоцитоз: у 66 % больных количество лейкоцитов превышало  $12,0 \times 10^9/\text{л}$ , среди которых у 22,4 % пациентов более 10 % клеток приходилось на палочкоядерные нейтрофилы.

В первые сутки после операции у 69 % больных отмечалось значительное улучшение самочувствия, снижение интенсивности болей, в том числе болей при глотании. Температура в 1-е сутки послеоперационного периода в пределах 38,0 °С сохранялась у 9,5 % больных основной группы, а ко 2-м суткам она постепенно снижалась до субфебрильных значений. Нормализация температуры тела у больных на фоне дополнительного введения цитофлавина в среднем отмечалась на  $3,4 \pm 0,2$  сутки лечения. Анализ данных клеточного содержания периферической крови показал снижение уровня лейкоцитоза до  $9 \times 10^9/\text{л}$  с заметным снижением доли палочкоядерных нейтрофилов в первые двое суток послеоперационного периода у 80,7 % пациентов 3-й группы.

В настоящее время считается, что стимулировать течение раневого процесса не имеет существенных перспектив, более того это считается практически невозможным, ввиду того, что данная форма регенерации достигла максимально близких к совершенству механизмов [96]. Таким

образом, оперативное и медикаментозное лечение гнойных ран следует развивать в направлении коррекции возможных нарушений течения нормального репаративного процесса и профилактики развития осложнений раневого процесса [4].

Значительный интерес вызывает разработка объективных критериев оценки состояния раневого процесса. Оценка показателей эффективности течения раневого процесса у больных основной группы, получавшей традиционное лечение и цитофлавин, и группы сравнения, получавшей только традиционное лечение, представлена на рисунке 4.1, на котором показаны изменения сроков очищения ран, рассасывания инфильтрата, появления первых грануляций, краевой эпителизации и наложения вторичных швов.



**Рисунок 4.1** – Изменение основных клинических характеристик раневого процесса у больных флегмонами челюстно-лицевой области на фоне традиционного лечения и с дополнительной антиоксидантной коррекцией (Me (Q1/Q3)): \* – статистически значимые отличия между показателями группы сравнения и основной группы ( $p < 0,05$ )

На диаграмме наглядно видно, что у пациентов основной группы репаративные процессы гнойных ран заметно ускорены. Более медленная динамика раневого процесса у больных 2-й группы может быть связана со слабым восстановлением кровоснабжения в очаге воспаления и более продолжительным очищением ран от некротических масс (рисунок 4.2, А и Б). Это проявлялось в среднем на 6-е сутки образованием рыхлых мелкозернистых бледных грануляций.

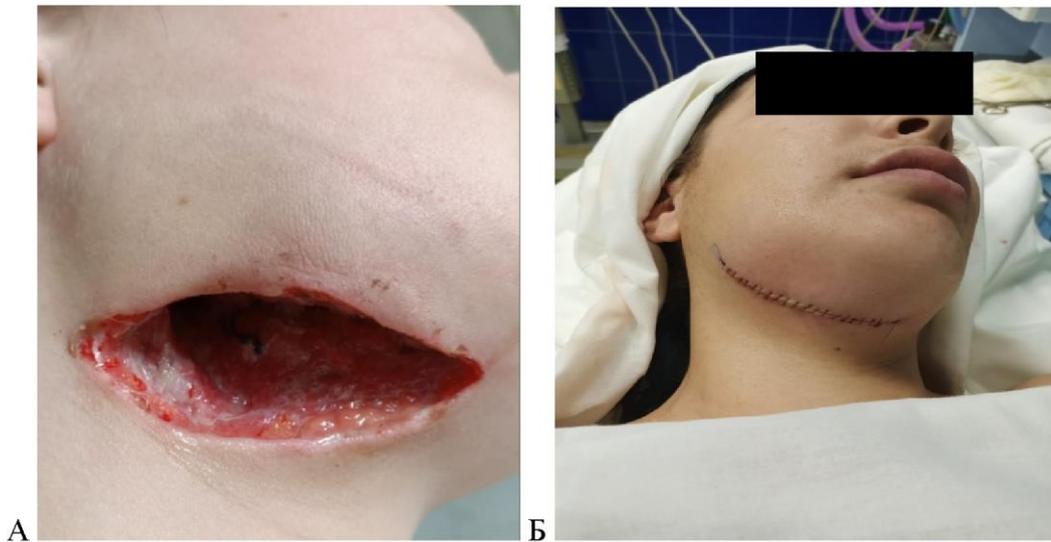


**Рисунок 4.2** – Фото больного К., 40 лет, группа сравнения (А – вид раны, 6-е сутки наблюдения, Б – вид раны, 11-е сутки наблюдения)

В среднем на 11,5 сутки выполняли наложение вторичных швов больным 2-й группы, получавшим традиционное лечение.

В основной группе больных на фоне терапии, дополненной цитофлавином, сроки появления первых грануляций, формирования краевой эпителизации и наложения вторичных швов были статистически значимо меньше, что свидетельствует об ускорении репаративных процессов. В частности, появление первых грануляций в ранах больных 3-й группы происходило в 2,1 раза быстрее по сравнению с аналогичным показателем больных 2-й группы (рисунок 4.3, А). Для больных основной группы было

характерно более раннее возникновение признаков краевой эпителизации ран, которые появлялись на трое суток раньше, чем во 2-й группе сравнения. Также в более ранние сроки больным 3-й группы выполняли наложение вторичных швов – в 1,6 раза быстрее в сравнении с пациентами группы сравнения (рисунок 4.3, Б).



**Рисунок 4.3** – Фото больной Н., 36 лет, основная группы (А – вид раны 3-и сутки наблюдения, Б – вид раны 7-е сутки наблюдения)

В среднем в 2,0 раза ускорялось очищение раны от некротических масс и патогенной микрофлоры на фоне применения цитофлавина в I фазе раневого процесса, что заметно приближало переход раневого процесса во II фазу – фазу репаративной регенерации. Метаболические эффекты цитофлавина, направленные на снижение активности продукции активных форм кислорода и реализации их повреждающего действия, способствовали ускорению процесса рассасывания инфильтрата в 1,7 раза. В таких условиях появлялась возможность наложения вторичных швов в более ранние сроки, что лучшим образом свидетельствует об эффективности применяемой терапии.

На основании результатов проведенного исследования можно сделать вывод о том, что применение цитофлавина в составе комплексной

медикаментозной терапии больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области оказывает положительное влияние на эффективность лечебных мероприятий, использованных в основной группе больных. Это подтверждается ускоренными сроками очищения раны, появлением в ней грануляций, эпителизации краев раны и наложения вторичных швов, что обуславливает более быстрый характер органоспецифической и функциональной реабилитации организма больных по сравнению с традиционным лечением.

#### **4.2. Влияние цитофлавина на цитологическую картину раневого экссудата у больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области**

Основным методом, позволяющим объективно судить о динамике процесса заживления ран, является цитологический анализ раневого экссудата [39, 86]. Он позволяет получить высокоинформативные данные, которые можно использовать для характеристики фазы развития раневого процесса, сравнительные исследования позволяют судить об эффективности апробируемого терапевтического подхода, наконец данные цитологического исследования способны помочь лечащему врачу сориентироваться с выбором лечебной тактики, в частности выполнении необходимых вторичных хирургических вмешательств, наложении вторичных швов.

В связи с отсутствием в отечественной или зарубежной литературе сведений о характере непосредственного влияния препарата янтарной кислоты и кофакторов энергообмена (цитофлавин) на динамику заживления гнойных ран нами было предпринято такое исследование. В таблице 4.1. представлены данные цитограмм раневого экссудата у изученных групп больных на фоне традиционного лечения и с дополнительной метаболической терапией.

**Таблица 4.1** – Показатели цитогрaмм раневого отделяемого больных флегмонами челюстно-лицевой области в процессе лечения традиционными средствами и на фоне дополнительного введения цитофлавина ( $M \pm m$ )

Исследуемые группы больных	Сроки исследований, сутки	Клеточный состав, %			
		Нейтрофилы, всего ( $M \pm m$ )	Дегенеративно измененные нейтрофилы ( $M \pm m$ )	Макрофаги ( $M \pm m$ )	Полибласты ( $M \pm m$ )
2-я группа (группа сравнения)	1	93 ± 5	70 ± 5	0,9 ± 0,1	2,3 ± 0,2
	3	92 ± 4	51 ± 4 <sup>^</sup>	0,8 ± 0,1	3,0 ± 0,2 <sup>^</sup>
	5	73 ± 5 <sup>^</sup>	40 ± 3 <sup>^</sup>	3,2 ± 0,2 <sup>^</sup>	6,0 ± 0,5 <sup>^</sup>
	8	64 ± 4	22 ± 2 <sup>^</sup>	6,0 ± 0,4 <sup>^</sup>	11,2 ± 0,5 <sup>^</sup>
3-я группа (основная группа)	1	92 ± 5	52 ± 5*	1,1 ± 0,2*	2,5 ± 0,2
	3	83 ± 4	42 ± 3***	7,5 ± 0,5* <sup>^</sup>	5,6 ± 0,4* <sup>^</sup>
	5	60 ± 3 <sup>^</sup>	18 ± 2* <sup>^</sup>	7,4 ± 0,4*	13,2 ± 0,5* <sup>^</sup>

Примечание: \*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,05$  – статистически значимые отличия при сравнении показателей 2-й и 3-й групп между собой; <sup>^</sup>  $p < 0,001$  – статистически значимые отличия при сравнении с показателем, полученным на предыдущем этапе наблюдения.

#### 4.2.1. Изменения цитологических характеристик раневого отделяемого у больных на фоне традиционной терапии

В мазках-отпечатках флегмон больных группы сравнения (2-я группа), выполненных в 1-е сутки после оперативного вмешательства, большую часть клеток экссудата составляли нейтрофилы, 72 % которых были в состоянии распада или деструкции (таблица 4.1).

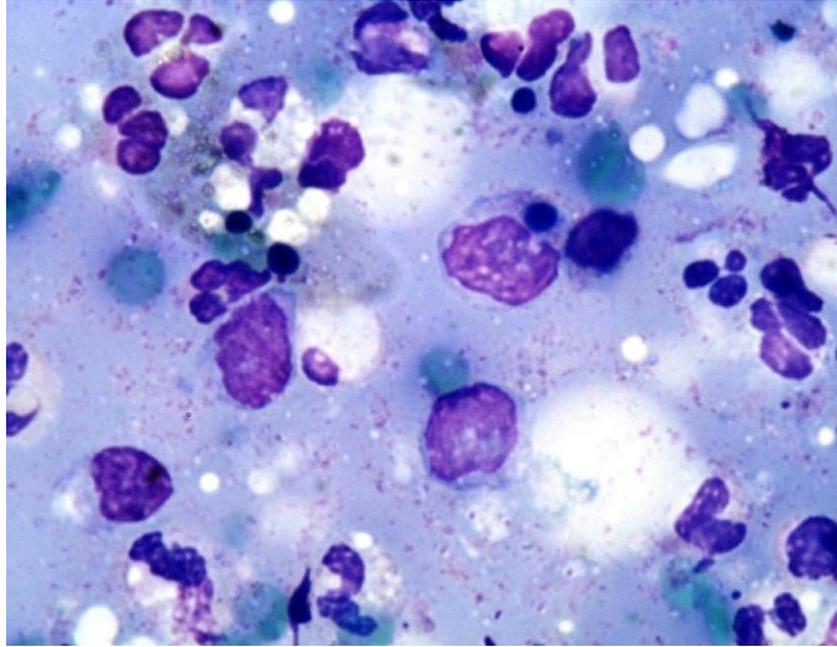
В цитоплазме сохрaненных нейтрофилов обнаруживались в большом количестве микроорганизмы, которые также повсеместно определялись и внеклеточно. Гнойные тельца, представленные погибающими лейкоцитами, постепенно и окончательно деградировали и трансформировались в

аморфный детрит. В эти же сроки исследования в мазках-отпечатках определялись массы фибрина и в большом количестве некротический детрит. Определяемая в 1-е сутки исследования цитологическая картина в целом соответствует дегенеративно-воспалительному типу цитограммы.

К 3-м суткам до 50 % снижалось количество деструктивно измененных форм нейтрофильных лейкоцитов, при этом они оставались основными клетками раневого экссудата. В этот же период, как и в 1-е сутки наблюдения, в мазках-отпечатках обнаруживалась многочисленная микробная флора, представленная кокками, расположенными внутри- и внеклеточно. Кроме того, в раневом отделяемом больных группы сравнения был определен некротический детрит в виде многочисленных зернистых масс. На данном этапе тип цитограммы можно охарактеризовать как дегенеративно-воспалительный.

На 5-е сутки продолжалось снижение численности нейтрофильных лейкоцитов в мазках-отпечатках больных группы сравнения. Общее количество клеток данного типа было снижено на 75 % относительно исходного значения аналогичного показателя ( $p < 0,001$ ), среди них доля деструктивно измененных форм нейтрофилов составила 39 % ( $p < 0,001$ ). В эти сроки лечения немного увеличивалось количество полибластов и макрофагов, в поле зрения обнаруживались единичные лимфоциты и моноциты. Еще реже в раневом отделяемом встречались эозинофильные лейкоциты. В отличие от предыдущих наблюдений в мазках не выявлялась микробная флора. Таким образом, вышеописанный тип цитограммы, полученной на 5-е сутки терапии, может быть обозначен как воспалительный.

На 8-е сутки после выполнения оперативного вмешательства количество нейтрофильных лейкоцитов в мазках-отпечатках снижалось и составляло около 67 %, при этом на их деструктивные формы приходилось около 20 % ( $p < 0,001$ ). Микробная флора в раневом отделяемом полностью отсутствовала (рисунок 4.4).



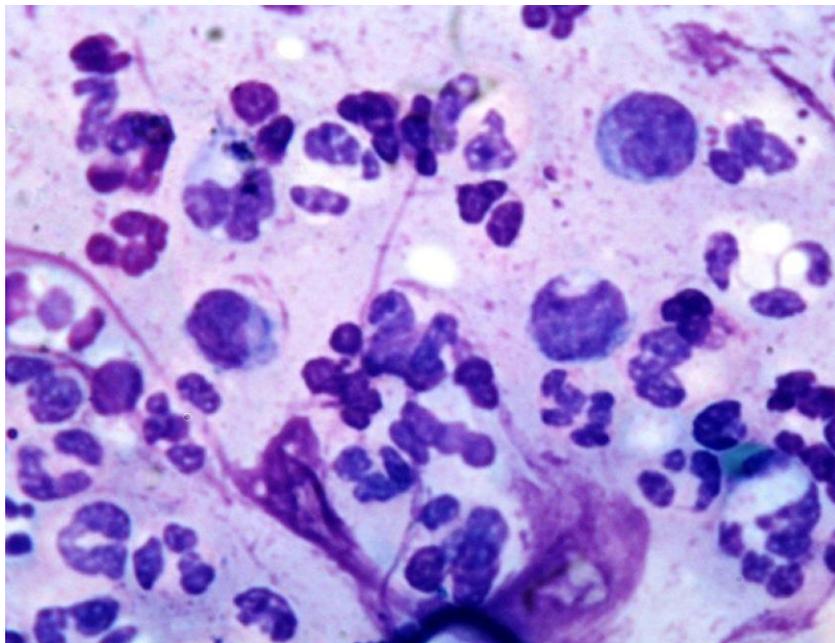
**Рисунок 4.4** – 8-е сутки лечения. Группа сравнения. Полибласты и макрофаг, фагоцитировавший сегмент ядра разрушенного нейтрофила.  
Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув.  $\times 1000$

Существенно возросло количество полибластов, что характерно для растущей грануляционной ткани. Отмечено появление единичных юных фибробластов. Данная цитограмма была нами обозначена как воспалительно-регенераторная.

#### **4.2.2. Изменение цитологических показателей раневого отделяемого у больных основной группы**

На 1-е сутки в мазках-отпечатках при включении в схему лечения цитофлавина было определено большое содержание нейтрофилов, составивших около 86 % от всех клеточных элементов. При этом было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) снижено количество их дегенеративных форм относительно соответствующего показателя группы сравнения. Заметно больше, чем в мазках-отпечатках больных группы сравнения ( $p < 0,001$ ), было определено количество макрофагов. Клеточный детрит определялся в небольшом количестве, еще меньше обнаруживалось в раневом отделяемом фибрина. На этом этапе тип цитограммы можно обозначить как дегенеративно-воспалительный.

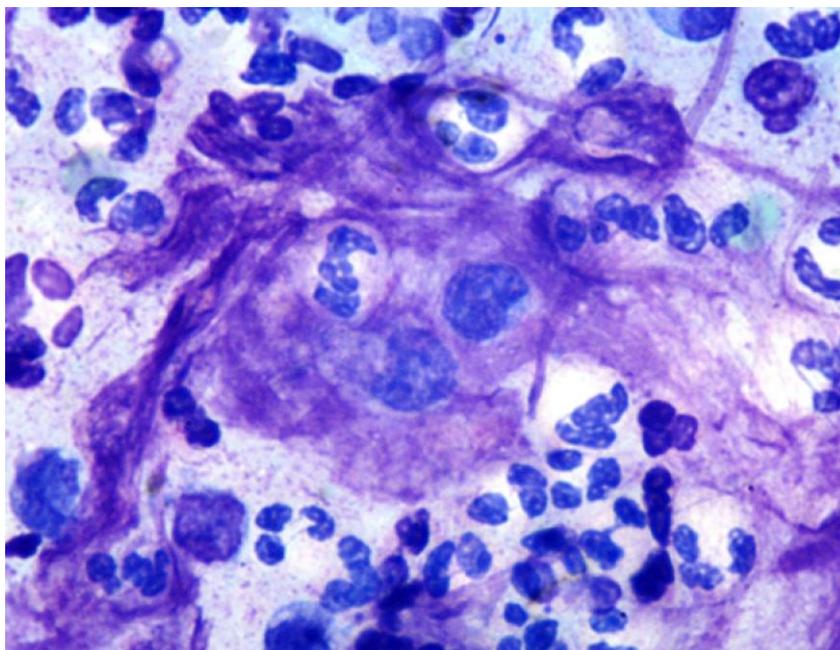
В мазках-отпечатках, полученных на 3-и сутки терапии, содержание нейтрофильных лейкоцитов оставалось на предыдущем уровне, но в качестве положительной тенденции отмечалось снижение доли дегенеративных форм клеток до  $40 \pm 3 \%$  ( $p < 0,001$ ). Сравнительно часто в поле зрения попадали эозинофильные лейкоциты, заметно отличающиеся от других клеток крупными и многочисленными цитоплазматическими гранулами красно-оранжевой окраски. Данная цитограмма была отнесена к воспалительному типу (рисунок 4.5).



**Рисунок 4.5** – 3-и сутки лечения. Основная группа. Уменьшенное количество погибающих нейтрофилов. Полибласты с бобовидными ядрами.  
Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув.  $\times 1000$

В 5-е сутки исследования в мазках-отпечатках было определено существенно уменьшенное количество нейтрофилов (до  $64 \pm 3 \%$ ,  $p < 0,001$ ). В материале раневого отделяемого в заметном количестве были также выявлены и другие мононуклеары: моноциты, лимфоциты, клетки эндотелия и эозинофильные лейкоциты (рисунок 4.6). Периодически в мазках определялись единичные юные фибробласты. Данный тип цитограммы имел воспалительно-регенераторный характер и по количественным показателям

был идентичен цитограмме группы сравнения, которая была получена на более позднем сроке, а именно на 8-е сутки наблюдения.



**Рисунок 4.6** – 5-е сутки лечения. Мазок-отпечаток больного основной группы: клетки плоского эпителия с бледноокрашенными ядрами и широкой эозинофильной цитоплазмой. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув.  $\times 1000$

Цитологическая картина раневого экссудата при проведении только традиционного лечения (группа сравнения) в первые трое суток после начала лечения соответствовала нейтрофильной фазе воспаления. В этом случае большую часть клеточных элементов раневого экссудата составляли нейтрофильные лейкоциты, с характерными признаками дегенеративных изменений. В редких сохранных нейтрофильных лейкоцитах наблюдались микробные возбудители. В мазках-отпечатках определялись массы фибрина и некротический детрит. При этом численность макрофагов была незначительной и составляла всего 0,6–0,8 % от всех клеточных элементов раневого отделяемого. Таким образом, характер изменений цитологической картины на 3-и сутки терапии больных 2-й группы соответствовал дегенеративно-воспалительному типу.

На 5-е сутки после оперативного вмешательства было определено значительное увеличение количества макрофагов в мазках-отпечатках

больных 2-й группы, нараставшее параллельно рассасыванию некротического субстрата и появлению юной грануляционной ткани. В эти сроки цитограмма соответствовала воспалительному типу.

К 8-м суткам исследования в мазках-отпечатках раневого отделяемого больных группы сравнения исчезали массы фибрина, некротический детрит и микробная флора. Отмечалось относительно увеличение содержание макрофагов, заметно возрастала численность полибластов в юной грануляционной ткани. В небольшом количестве появлялись юные фибробласты. Цитологическая картина раневого отделяемого на 8-е сутки лечения, с учетом вышеописанных признаков очищения от некротических масс и микробной флоры, служит наглядным доказательством активизации процессов регенераторного характера.

Применение в схеме лечения цитофлавина на фоне традиционной терапии (3-я группа) позволило добиться статистически значимого уменьшения количества дегенеративно измененных форм нейтрофильных лейкоцитов на фоне возрастания относительного и абсолютного количества макрофагов, эозинофильных лейкоцитов и полибластов. Кроме того на фоне метаболической терапии в более ранние сроки отмечалось рассасывание некротического детрита. Уже на 5-е сутки после начала терапии характер цитограмм на фоне дополнительного введения цитофлавина соответствовал воспалительно-регенераторному типу, формирующемуся у больных группы сравнения, получавших только традиционное лечение, на трое суток позже.

Цитофлавин является препаратом, обладающим антиоксидантными, антигипоксантами свойствами, имеющим способность снижать интенсивность продукции активных форм кислорода [43; 3]. Применение цитофлавина в составе комплексной терапии позволило в более ранние сроки перевести воспалительный процесс с нейтрофильной фазы на макрофагальную. Такие изменения на фоне метаболической терапии способствовали увеличению активности очистки раны от некротических и

фибринозных масс и позволили ускорить переход воспаления в регенеративную стадию на три дня раньше, по сравнению с аналогичным параметром динамики раневого процесса у больных группы сравнения. Учитывая более быструю и позитивную динамику очистки раны и развития регенеративных процессов у больных 3-й группы, появилась возможность наложения на рану вторичных швов в более ранние сроки – на  $4,3 \pm 0,7$  суток раньше по отношению к группе сравнения.

Таким образом, в результате исследований изменений характера цитологической картины мазков-отпечатков гнойных ран в процессе лечения было установлено, что в течение 5 дней терапии, дополненной введением цитофлавина, достигался аналогичный результат 8-ми дневного традиционного лечения. Для больного такое повышение эффективности лечения выразилось в ускорении наложения вторичных швов на рану и сокращением сроков пребывания в стационаре.

#### **4.3. Изменение показателей прооксидантно-антиоксидантной системы крови у больных флегмонами челюстно-лицевой области на фоне введения цитофлавина**

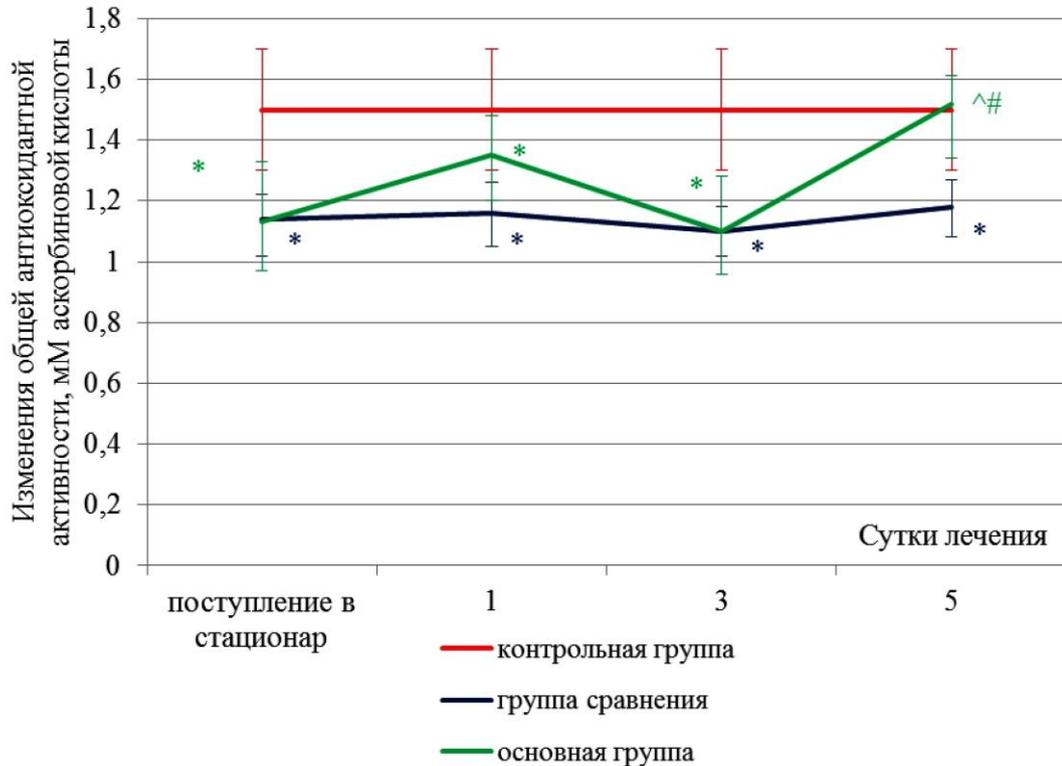
Учитывая широко известные антиоксидантные эффекты цитофлавина – препарата янтарной кислоты и коферментов энергетического метаболизма, для оценки эффективности его применения необходимо было проанализировать динамику изменений маркеров нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса на системном и местном уровнях у больных флегмонами челюстно-лицевой области. Для оценки системных изменений проводили определение показателей крови (плазмы крови и гемолизата эритроцитарной взвеси), диверсификация которых приведена в данном разделе. Для оценки местных метаболических изменений проводили определение маркеров окислительного стресса и состояния антиоксидантной

системы в ротовой жидкости, которые подробно рассматриваются в следующем подразделе.

Одним из классических интегральных маркеров состояния не только окислительного гомеостаза, но и в целом системы неспецифической резистентности, является показатель общей антиоксидантной активности. Определение данного показателя возможно разными способами. Налажен ряд способов, адаптированных для использования в биохимических анализаторах, широко распространенных в клиничко-диагностических лабораториях. Общим для большинства методик является сравнение результатов с общепринятым стандартом для возможности сравнения результатов разных лабораторий и научно-исследовательских групп. В нашей работе мы проводили определение общей антиоксидантной активности путем оценки железо-восстанавливающей способности биологических жидкостей, при этом результаты выражали в мМ аскорбиновой кислоты, принятой за стандарт (рисунок 4.7). В ходе проведенных исследований уровня антиоксидантной активности плазмы крови было установлено снижение значения данного показателя у больных флегмонами челюстно-лицевой области в активной фазе на этапе поступления в стационар. Рассматриваемый параметр был в среднем на 25 % ниже контрольного показателя, характерного для практически здоровых испытуемых лиц. Для больных 2-й группы было характерно поддержание данного значения антиоксидантной активности плазмы крови в течение всего срока лечения в стационаре. Так на 5-е сутки лечения у больных на фоне традиционной терапии уровень анализируемого показателя оставался ниже контрольных цифр на 21 %. Введение цитофлавина больным 3-й группы способствовало значительным изменениям анализируемого параметра (рисунок 4.7).

В первый день введения цитофлавина отмечалось резкое увеличение общей антиоксидантной активности плазмы крови на 19 % относительно исходного значения соответствующего показателя. После этого уровень параметра практически возвращался к исходным низким значениям, однако к

моменту выписки больного из стационара и нормализации местных воспалительных явлений, отмечался еще более значительный рост рассматриваемого параметра.



**Рисунок 4.7** – Изменения общей антиоксидантной активности плазмы крови (Me (Q1/Q3)):

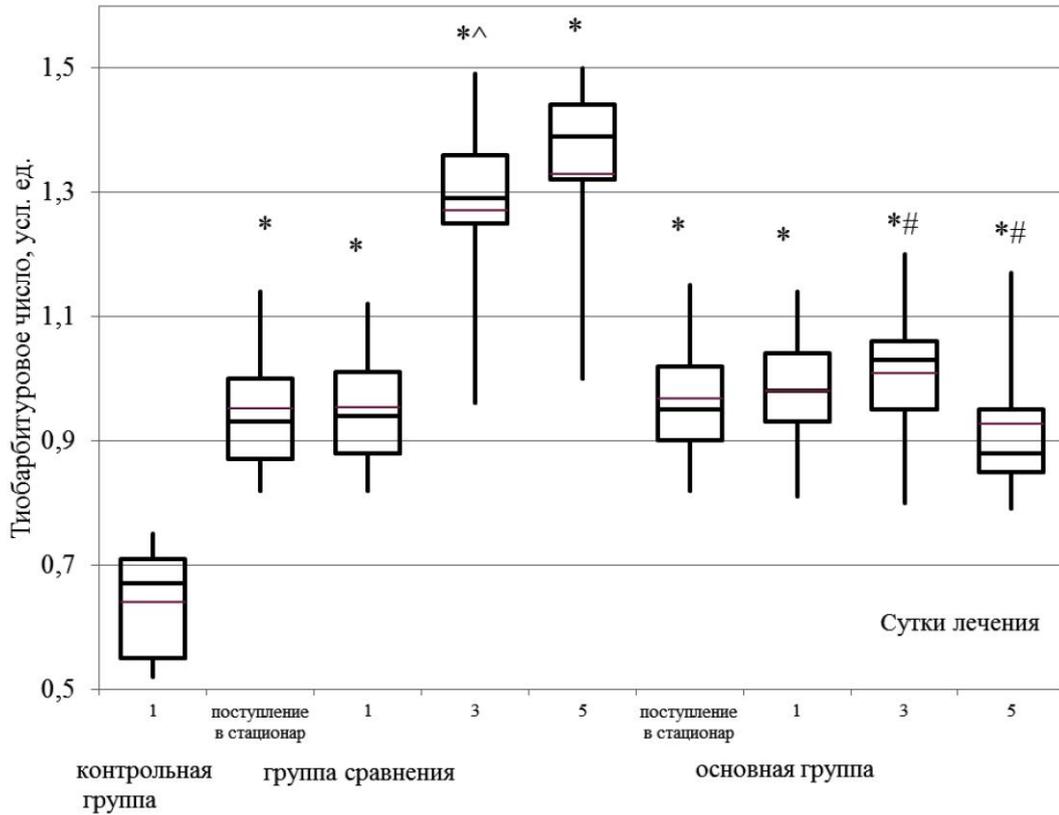
\*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы;

^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования;

#  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы

К 5-м суткам терапии у больных 3-й группы значение общей антиоксидантной активности плазмы крови достигало уровня аналогичного показателя 1-й (контрольной) группы.

Важным показателем, характеризующим интенсивность действия прооксидантного компонента баланса окислителей и антиоксидантов в организме человека, является тиобарбитуровое число. Этот показатель отражает количество образующихся и накапливающихся продуктов окислительных модификаций липидов, одним из которых является малоновый диальдегид (рисунок 4.8).



**Рисунок 4.8** – Изменение содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул в эритроцитарной взвеси (Me (Q1/Q3)):

- \*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы;
- ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования;
- #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы

В эритроцитарной взвеси больных флегмонами клетчаточных пространств челюстно-лицевой области было определено увеличение значения тиобарбитурового числа на 38–46 %, относительно значения показателя 1-й группы. У больных 2-й группы было определено такое же значение содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул и на 1-е сутки лечения. Однако на 3-и и 5-е сутки наблюдения и терапии по традиционной схеме уровень тиобарбитурового числа значительно и статистически значимо возрастал до значений, в 1,9–2,1 раза выше контрольных. В тоже время у больных 3-й группы, получавших дополнительно к традиционной терапии цитофлавин, такого роста накопления продуктов перекисного окисления липидов не наблюдалось,

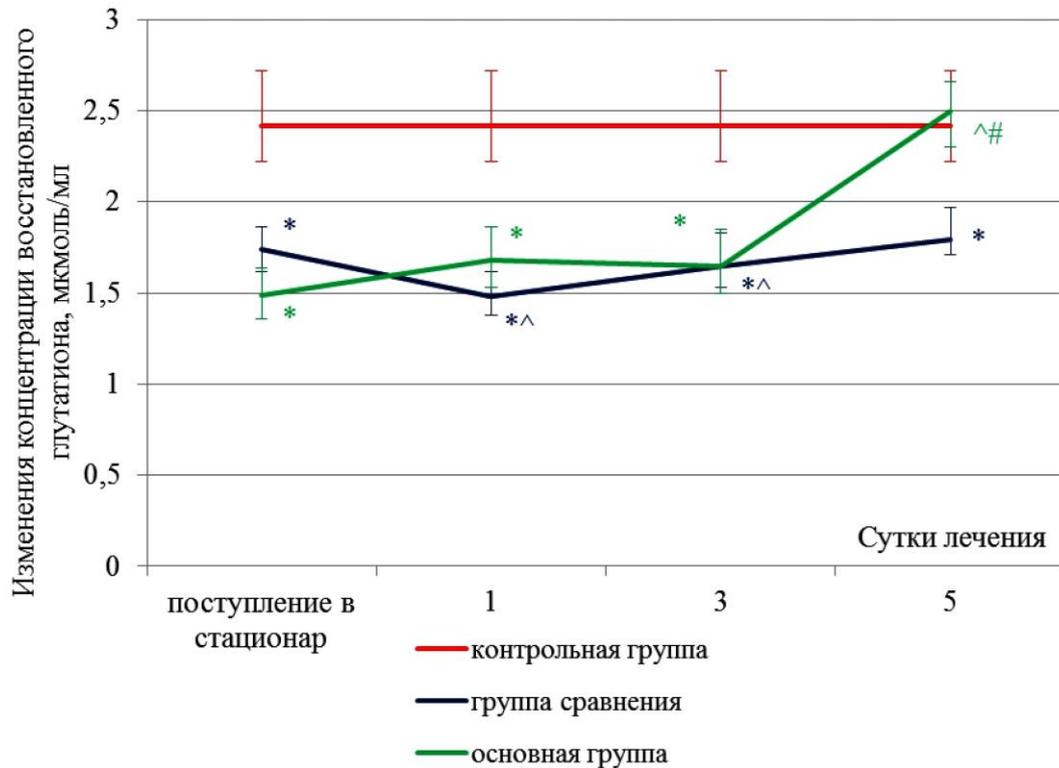
отмечалась лишь тенденция к небольшому снижению уровня тиобарбитурового числа к 5-м суткам лечения. Значение анализируемого показателя в эритроцитарной взвеси на 5-е сутки наблюдения больных 3-й группы было меньше на 8 % относительно исходного значения данного параметра. Однако относительно соответствующего показателя пациентов 2-й группы, получавших исключительно курс традиционной терапии, рассматриваемый показатель у больных 3-й группы был ниже на 37 %.

Более подробное обсуждение результатов исследования функционального состояния системы антиоксидантной защиты на наш взгляд следует начать с оценки состояния ее тиолового звена. В данном случае было исследовано состояние метаболизма глутатиона в эритроцитарной взвеси и состояние обмена тиолсодержащих соединений плазмы крови. Ключевым показателем клеточного тиолового гомеостаза является содержание восстановленной формы глутатиона – основного регулятора редокс-состояния клетки и связанных с ним процессов клеточной регуляции и сигнализации. Эритроцитарный уровень концентрации восстановленного глутатиона взвеси у больных флегмонами челюстно-лицевой области был значительно снижен – на 28–38 % относительно области нормальных значений, характерной для контрольной группы испытуемых лиц (рисунок 4.9). В процессе дальнейшего наблюдения и проведения терапии уровень оцениваемого показателя оставался в пределах исходных значений вплоть до 3-го дня лечения по традиционной схеме, или с включением цитофлавина.

На 1–5-е сутки исследования каких-либо статистически значимых отличий концентрации глутатиона эритроцитов больных 2-й и 3-й группы не было выявлено.

Однако на последнем этапе уже на фоне нормализации клинического состояния больных и перед их выпиской, у пациентов 3-й группы было установлено увеличение анализируемого параметра до уровня контрольных значений. В тоже время для больных 2-й группы были характерны такие же низкие значения показателя как на первом, так и на всех последующих

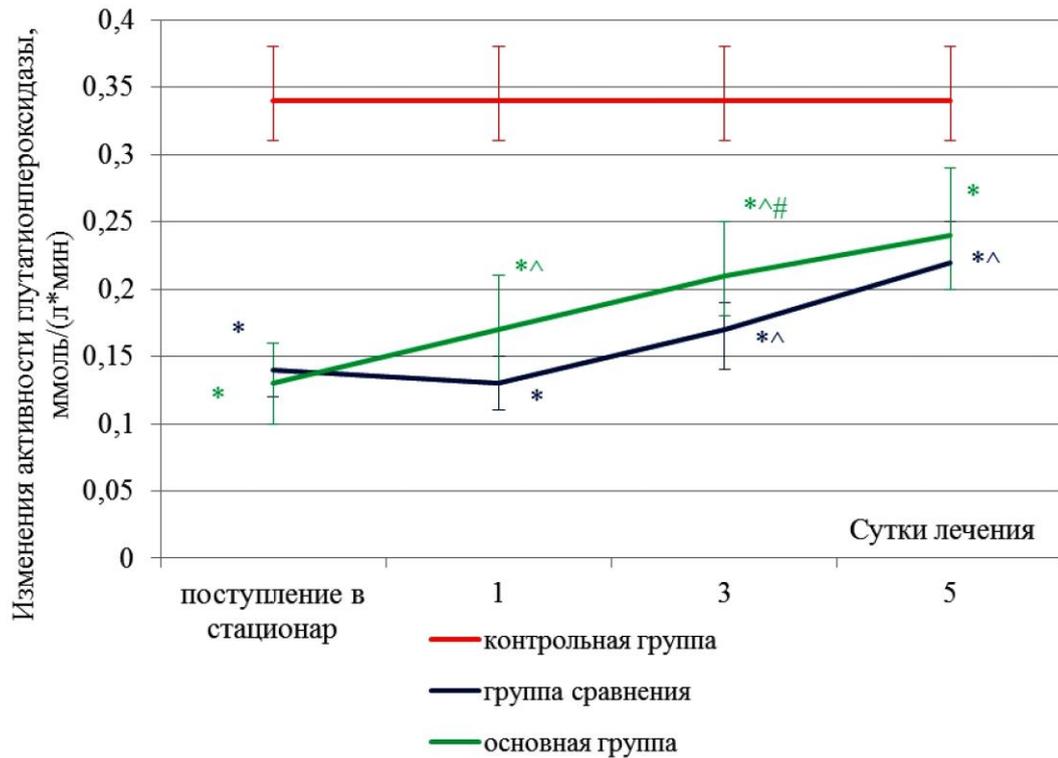
этапах наблюдения. Таким образом, введение цитофлавина способствовало существенному ускорению нормализации метаболизма глутатиона в условиях лечения гнойных воспалительных заболеваний клетчаточных пространств челюстно-лицевой области.



**Рисунок 4.9** – Изменения концентрации восстановленного глутатиона в эритроцитарной взвеси (Me (Q1/Q3)): \*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы; ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования; #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы

К ключевым ферментам метаболизма глутатиона относят глутатионпероксидазу и глутатионредуктазу, поэтому для максимально объективной оценки клеточного тиолового гомеостаза требуется оценка активности, или экспрессии генов данных ферментов.

У больных исследуемых групп хирургического стоматологического профиля активность глутатионпероксидазы в эритроцитарной взвеси была снижена в период разгара заболевания в 2,4–2,6 раза относительно значения аналогичного показателя контрольной группы (рисунок 4.10).



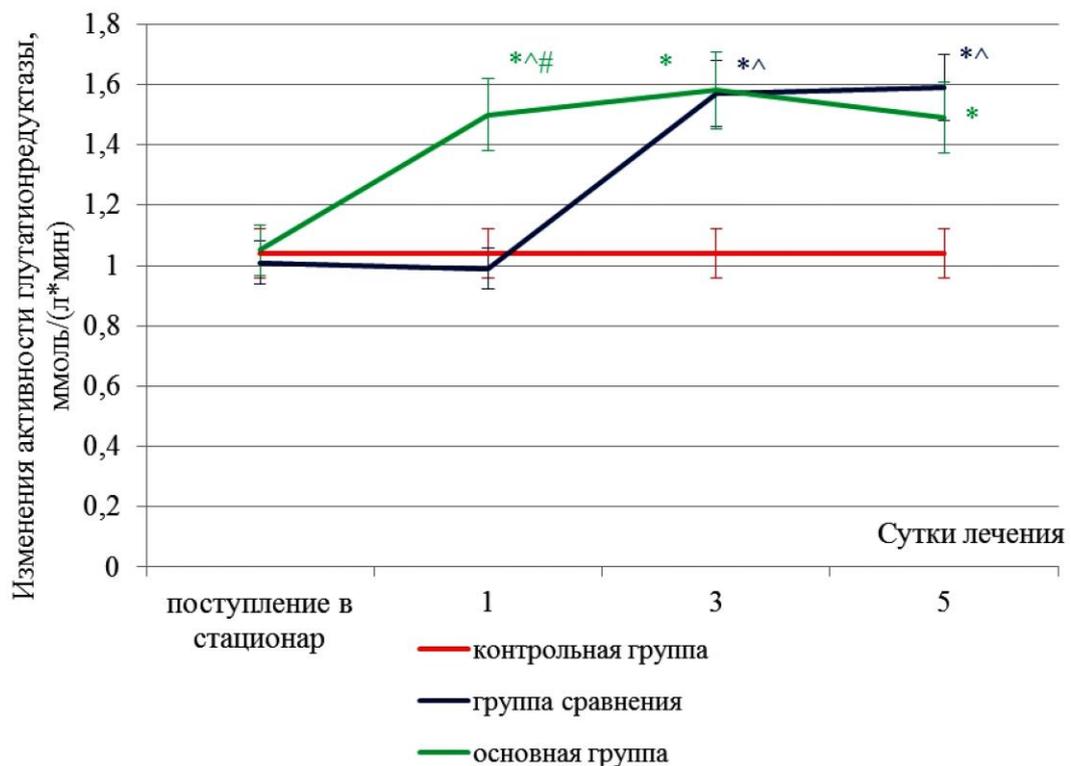
**Рисунок 4.10** – Изменения активности глутатионпероксидазы в эритроцитарной взвеси (Me (Q1/Q3)): \*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы; ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования; #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы

В дальнейшем в ходе лечения наблюдалась позитивная динамика постепенного роста рассматриваемого показателя. При этом рост активности глутатионпероксидазы на фоне введения препарата янтарной кислоты был опережающим, в сравнении с динамикой соответствующего показателя 2-й группы. На 1-е сутки наблюдения после оперативного вмешательства и введения больным 3-й группы цитофлавина было определено увеличение активности фермента на 31 %. У больных 2-й группы значение активности глутатионпероксидазы не претерпевало никаких изменений. На 3-и сутки исследования анализируемый показатель у больных 3-й группы был уже увеличен на 62 % относительно исходных значений, определенных на момент поступления в стационар. У больных 2-й группы также был зафиксирован рост показателя активности данного фермента, составивший 21 % относительно

исходных значений. К 5-м суткам наблюдения значение анализируемого показателя у больных 3-й группы было увеличено на 85 %, а у больных 2-й группы – на 57 % относительно значений, определенных на 1-м этапе исследования.

Однако представленные изменения выглядят не так значительно, учитывая то, что и на последнем этапе наблюдения у больных обеих опытных групп активность глутатионпероксидазы эритроцитарной взвеси оставалась ниже уровня контрольных значений на 29–35 %.

Изменения активности глутатионредуктазы в эритроцитах были более динамичными в сравнении с глутатионпероксидазой, хотя на исходном этапе ее активность не отличалась у больных опытных групп и группы относительно здоровых волонтеров (рисунок 4.11).



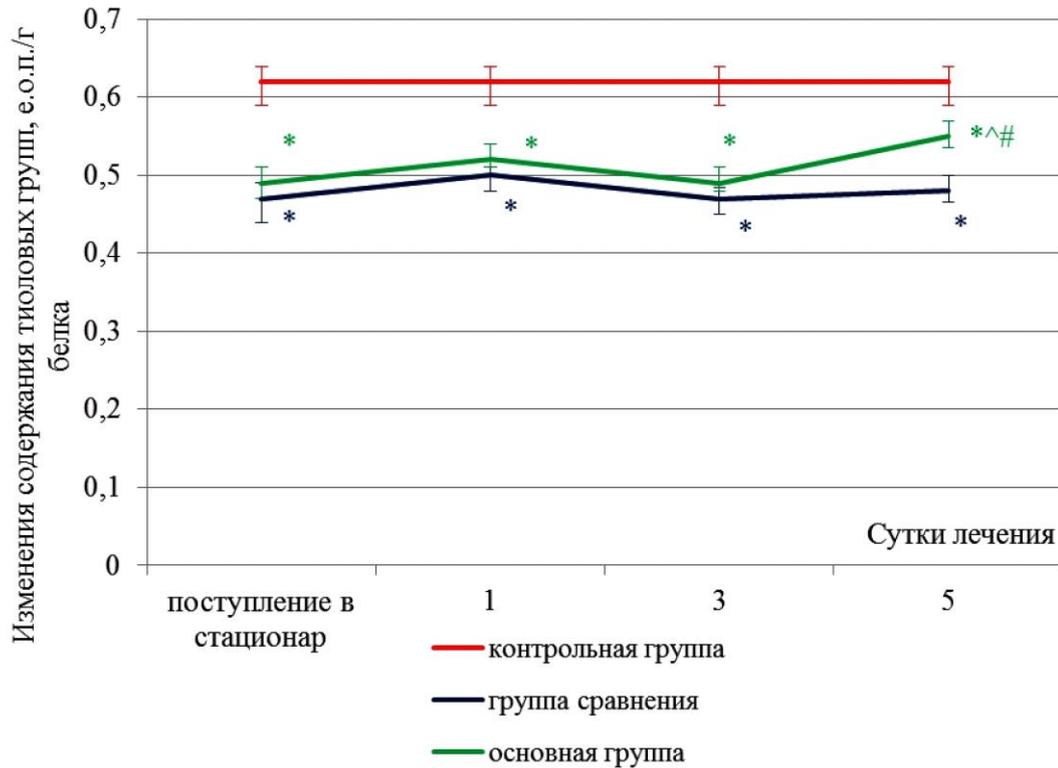
**Рисунок 4.11** – Изменения активности глутатионредуктазы в эритроцитарной взвеси (Me (Q1/Q3)): \*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы; ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования; #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы

В последующем активность глутатионредуктазы имела тенденцию к увеличению с характерным отставанием на 1–2 дня у больных на фоне традиционной терапии. У больных 3-й группы уже на 1-е сутки практически сразу после проведения оперативного вмешательства и введения цитофлавина, рассматриваемый показатель увеличивался на 43 %. В дальнейшем активность фермента у больных 3-й группы поддерживалась на данном высоком уровне. У больных 2-й группы, получавших традиционную терапию, также было зафиксировано увеличение анализируемого показателя на 55 %, однако только на 3-и сутки терапии. Таким образом, в процессе лечения отмечалось увеличение активности глутатионредуктазы в эритроцитарной взвеси в среднем в 1,5 раза у больных 2-й и 3-й групп, однако на фоне введения препарата янтарной кислоты и коферментов энергетического обмена рост показателя наблюдался раньше.

Проведение оценки состояния тиолового звена системы антиоксидантной защиты плазмы крови также показало развитие значительных нарушений, характеризующихся изменениями показателей уровня сульфгидрильных групп белков и их отдельных фракций (рисунок 4.12).

В первую очередь было установлено снижение уровня общих или суммарных тиоловых групп плазмы крови на 21-24 % на этапе поступления больных в стационар и диагностирования заболевания. Таким образом, к окончанию исследования у больных, дополнительно получавших цитофлавин в составе комплексной терапии, уровень содержания SH-групп в плазме крови был ниже значения аналогичного показателя группы практически здоровых добровольцев на 11 %.

Анализ изменений отдельных фракций тиоловых групп позволил зафиксировать наличие некоторых изменений, незаметных при поверхностном исследовании суммарного количества сульфгидрильных групп белков плазмы крови (таблица 4.2).



**Рисунок 4.12** – Изменения содержания общих тиоловых групп плазмы крови (Me (Q1/Q3)):

\*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы;

^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования;

#  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы

В плазме крови испытуемых лиц контрольной группы наблюдалось превалирование труднодоступных SH-групп, концентрация которых была практически в 2 раза больше, чем легкодоступных. Для больных флегмонами челюстно-лицевой области была характерна обратная ситуация – преобладание легкодоступной фракции SH-групп. В 1-е сутки после оперативного вмешательства уровень легкодоступных тиоловых групп превышал на 60–90 % значение соответствующего показателя 1-й группы, а содержание труднодоступных SH-групп было снижено в 2,9–4,0 раза. На 1–3 сутки исследования не было выявлено статистически значимых отличий между аналогичными показателями у пациентов группы сравнения и основной группы. Только на 5-е сутки лечения было зафиксировано статистически значимое увеличение количества труднодоступных тиоловых групп в плазме крови больных 3-й группы на 78 % относительно исходного значения соответствующего показателя.

**Таблица 4.2** – Динамика изменений показателей тиолового гомеостаза плазмы крови (Me (Q1/Q3))

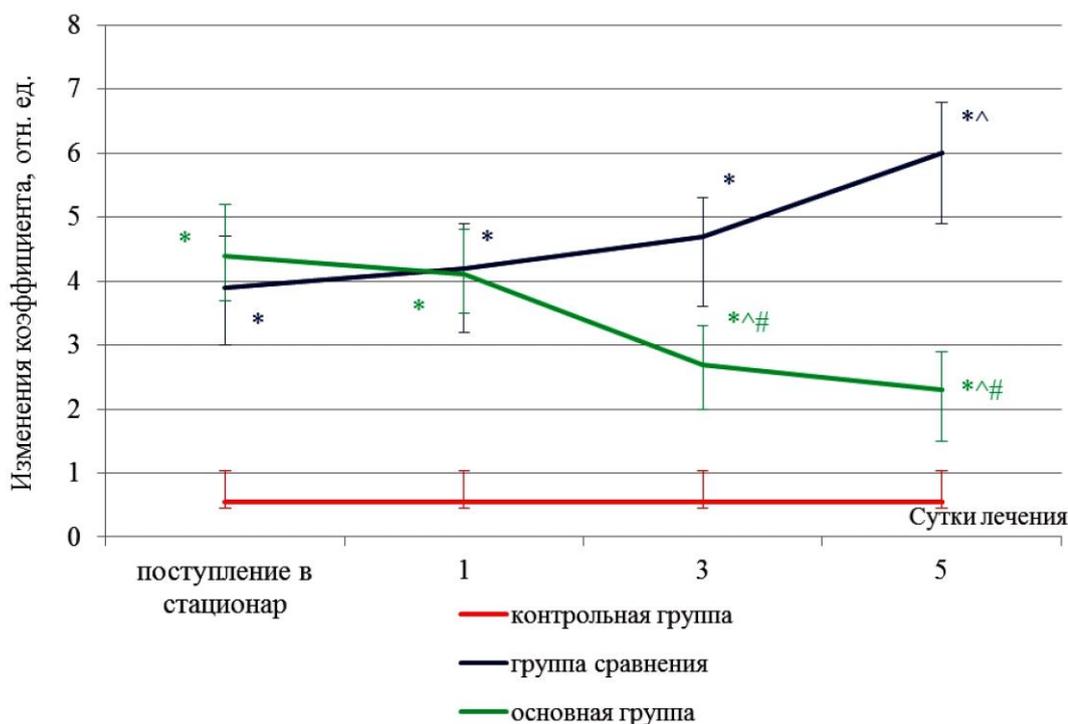
Исследуемые группы	Сроки наблюдения, сутки	Исследуемые показатели		
		SH-сумма, е.о.п./г белка	SH-л, е.о.п./г белка	SH-т, е.о.п./г белка
1 группа (контрольная)		0,62 (0,60/0,64)	0,22 (0,21/0,22)	0,40 (0,37/0,42)
2 группа (группа сравнения)	поступление в стационар	0,47* (0,45/0,50)	0,36* (0,34/0,37)	0,13* (0,12/0,15)
	1	0,50* (0,46/0,52)	0,35* (0,33/0,36)	0,14* (0,13/0,15)
	3	0,47* (0,45/0,49)	0,38*^ (0,36/0,40)	0,09*^ (0,08/0,13)
	5	0,48* (0,46/0,50)	0,39* (0,37/0,41)	0,09* (0,09/0,13)
3 группа (основная группа)	поступление в стационар	0,49* (0,47/0,50)	0,38* (0,36/0,39)	0,11* (0,10/0,13)
	1	0,52* (0,48/0,52)	0,41*# (0,38/0,42)	0,11*# (0,09/0,13)
	3	0,52*# (0,49/0,53)	0,35*^ (0,33/0,38)	0,16*^# (0,14/0,18)
	5	0,55*^# (0,52/0,57)	0,37* (0,34/0,39)	0,16*# (0,14/0,18)

Примечание: \*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы; ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования; #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы.

Таким образом, на 5-е сутки уровень труднодоступной фракции сульфгидрильных групп у больных 3-й группы был выше аналогичного параметра больных 2-й группы также на 78 %. Вышеописанное увеличение к последнему этапу исследования уровня общих тиоловых групп обусловлено как раз приростом фракции труднодоступных SH-групп.

Проследить за изменениями баланса фракций тиоловых групп позволяет расчет коэффициента их соотношения. На всех этапах

исследования у больных 2-й и 3-й групп данный коэффициент превышал уровень контрольных значений в 4–11 раз (рисунок 4.13). На этапе поступления больных в стационар уровень коэффициента соотношения тиоловых групп превышал в 7,1–8,0 раз значения показателя группы практически здоровых испытуемых лиц. На 1-е сутки после выполнения оперативного вмешательства каких-либо существенных изменений рассматриваемого показателя в обеих опытных группах выявлено не было.



**Рисунок 4.13** – Изменения коэффициента соотношения легко- и труднодоступных тиоловых групп плазмы крови (Me (Q1/Q3)): \*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы; ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования; #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы

Однако уже на 3-и сутки наблюдения изменения коэффициента соотношения фракций тиоловых групп были разнонаправленными у больных 2-й и 3-й групп. В плазме крови больных 3-й группы была определена явная тенденция на снижение показателя, приближение его значений к уровню контрольной группы. У больных 2-й группы значение коэффициента

соотношения легко- и труднодоступных тиоловых групп не только не снижалось, но и даже увеличивалось, достигая значений, в 11 раз превышающих контрольные, на последнем этапе исследования.

К важным показателям, характеризующим функциональное состояние тиолового звена системы антиоксидантной защиты, также можно отнести окисляемость тиоловых групп, отражающую чувствительность организма к действию прооксидантных факторов и косвенно антиоксидантную, или точнее антиперекисную активность плазмы крови (таблица 4.3).

**Таблица 4.3** – Динамика изменений интегральных показателей тиолового гомеостаза плазмы крови (Me (Q1/Q3))

Исследуемые группы	Сроки наблюдения, сутки	Исследуемые показатели		
		SH-л / SH-т, отн. ед.	O %, отн. ед.	ИК, усл. ед.
1 группа (контрольная)		0,55 (0,51/0,58)	16,5 (13,2/18,7)	1,1 (0,7/1,8)
2 группа (группа сравнения)	поступление в стационар	3,9* (3,4/4,3)	16,5 (14,0/18,0)	10,6* (8,6/13,0)
	1	4,2* (3,7/4,4)	23,2*^ (21,7/25,4)	22,3*^ (17,4/24,0)
	3	4,7*^ (4,2/4,9)	27,9* (24,4/29,0)	36,1*^ (32,0/40,4)
	5	6,0*^ (5,2/6,5)	28,8* (24,6/29,8)	48,2*^ (35,5/56,3)
3 группа (основная группа)	поступление в стационар	4,4* (3,8/4,9)	18,7 (16,0/20,1)	15,2* (12,1/17,8)
	1	4,1* (3,6/4,4)	22,0*^ (20,8/23,5)	19,6* (13,9/22,6)
	3	2,7*^# (2,3/3,1)	15,1^# (13,8/18,7)	6,0*^# (4,6/8,8)
	5	2,3*# (2,0/2,8)	15,0# (13,9/17,8)	5,1*# (4,3/6,8)

Примечание: \*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы; ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования; #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы. Обозначения показателей: SH-л – легкодоступные тиоловые группы, SH-т – труднодоступные тиоловые группы, O % – коэффициент окисляемости тиоловых групп, ИК – интегральный коэффициент.

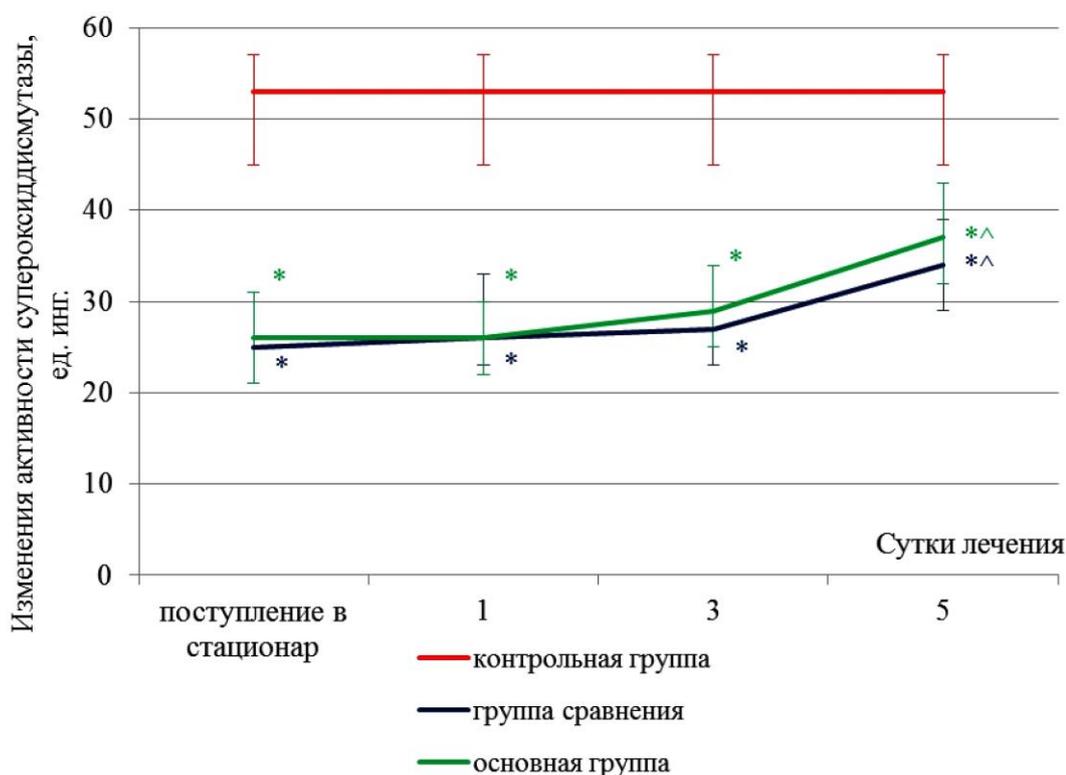
Интересно, что на исходном этапе исследования – на этапе поступления больных в стационар, уровень окисляемости тиоловых групп плазмы крови не отличался от нормальных значений, определяемых у испытуемых лиц контрольной группы. В дальнейшем выполнение оперативного вмешательства и дальнейшая консервативная терапия во 2-й группе больных провоцировали увеличение анализируемого показателя. На 1-е сутки лечения уровень окисляемости сульфгидрильных групп белков возрастал на 41 %, относительно исходных значений, а на 3–5-е сутки увеличение данного показателя у больных 2-й группы составило 69–75 % относительно значений, полученных в 1-й день исследования.

В плазме крови больных 3-й группы, дополнительно получавших цитофлавин в составе схемы лечения, отмечалось небольшое (на 18 %) кратковременное увеличение уровня окисляемости тиоловых групп на 2-м этапе исследования. При этом в дальнейшем, на 3–5-е сутки лечения, уровень рассматриваемого показателя возвращался к исходным, не отличающимся от контрольных цифр, значениям.

Расчет интегрального показателя, учитывающего как изменения соотношения разных фракций тиоловых групп, так и их окисляемость, показал значительное превышение его значения по сравнению с контрольными цифрами, определенными у практически здоровых испытуемых лиц. У больных 2-й группы, проходивших курс традиционной терапии, уровень интегрального коэффициента был увеличен пропорционально изменениям коэффициента соотношения и окисляемости тиоловых групп и возрастал в процессе терапии. Наиболее высокие значения интегрального коэффициента были зафиксированы на 5-е сутки у больных 2-й группы. Для больных 3-й группы была характерна обратная динамика рассматриваемого параметра. После небольшого увеличения интегрального коэффициента на 1-е сутки исследования наблюдалось прогрессирующее снижение его на следующих этапах лечения с использованием препарата янтарной кислоты. На 3–5-е сутки терапии уровень

анализируемого интегрального показателя снижался в 2,5–3,0 раза относительно исходных значений.

Оценка изменений активности супероксиддисмутазы в эритроцитарной взвеси показала снижение ее значения на 51–53 % у больных флегмонами челюстно-лицевой области в период разгара заболевания. В процессе проведения лечения активность рассматриваемого фермента оставалась в пределах исходных значений на 1–3-и сутки наблюдения, вне зависимости от использования в схеме лечения цитофлавина (рисунок 4.14).



**Рисунок 4.14** – Изменения активности супероксиддисмутазы эритроцитов (Me (Q1/Q3)):

\*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы;

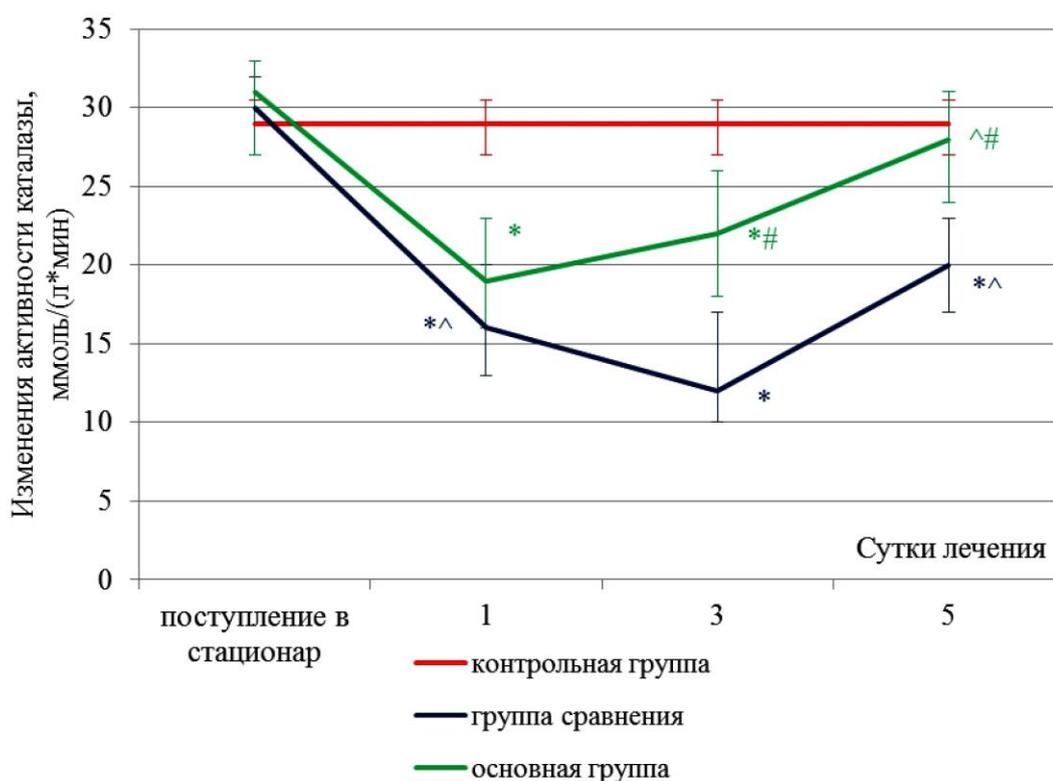
^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования;

#  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы

Только на 5-е сутки лечения был зафиксирован статистически значимый рост супероксиддисмутазной активности на 36–42 % у больных 2-й и 3-й групп относительно исходных значений анализируемого показателя.

Однако и на момент выписки больных из стационара активность данного фермента первой линии антиоксидантной защиты оставалась ниже относительно контрольных значений на 30–36 %.

Каталазная активность эритроцитарной взвеси изменялась у пациентов исследуемых групп более динамично в сравнении с супероксиддисмутазной активностью. На этапе поступления больных в стационар активность данного фермента соответствовала уровню показателя контрольной группы (рисунок 4.15).



**Рисунок 4.15** – Изменения каталазной активности эритроцитов (Me (Q1/Q3)):

\*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы;

^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования;

#  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы

Далее после выполнения оперативного вмешательства у больных 2-й и 3-й групп активность каталазы резко снижалась, достигая значений на 34–45 % ниже уровня контрольных цифр. Для больных 2-й группы, получавших

стандартный комплекс консервативной терапии, было характерно дальнейшее уменьшение каталазной активности, определяемое и на 3-и сутки исследования. На этом этапе рассматриваемый показатель был на 59 % ниже значения аналогичного параметра контрольной группы.

В тоже время в эритроцитарной взвеси больных 3-й группы, дополнительно получавших цитофлавин, был зафиксирован рост анализируемого показателя на 16 %, относительно данных, полученных на предыдущем этапе наблюдения. На последнем этапе лечения – 5-е сутки исследования в обеих группах больных был зафиксирован значительный рост каталазной активности эритроцитарной взвеси.

В эритроцитарной взвеси активность рассматриваемого фермента у больных 2-й группы возрастала на 5-е сутки терапии на 67 %, однако оставалась на 45 % ниже уровня контрольного показателя. Для пациентов 3-й группы было характерно увеличение каталазной активности эритроцитов к моменту выписки из стационара до уровня контрольных цифр.

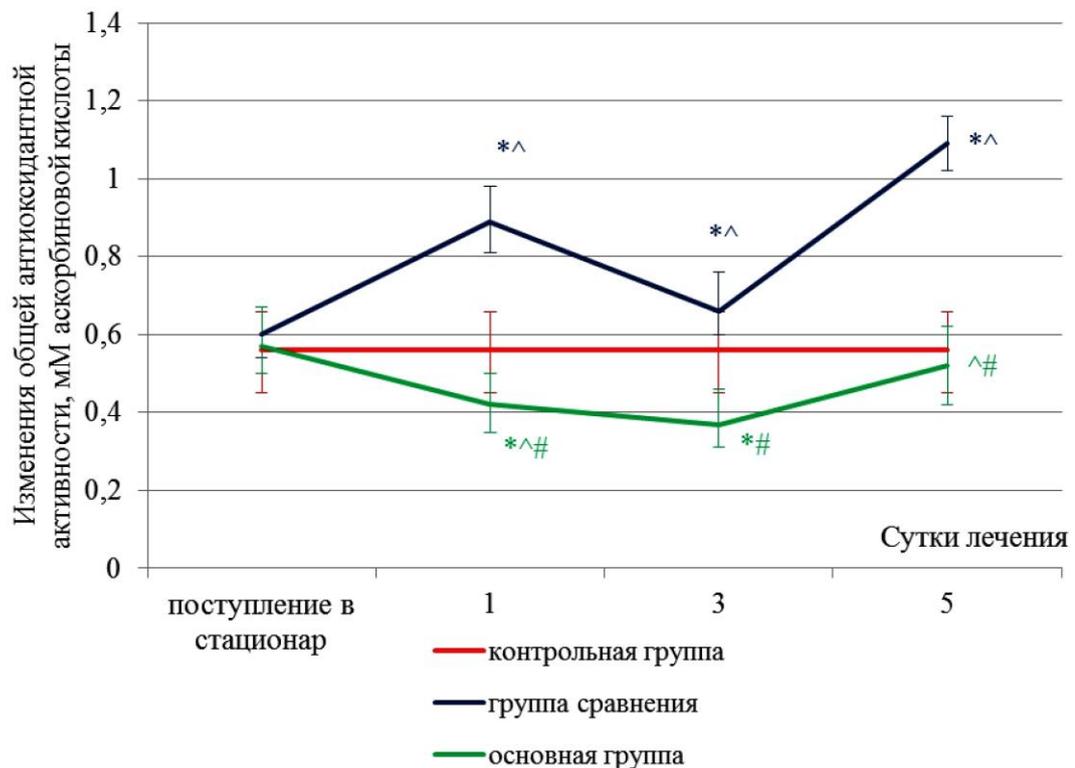
#### **4.4. Изменение показателей прооксидантно-антиоксидантной системы ротовой жидкости у больных флегмонами челюстно-лицевой области на фоне введения цитофлавина**

Для оценки местных изменений функционального состояния прооксидантно-антиоксидантной системы у больных флегмонами челюстно-лицевой области было предложено исследовать показатели ротовой жидкости. Ротовую жидкость в сравнении с экссудатом раны легче собрать, она является более изученной и широко используемой биологической жидкостью в лабораторной диагностике. Из показателей, характеризующих состояние окислительного гомеостаза в слюне, были выбраны: общая антиоксидантная активность, активность ферментов антирадикальной защиты, содержание ТБК-реактивных продуктов (тиобарбитуровое число).

Таким образом, спектр показателей практически соответствовал таковому для крови, за исключением содержания метаболитов тиолового гомеостаза, что продиктовано сложностью определения их низких концентраций в анализируемой биологической жидкости.

Определение общей антиоксидантной активности ротовой жидкости продемонстрировало несколько особенностей, отличающихся от соответствующего показателя крови.

Во-первых, исходные значения этих показателей больных флегмонами челюстно-лицевой области статистически значимо не отличались от значений соответствующих показателей контрольной группы. Во-вторых, изменения были относительно нестандартными, касательно изменений на системном уровне (рисунок 4.16).

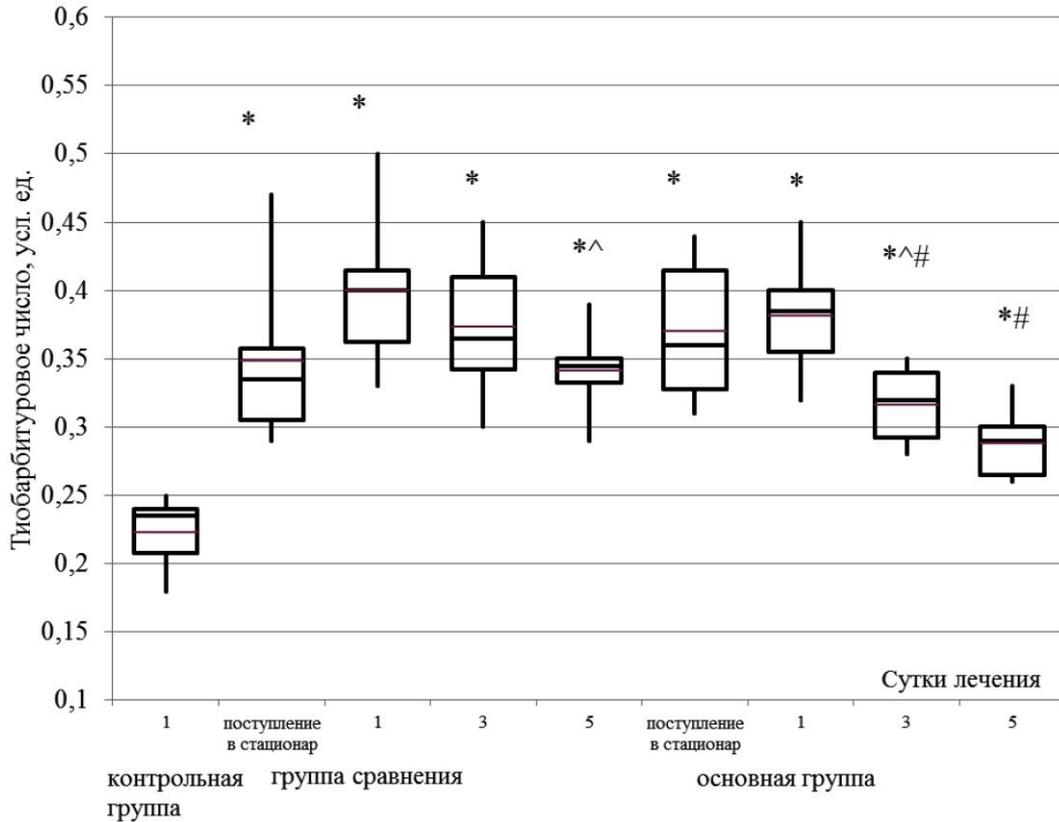


**Рисунок 4.16** – Изменения общей антиоксидантной активности ротовой жидкости (Me (Q1/Q3)): \*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы; ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования; #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы

В процессе традиционной терапии у больных группы сравнения общая антиоксидантная активность ротовой жидкости имела тенденцию к увеличению, тогда как у больных основной группы на 1-е и 3-и сутки лечения с дополнительным введением цитофлавина уровень анализируемого показателя существенно снижался. У больных 2-й группы на 1-е сутки лечения уровень общей антиоксидантной активности превышал контрольные значения данного показателя на 59 %, а на 5-е сутки – уже на 95 %.

В ротовой жидкости больных 3-й группы общая антиоксидантная активность на 1-е сутки была снижена на 25 % относительно контрольных цифр, а на 3-и сутки исследования – на 34 %. К 5-м суткам лечения уровень анализируемого показателя возвращался к нормальным значениям, определенным у испытуемых лиц контрольной группы.

Содержание ТБК-реактивных продуктов в ротовой жидкости было ожидаемо увеличено. На этапе поступления больных в стационар уровень тиобарбитурового числа превышал контрольные значения соответствующего показателя на 43–53 % (рисунок 4.17). На 1-е сутки терапии, после проведения оперативного вмешательства, уровень содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул смешанной слюны не только оставался увеличенным, но и еще возрастал. Так на этапе поступления в стационар значение тиобарбитурового числа у больных группы сравнения и основной группы превышало контрольные значения аналогичного показателя уже на 64–70 %. После чего была зафиксирована тенденция снижения уровня содержания ТБК-реактивных продуктов в ротовой жидкости, более отчетливо выявляемая у больных 3-й группы, дополнительно получавших в процессе лечения цитофлавин. Так на 3-и сутки у больных группы сравнения уровень ТБК оставался в пределах исходных значений, полученных на этапе поступления больных в стационар, при этом для больных 3-й группы было характерно статистически значимое снижение данного параметра, составившее 17 %.



**Рисунок 4.17** – Изменения содержания продуктов окислительного повреждения биомолекул в ротовой жидкости (Me (Q1/Q3)): \*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы; ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования; #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы

На 5-е сутки лечения уровень анализируемого параметра продолжал снижаться у больных 3-й группы еще на 10 %, относительно значения показателя, определенного на предыдущем этапе исследования, а также впервые было выявлено снижение данного показателя у больных 2-й группы.

Активность ферментов метаболизма глутатиона – глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы в ротовой жидкости была ниже на 62 % и 80 % соответственно на фоне гнойно-некротического процесса в челюстно-лицевой области. Данные представлены относительно контрольных значений соответствующих показателей, определенных у практически здоровых испытуемых лиц 1-й группы. В процессе лечения была зафиксирована тенденция увеличения активности и одного, и другого фермента ротовой жидкости. Активность глутатионпероксидазы на фоне стандартной терапии

поддерживалась на исходно низком уровне на протяжении 1–3-го дней лечения, а на 5-е сутки исследования был определен рост ферментативной активности на 21 % относительно значения показателя на предыдущем этапе. При этом значение рассматриваемого показателя оставалось сниженным относительно контрольных значений на 54 % (таблица 4.4).

**Таблица 4.4** – Динамика изменений активности ферментов метаболизма глутатиона в ротовой жидкости у больных флегмонами челюстно-лицевой области (Me (Q1/Q3))

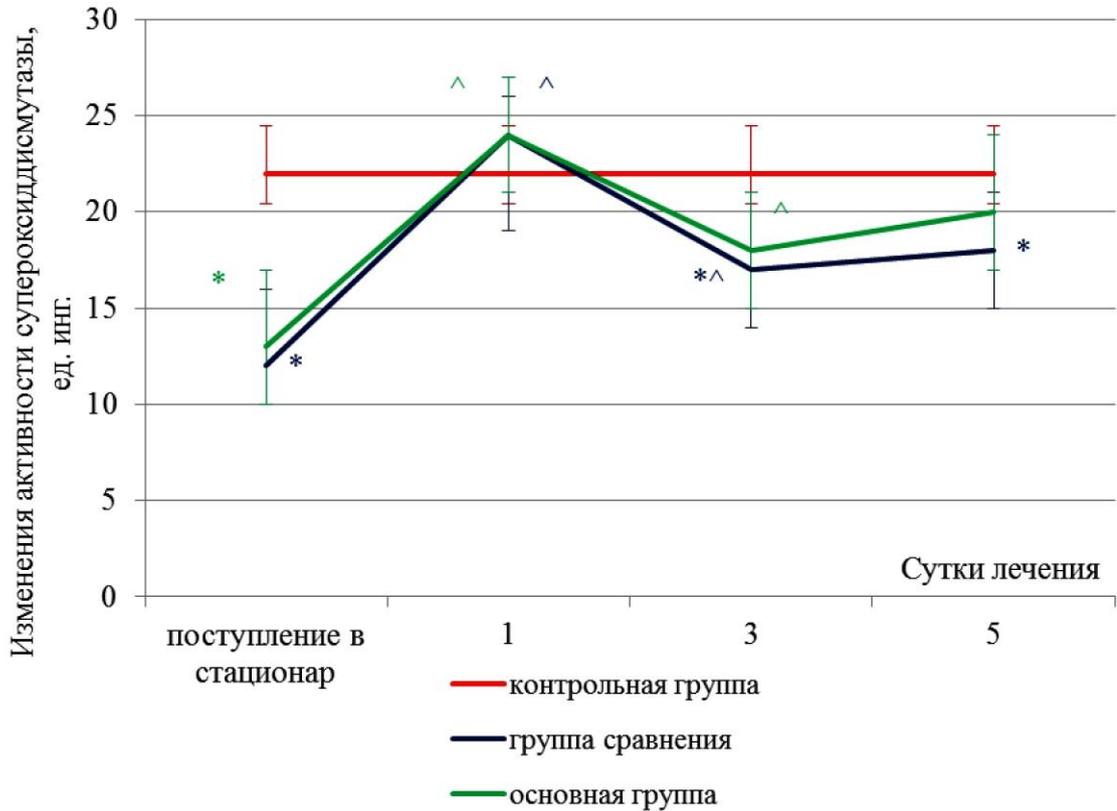
Исследуемые группы	Сроки наблюдения, сутки	Исследуемые показатели	
		ГПО, мкмоль/(л×мин)	ГР, мкмоль/(л×мин)
1 группа (контрольная)		5,4 (4,9/5,8)	15,7 (12,5/17,0)
2 группа (группа сравнения)	поступление в стационар	3,0 (2,6/3,4)*	9,7 (8,4/11,0)*
	1	3,2 (2,7/3,5)*	10,3 (9,0/11,1)*
	3	2,9 (2,6/3,4)*	12,3 (11,3/12,8)*^
	5	3,5 (3,2/3,7)*^	12,0 (11,3/12,7)*
3 группа (основная группа)	поступление в стационар	3,1 (2,7/3,4)*	10,0 (8,9/10,9)*
	1	3,1 (2,7/3,4)*	10,1 (9,2/11,0)*
	3	3,5 (3,2/3,8)*^	12,5 (11,4/13,3)*^
	5	4,2 (3,9/4,5)*^#	14,3 (13,4/15,0)^#

Примечание: \*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы; ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования; #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы. Обозначения показателей: SH-л – легкодоступные тиоловые группы, SH-т – труднодоступные тиоловые группы, O % – коэффициент окисляемости тиоловых групп, ИК – интегральный коэффициент.

Активность глутатионредуктазы увеличивалась на 19 % уже на 3-и сутки проведения традиционной терапии, однако уровень активности анализируемого фермента оставался на 31 % ниже значения аналогичного показателя группы практически здоровых испытуемых лиц.

Усиление схемы терапии введением цитофлавина способствовало более быстрому и выраженному увеличению активности ферментов системы глутатиона. Так активность глутатионпероксидазы у пациентов 3-й группы возрастала на 13 % уже на 3-и сутки исследования, а на 5-е сутки наблюдения отмечался дальнейший рост активности, составивший еще 20 %, относительно значения показателя, полученного на предыдущем этапе. Таким образом, общий рост данного параметра ротовой жидкости у больных 3-й группы составил 35 %, однако и в данном случае не наблюдалось полного восстановления нормальных значений активности глутатионпероксидазы, характерных для ротовой жидкости условно здоровых испытуемых лиц. Активность глутатионредуктазы ротовой жидкости на фоне терапии, дополненной цитофлавином, также увеличивалась на 3-и сутки исследования – на 24 %, но на этом рост данного показателя не останавливался. На 5-е сутки наблюдения пероксидазная активность рассматриваемого фермента увеличивалась еще на 14 %, достигая нормальных значений, полученных в результате тестирования испытуемых лиц контрольной группы.

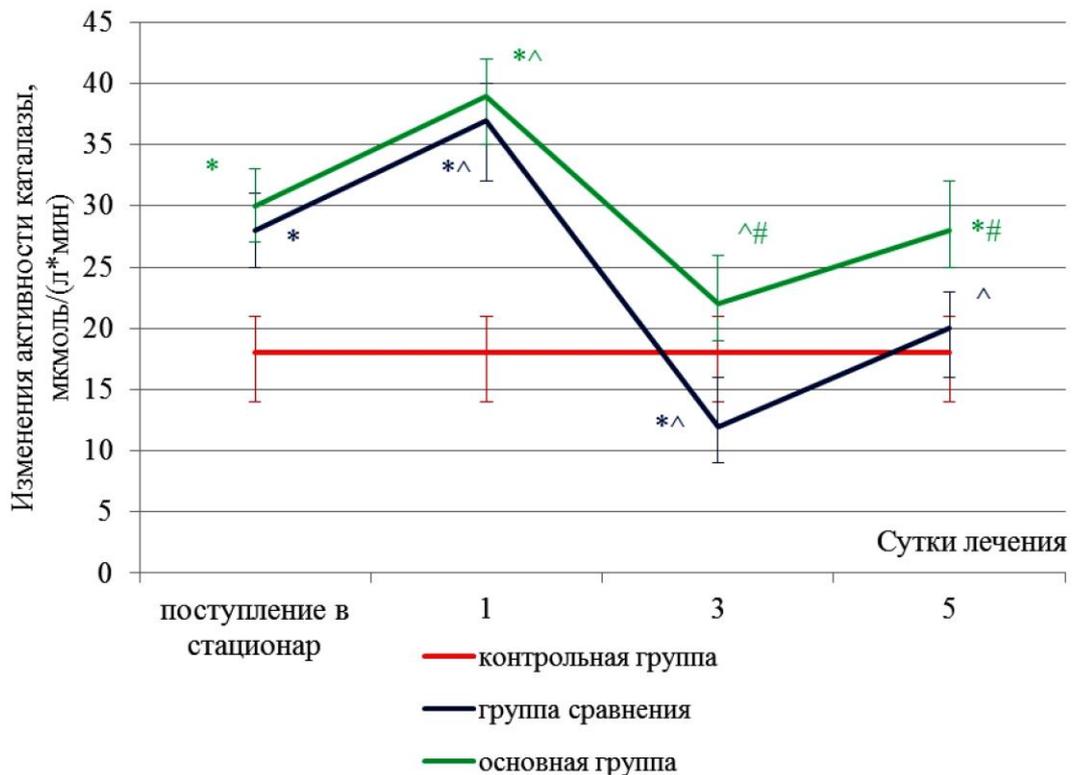
Динамика изменений активности супероксиддисмутазы в ротовой жидкости практически совпадала у больных 2-й и 3-й групп. На этапе поступления больных на стационарное лечение были определены на 41–45 % сниженные значения активности рассматриваемого фермента системы антирадикальной защиты (рисунок 4.18). Уже на 1-е сутки наблюдения супероксиддисмутазная активность смешанной слюны возрастала до уровня значений, характерных для аналогичной биологической жидкости испытуемых лиц контрольной группы. К 3-м и 5-м суткам терапии активность фермента вновь регистрировалась на более низком уровне. При этом ни на одном из этапов не было выявлено статистически значимых отличий между показателями больных, получавших традиционное лечение, или дополненную цитофлавином консервативную терапию.



**Рисунок 4.18** – Изменения активности супероксиддисмутазы ротовой жидкости (Me (Q1/Q3)): \*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы; ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования; #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы

На 3-и сутки лечения уровень супероксиддисмутазной активности ротовой жидкости был ниже контрольного значения соответствующего показателя на 18–23 %, а на 5-е сутки исследования – на 10–18 %.

Активность каталазы ротовой жидкости больных флегмонами челюстно-лицевой области на этапе поступления в стационар была значительно увеличена, ее значения превышали контрольные на 55–57 % (рисунок 4.19). Еще более высокие цифры были получены при исследовании активности фермента на 1-е сутки, после проведения оперативного вмешательства. На данном этапе каталазная активность ротовой жидкости больных группы сравнения и основной группы превышала контрольные значения аналогичного показателя в 2,0–2,2 раза.



**Рисунок 4.19** – Изменения каталазной активности ротовой жидкости (Me (Q1/Q3)):

- \*  $p < 0,05$  – уровень значимости отличия от показателя контрольной группы;
- ^ –  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий показателей смежных этапов исследования;
- #  $p < 0,05$  – уровень значимости отличий между значениями показателей группы сравнения и основной группы

К 3-м суткам лечения активность рассматриваемого фермента наоборот резко снижалась в ротовой жидкости больных обеих групп. У больных 2-й группы анализируемый показатель относительно предыдущего этапа исследования снижался в 3,1 раза, для больных 3-й группы было характерно менее глубокое снижение – в 1,8 раза.

К моменту выписки больных из стационара отмечалась небольшая коррекция рассматриваемого показателя. Так каталазная активность ротовой жидкости больных 2-й группы увеличивалась в 1,7 раза, достигая уровня контрольных цифр, а у больных 3-й группы рост анализируемого показателя на последнем этапе исследования составил 27 %.

При этом показатель 3-й группы больных оставался увеличенным относительно значения показателя контрольной группы на 56 %.

Проведение оценки степени эндогенной интоксикации выявило заметное преимущество использования цитофлавина в комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области. На исходном этапе патологический процесс у больных 2-й и 3-й групп характеризовался небольшим увеличением субстратов эндотоксикоза (веществ со средней и низкой молекулярной массой) – на 32–49 % в плазме крови (12,4–14,0 усл. ед.) и на 7–10 % в эритроцитарной взвеси (16,0 усл. ед.). Динамика рассматриваемых маркеров в биологических жидкостях пациентов 2-й группы была в целом негативной, после оперативного вмешательства и на фоне активной антибиотикотерапии наблюдалось распространение эндогенной интоксикации на системном уровне. На 1-е сутки лечения значение анализируемого показателя плазмы крови оставалось в пределах исходных цифр, а на 3–5-е сутки лечения возрастало на 29 % и 61 % соответственно (8,0 и 10,0 усл. ед. соответственно). Уровень эритроцитарной фракции веществ со средней и низкой молекулярной массой увеличивался уже на 1-е сутки после оперативного вмешательства на 38 %, а на 3–5-е сутки наблюдения увеличение относительно исходного значения параметра составило 50 % (12,0–12,1 усл. ед.). На фоне проведения метаболической коррекции уровень плазменной фракции эндотоксинов статистически значимо снижался уже на 1-е сутки терапии – на 21 % (5,5 усл. ед.) относительно значения параметра на этапе поступления больного в стационар. На 5-е сутки наблюдения было зарегистрировано дальнейшее снижение анализируемого показателя, достигающее 31 % относительно исходного значения показателя плазмы крови больных 3-й группы и уровня контроля (4,8 усл. ед.). Динамика содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой в эритроцитах больных 3-й группы полностью соответствовала динамике, определенной у больных 2-й группы, без каких-либо особенностей.

Общим результатом исследования терапии, дополненной цитофлавином, была ускоренная динамика нормализации патобиохимических изменений у больных флегмонами челюстно-лицевой области, в сравнении с группой

больных, получавших традиционную терапию. Более того у больных группы сравнения для ряда показателей была характерна негативная динамика изменений в процессе терапии, что еще в большей степени актуализирует назначение средств антиоксидантной и энерготропной направленности действия.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 5.1. Обсуждение результатов экспериментальной части исследования

Проведение экспериментального этапа исследования преследовало цель – сравнение эффективности использования для дезинтоксикации трех похожих по действию препаратов янтарной кислоты и коферментов энергообмена – цитофлавина, реамберина и ремаксолола. Для достижения поставленной цели данные препараты были использованы после моделирования у лабораторных животных флегмоны подчелюстной области.

Цитологическая оценка динамики раневого процесса получавших цитофлавин, ремаксолол или реамберин животных опытных групп показала похожие изменения клеточного пейзажа. Так в первые сутки развития патологического процесса в мазках-отпечатках раневого экссудата среди присутствующих в большом количестве лейкоцитов преобладали практически неизменные сегментоядерные нейтрофилы, наблюдалось скопление клеточного детрита среди свободно лежащей бактериальной флоры, что свидетельствует о выраженной фагоцитарной активности. Усиление макрофагальной реакции на 3-и сутки эксперимента сопровождалось преобладанием в цитограммах дегенеративно-измененных форм нейтрофилов и снижением количества микрофлоры. В этот же период отмечалось начало процессов формирования грануляционной ткани, характеризующееся появлением в цитограммах фибробластов и гистиоцитов. Формирование специфического иммунного ответа на 5-е сутки сопровождалось выделением максимального количества лимфоцитов в раневом экссудате. На 7-е сутки отмечалось начало интенсивной эпителизации, что характеризовалось увеличением количества молодых

эпителиальных клеток с базофильной цитоплазмой и снижением числа лимфоцитов.

В мазках-отпечатках животных группы сравнения на фоне традиционной терапии наблюдалась ярко выраженная лейкоцитарная реакция. В раневом экссудате в большом количестве преобладали полиморфно-ядерные лейкоциты, а дегенеративно-измененные формы нейтрофильных лейкоцитов в мазках-отпечатках крыс группы сравнения появлялись на 2 суток позже, чем на фоне дополнительной метаболической терапии, только на 5-е сутки. К этому же времени начиналось развитие макрофагальной реакции, что также характеризует запоздалое наступление дегенеративно-некротической стадии воспаления на фоне традиционной схемы коррекции. На протяжении всего эксперимента в мазках-отпечатках определялось незначительное количество лимфоцитов, что свидетельствовало об отсутствии в ранах специфических иммунологических реакций. Кроме того, регенеративные процессы запускались позднее в сравнении с таковыми при проведении комплексной терапии – появление единичных фибробластов отмечалось лишь к пятым-седьмым суткам эксперимента. Таким образом, использование метаболических препаратов – цитофлавина, ремаксолола или реамберина с целью дезинтоксикации и патогенетической антиоксидантной, антигипоксантажной энерготропной коррекции показало значительное позитивное влияние на скорость развития защитных реакций в гнойной ране, очищения раны и начала репаративных процессов. В некоторой степени можно отметить косвенное иммуномодулирующее действие исследуемых препаратов, учитывая выраженное влияние на специфические иммунные процессы в ране. Мы полагаем, что основные эффекты препаратов янтарной кислоты и кофакторов энергообмена связаны с процессами: детоксикации – ускорением выведения продуктов распада тканей; снижением выраженности воспалительной реакции, в том числе за счет антиоксидантного действия, нормализацией местного дисбаланса окислительного гомеостаза и иммунологических реакций, также

тесно связанных друг с другом; обеспечением нормального метаболизма в очищенной ране и пролиферирующих клетках соединительной ткани, обеспечивающих репаративные процессы в месте повреждения.

Формирование флегмон поднижнечелюстной области у крыс сопровождалось классическими изменениями прооксидантно-антиоксидантного баланса крови, характерными для окислительного стресса, а именно усилением свободнорадикальных процессов с образованием и накоплением продуктов окислительных повреждений биомолекул и снижением защитного потенциала системы антиоксидантной защиты. Введение препаратов метаболической направленности действия, как правило, оказывало позитивное влияние на изученные показатели функционального состояния системы антиоксидантной защиты и интенсивности свободнорадикальных процессов. При этом статистически значимых отличий между показателями основных опытных групп животных, получавших ремаксол, цитофлавин или реамберин, выявлено не было, что указывает на принципиально схожие механизмы действия препаратов и близкие по выраженности фармакологические эффекты.

Анализ показателей, напрямую отражающих антиоксидантный потенциал плазмы крови – общая антиоксидантная активность и содержание тиоловых групп, показал снижение защитного потенциала данного звена системы неспецифической резистентности организма крыс на фоне развития флегмоны подчелюстной области. Аналогичным образом снижалась концентрация восстановленного глутатиона эритроцитарной взвеси в острой фазе патологического процесса. Однако уровень последнего показателя на фоне терапии, особенно при включении в схему дезинтоксикационного лечения препаратов янтарной кислоты, относительно легко возвращался к контрольным значениям соответствующего параметра. Уровень же вышеописанных показателей плазмы крови возрастал на фоне экспериментальной терапии, но и у животных опытных групп после лечения оставался существенно ниже исходного (нормального) значения. Можно предположить, что изменения в

системе глутатиона более динамичны и сравнительно легко регулируются. Учитывая центральную роль тиолсодержащего трипептида глутатиона в обеспечении окислительно-восстановительного гомеостаза клетки, действительно следует ожидать наличие более совершенных механизмов компенсации данного звена системы антиоксидантной защиты. В свою очередь восстановление нормального уровня тиоловых групп белков плазмы крови требует репарации повреждений самих белковых молекул, или обновления их состава, на что затрачивается значительно больше времени. В частности среднее время обновления человеческого сывороточного альбумина составляет 14–20 дней, а большинство окислительных повреждений молекул протеинов не репарируется, кроме обратимых реакций тиол-дисульфидного обмена. При этом более значительный, в сравнении с содержанием тиоловых групп, рост параметра общей антиоксидантной активности плазмы крови может быть обусловлен в данном случае быстрой регенерацией других низкомолекулярных антиоксидантов за счет нормализации энергетического обмена. В норме антиоксидантный статус плазмы крови кроме высоко- и низкомолекулярных тиолсодержащих соединений обеспечивают такие белки как церуллоплазмин, трансферрин и лактоферрин, некоторое количество ферментов антирадикальной защиты, а также низкомолекулярные вещества: витамины E, A, C, каротиноиды, мочевая кислота, билирубин, некоторые стероиды и аминокислоты, пурины, глюкоза и другие. Таким образом, основные эффекты изученных препаратов янтарной кислоты могут быть связаны как с влиянием на редокс состояние клетки через систему глутатиона, так и с другими механизмами регенерации компонентов системы антиоксидантной защиты. Хорошо согласовались с вышеописанными данными изменения содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул. Повышенное значение концентрации продуктов характерно для усиленно протекающих свободнорадикальных процессов и активного накопления окислительных повреждений биологических молекул, в особенности липидов. При этом о

высокой эффективности экспериментальной терапии свидетельствовало более глубокое снижение анализируемого показателя эритроцитарной взвеси.

На фоне гнойно-некротического воспаления у крыс был определен классический дисбаланс функционирования ферментного звена системы антиоксидантной защиты эритроцитов, характеризующийся сниженными значениями активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы и увеличенными значениями каталазной активности. Возрастание каталазной активности, развивалось, вероятно, на фоне гиперпродукции пероксида водорода, который также является отрицательным эффектором супероксиддисмутазы. Такие изменения характерны для развития типового патологического процесса, такого как гипоксия, и могут быть направлены на возвращение кислорода из его активных форм в нормальный энергетический метаболизм. В то же время на фоне метаболической терапии наблюдалась частичная нормализация функционирования ферментов антирадикальной защиты, особенно заметная при рассмотрении изменений активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы.

Таким образом, выявленные нарушения у животных на фоне моделирования флегмоны подчелюстной области отражают развитие окислительного стресса и соответствуют имеющимся представлениям о динамике нарушений прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса на фоне гнойно-некротического процесса. Проведение только экспериментального исследования показало недостатки традиционной схемы коррекции, включающей оперативное вмешательство, антибиотикотерапию и дезинтоксикационную терапию с введением физиологического раствора. Практически ни один из изученных показателей клеточного состава раневого экссудата или состояния окислительного гомеостаза не нормализовался после проведения лечения животным группы сравнения. Это уже свидетельствует о необходимости модификации схемы терапии с включением средств антиоксидантного, энерготропного действия. В результате проведенных

исследований эффективности использования в составе комплексной терапии таких препаратов янтарной кислоты как цитофлавин, реамберин и ремаксол показана возможность не только скорейшей нормализации прооксидантно-антиоксидантного статуса организма крысы, но и ускорения очищения раны, активизации специфических иммунных реакций и перехода к репаративным процессам. Так как не было выявлено существенных отличий эффективности использования какого-либо из 3-х используемых средств, то выбор для исследования препаратов в клинических условиях был обусловлен доступностью в реальной хирургической практике и фармакоэкономическими показателями. С позиции стоимости препаратов очевидное преимущество имеет цитофлавин, стоимость ампулы которого в среднем составляла 100–110 руб. (на 25.07.2020), стоимость флакона реамберина или ремаксола была выше в 2–3 раза (230–240 и 360–370 руб. в среднем соответственно). Еще одним преимуществом цитофлавина является возможность использования данного препарата в пероральной форме после выписки из стационара, что должно обеспечить пролонгированное лечение и полное восстановление метаболических систем организма. Все вышеуказанное обусловило выбор препарата «цитофлавин» для исследования в клинической ситуации у больных флегмонами челюстно-лицевой области.

## **5.2. Обсуждение результатов клинической части исследования**

Для оценки эффективности цитофлавина в составе комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области был сформирован дизайн исследования, включающий 2 группы больных. Больные группы сравнения получали традиционное лечение, включающее оперативное вмешательство, антибиотикотерапию и симптоматическую терапию. Больные основной опытной группы дополнительно к традиционной схеме лечения получали цитофлавин в дозировке 10 мл внутривенно капельно после разведения в 200 мл

0,9 % раствора натрия хлорида один раз в сутки в течение пяти суток. Забор материала для лабораторных исследований проводили 4 раза – на этапе поступления больных в стационар, на 1, 3 и 5-е сутки после начала терапии. Это позволило судить о динамике патобиохимических изменений в процессе терапии. Также как в экспериментальном разделе исследования об эффективности метаболической коррекции судили по изменениям прооксидантно-антиоксидантного баланса, эндогенной интоксикации и цитологическим характеристикам раневого экссудата.

Оценка характеристик состояния системы антиоксидантной защиты крови показала у больных 2-й и 3-й групп схожую динамику изменений общей антиоксидантной активности, общих тиоловых групп плазмы крови и содержания восстановленного глутатиона эритроцитарной взвеси. На первых трех этапах исследования (до лечения, 1 и 3-и сутки лечения) уровень анализируемых показателей был снижен относительно контрольных цифр и статистически значимо не отличался друг от друга у обеих групп пациентов. На 5-е сутки лечения определялась отчетливая тенденция роста всех трех рассматриваемых показателей на фоне введения больным 3-й группы цитофлавина. Выявленные особенности позволяют с высокой вероятностью судить о позитивном влиянии исследуемого энерготропного препарата на антиоксидантную систему. Синхронный характер изменений общей антиоксидантной активности, содержания тиоловых групп и глутатиона позволяет рекомендовать определение наиболее простого показателя – общей антиоксидантной активности, для оценки которого разработано большое количество методик, адаптированных, в том числе, для биохимических анализаторов клиничко-диагностических лабораторий. Более подробное исследование функционального состояния системы глутатиона показало постепенное увеличение активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в процессе терапии у больных обеих групп. При этом активность первого фермента была исходно снижена и увеличивалась, не

достигая уровня контрольных значений даже на 5-е сутки исследования, без каких-либо особенностей у больных 2-й и 3-й групп. Активность глутатионредуктазы возрастала до уровня, превышающего контрольные цифры, уже на 1-е сутки лечения с использованием цитофлавина, или на 3-и сутки на фоне традиционной терапии. Такие изменения активности ферментов метаболизма глутатиона могут свидетельствовать об исходном дисбалансе данного звена, характеризующегося недостатком эффекторного фермента антирадикальной защиты. В процессе лечения дисбаланс частично компенсируется ростом активности глутатионпероксидазы, при этом увеличение активности глутатионредуктазы может являться компенсаторным, направленным на более эффективное восстановление трипептида глутатиона для его использования в реакциях нейтрализации активных форм кислорода специфической пероксидазой и эндотоксинов S-глутатионтрансферазой. На это может указывать и одинаковый уровень ферментативной активности в эритроцитарной взвеси больных 2-й и 3-й групп после увеличения. Такое ранее возрастание глутатионредуктазной активности на фоне введения цитофлавина может свидетельствовать о более быстром и активном вовлечении компенсаторных механизмов в процессы очищения и заживления гнойной раны.

Анализ показателей, характеризующих фракции тиоловых групп, также показал наличие статистически значимых отличий в динамике содержания легко- и труднодоступных SH-групп у больных 2-й и 3-й групп. Для больных 2-й группы был характерен стабильно высокий уровень легкодоступных тиоловых групп, не изменяющийся в ходе терапии, а также сниженный в 2,9–4,4 раза уровень труднодоступных сульфгидрильных групп, имеющий тенденцию дальнейшего еще более значительного уменьшения. Такой характер изменений соответствует конформационным перестройкам белков плазмы крови, происходящих вероятнее всего вследствие окислительных модификаций или связываний с субстратами эндотоксикоза. Такие

изменения могут приводить к частичному «выворачиванию» молекулы белка с изменением поверхности глобулы и распределения функциональных групп. Данный лабораторный тест эффективен при обнаружении «нормального» содержания общих тиоловых групп плазмы крови и позволяет на более тонком уровне установить наличие нарушений резистентности организма к действию прооксидантных факторов. В данном же случае на фоне исходно сниженного содержания общих SH-групп анализируемые данные не представляют принципиально новую информацию об исходном состоянии больных флегмонами челюстно-лицевой области и изменений его в процессе традиционной терапии. Сравнение данных основной группы и группы сравнения показало наличие существенных отличий, заключающихся в возрастании в процессе терапии уровня труднодоступных сульфгидрильных групп на фоне введения больным 3-й группы цитофлавина. За счет восстановления именно этой фракции и происходит увеличение уровня общих SH-групп, наиболее отчетливо наблюдаемое явление выражено на последнем этапе исследования – 5-е сутки лечения. В значительной степени такие результаты подтверждают механизмы возникновения диссоциации фракций тиоловых групп в результате конформационных перестроек молекул протеинов при патологических процессах. Еще более наглядно заметны отличия показателей тиоловых групп плазмы крови при рассмотрении коэффициента соотношения фракций легко- и труднодоступных групп, изменения которого представлены на рисунке 4.7 (глава 4). Хорошо заметно, как на 3 и 5-е сутки лечения происходит значительное расхождение кривых и снижение коэффициента у больных основной группы. Важным показателем состояния тиоловых групп плазмы крови является способность окисляться под действием низких концентраций пероксида водорода. Данный показатель ( $O_{\%}$ ) – доля окисленных SH-групп, на исходном этапе не отличался от уровня нормальных значений. Однако в процессе терапии было зафиксировано его статистически значимое

увеличение. На фоне традиционной схемы лечения уровень окисляемости тиоловых групп оставался увеличенным на 41–75 % на протяжении всех этапов исследования (1, 3, 5-е сутки лечения). На фоне включения в схему терапии цитофлавина уровень анализируемого показателя возвращался к исходным значениям уже на 3-и сутки терапии. Резкое возрастание чувствительности сульфгидрильных групп к действию прооксидантных факторов хорошо согласуется с динамикой изменений каталазной активности эритроцитарной взвеси. Активность данного фермента также не отличалась от контрольных цифр на этапе поступления больных в стационар, однако снижалась на 1-е сутки после оперативного вмешательства, оставаясь низкой у больных группы сравнения и постепенно увеличиваясь на фоне метаболической дезинтоксикационной терапии. Такие изменения выглядят логичными с позиции реакционной способности SH-групп и других антиоксидантов крови по отношению к действию окислителей. Считается, что наиболее чувствительными антиоксидантами являются как раз тиоловые группы разных соединений биологических жидкостей, что обусловлено их наименьшим окислительно-восстановительным потенциалом и соответственно наибольшими восстановительными способностями. В таких условиях наиболее реальным выглядит защита тиолсодержащих соединений за счет действия фермента каталазы, нейтрализующей пероксид водорода. Определение нормальных значений анализируемых показателей на исходном этапе исследования может быть обусловлено сравнительно небольшой распространенностью патологического процесса на системном уровне. В тоже время известно, что выполнение оперативного вмешательства является существенной травмой для организма и сопровождается кратковременным ростом уровня эндотоксикоза, связанным с интенсификацией резорбции продуктов распада тканей в системный кровоток. Начало проведения антибиотикотерапии также способствует активной деградации микробных тел с кратковременным нарастанием проявлений интоксикации.

Таким образом, мы полагаем, что на ранних этапах наблюдается усиление эндогенной интоксикации за счет преходящего распространения патологического процесса и активации системных защитных реакций. Такие представления согласуются с динамикой изменений содержания субстратов эндотоксикоза – веществ со средней и низкой молекулярной массой, концентрация которых в биологических жидкостях больных группы сравнения на фоне традиционной терапии только повышалась, а на фоне введения цитофлавина имела тенденцию к снижению.

Сравнение последних трех рассматриваемых показателей у больных 2-й и 3-й групп наглядно показывает преимущество дополнительного введения цитофлавина в комплексную терапию больных флегмонами челюстно-лицевой области.

Оценка активности другого фермента антирадикальной защиты – супероксиддисмутаза, указала на иной характер изменений. Активность данного фермента была изначально снижена в два раза относительно контроля и в дальнейшем оставалась на том же уровне на протяжении 1–3-х суток с небольшим ростом к 5-м суткам. Такие изменения ферментного звена системы антиоксидантной защиты свидетельствуют о глубоком дисбалансе соотношения активности супероксиддисмутаза/каталаза, характеризующимся относительным превалированием каталазной активности на исходном этапе поступления больных в стационар и кажущимся выравниванием данного коэффициента в процессе терапии. Однако следует учитывать, что на 1, 3, 5-е сутки лечения наблюдается падение значений активности обоих ферментов в 2 раза, что может указывать на сниженные функциональные возможности системы неспецифической резистентности организма.

Хорошо согласуются с представленными результатами данные о накоплении продуктов окислительных модификаций биомолекул. Как и показатели эндогенной интоксикации, ряд параметров антиоксидантной системы, у больных группы сравнения также возрастал уровень

ТБК-реактивных продуктов на 3 и 5-е сутки лечения. Для больных основной группы, получавших цитофлавин, было характерно отсутствие пика содержания анализируемых продуктов окисления биополимеров и липидов на последних этапах лечения (3 и 5-е сутки), более того намечалась тенденция небольшого снижения их концентрации. Это также наглядно свидетельствует о высокой эффективности цитофлавина, проявляющейся в ускорении темпов очищения и репарации раневого процесса, снижении уровня эндогенной интоксикации и нормализации окислительного гомеостаза на системном уровне у больных флегмонами челюстно-лицевой области в процессе терапии.

Оценка изменений маркеров окислительного стресса в ротовой жидкости позволила сделать ряд интересных наблюдений, прежде всего связанных с изменениями общей антиоксидантной активности на системном (плазма крови) и местном (смешанная слюна) уровнях. Общим замечанием изменений на системном уровне было снижение уровня антиоксидантной активности плазмы крови на фоне развития патологического процесса, причем чаще всего отмечаются изменения данного показателя, связанные с выраженностью окислительных нарушений и степенью тяжести самого основного заболевания. На фоне прогрессирования заболевания стоматологического профиля на местном уровне отмечается возрастание показателя антиоксидантной активности, что мы связываем с увеличением концентрации вымываемых веществ в жидкости ротовой полости из поврежденных тканей.

На фоне отсутствия стоматологических заболеваний у больных соматического профиля исследователи обычно обнаруживают положительные корреляционные взаимосвязи между анализируемыми показателями крови и ротовой жидкости. Мы предлагаем оценку интегрального коэффициента, учитывающего изменения общей антиоксидантной активности плазмы крови и ротовой жидкости (рисунок 4.5, рисунок 4.14) относительно нормальных

(контрольных) значений соответствующих показателей, принимаемых за 100 %. Таким образом, значение интегрального коэффициента у пациентов контрольной группы составило  $100 \% / 100 \% = 1$  отн. ед. На фоне развития флегмоны челюстно-лицевой области значение коэффициента было сниженным до уровня 0,71–0,74 отн. ед. за счет снижения параметра плазмы крови. В процессе терапии по традиционной схеме уровень предложенного интегрального коэффициента не только оставался сниженным, но и дальше прогрессирующе уменьшался, достигая значения 0,48 отн. ед. на 1-е сутки после оперативного вмешательства, 0,61 отн. ед. – на 3-и сутки и 0,41 отн. ед. – на 5-е сутки лечения. Введение цитофлавина наоборот способствовало быстрому восстановлению анализируемого коэффициента, который в 1–5-е сутки после лечения колебался в пределах 1,1–1,2 отн. ед. В данном случае анализ коэффициента соотношения изменений общей антиоксидантной активности плазмы крови и ротовой жидкости не позволяет сделать однозначный вывод о нормализации окислительного гомеостаза в организме больных основной группы, тем более такой вывод нельзя сделать о пациентах группы сравнения. Однако сравнение коэффициентов у больных 2-й и 3-й групп позволяет с уверенностью судить о большей эффективности использования цитофлавина в комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области для нормализации функционального состояния системы антиоксидантной защиты.

Определение содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул в ротовой жидкости больных группы сравнения показало увеличенные его значения на всех этапах исследования без тенденций к снижению, или увеличению. Это еще раз подтверждает наши представления об увеличении общей антиоксидантной активности в результате вымывания продуктов деструкции тканей после оперативного вмешательства. При этом в основном происходит попадание в слюну нормальных клеточных метаболитов, а увеличение продуктов свободнорадикального окисления не наблюдается. Такая картина развивается, конечно, при отсутствии непосредственного выхода

очага патологического процесса в жидкости ротовой полости. Проведение метаболической терапии у больных 3-й группы характеризовалось ускоренным темпом снижения концентрации ТБК-реактивных продуктов, что свидетельствует о снижении интенсивности свободнорадикальных повреждений и нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса, несмотря на вышеописанное кажущееся снижение общей антиоксидантной способности ротовой жидкости.

Для большинства ферментов антирадикальной защиты ротовой жидкости были характерны сниженные значения активности, как на этапе поступления, так и в динамике лечения. При этом, как правило, на фоне дополнительного введения цитофлавина активность ферментов возрастала быстрее и к 5-м суткам лечения достигала уровня контрольных значений. Мы полагаем, что сниженные значения ферментативной активности, регистрируемые на фоне увеличенных показателей общей антиоксидантной активности и содержания продуктов окислительных модификаций, связаны с присутствием в биологических жидкостях ингибиторов, которые могут образовываться в результате свободнорадикальных повреждений молекул биополимеров и липидов. В таком случае выглядит логичным более быстрое возрастание активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в смешанной слюне больных основной группы параллельно со снижением уровня ТБК-реактивных продуктов.

Таким образом, анализ вышеописанных результатов экспериментальной и клинической части исследования позволяет сделать общий вывод о перспективности использования цитофлавина в комплексной схеме терапии флегмон челюстно-лицевой области. Применение данного препарата позволяет не только обеспечить быстреешую нормализацию прооксидантно-антиоксидантного баланса на системном и местном уровнях, но и ускорить в среднем в 2,0 раза (на трое суток) репаративные процессы в ране.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной проблемой современной хирургической стоматологии, несмотря на совершенствование техники оперативных вмешательств и медикаментозной терапии, остаются одонтогенные гнойные воспалительные заболевания области лица и шеи. Большое количество ретроспективных эпидемиологических исследований, указывают на то, что больные с данными нозологическими формами занимают более 50 % коечного фонда челюстно-лицевых и стоматологических стационаров, особую остроту проблеме придает летальность, достигающая 6–8 % [112]. Вопреки развитию представлений об этиопатогенезе одонтогенных воспалительных заболеваний, совершенствованию методов диагностики, профилактики и лечения, количество таких пациентов имеет тенденции к росту, увеличивается доля тяжелых форм заболеваний и их осложнений [35]. Известно, что развитие гнойного воспалительного процесса сопровождается формированием на местном и системном уровнях комплекса патобиохимических, патофизиологических и иммунологических изменений [1; 154]. Накоплено большое количество сведений, доказывающих ведущую роль оксидативного стресса в патогенезе широкого спектра заболеваний и патологических процессов. Более того окислительный стресс является обязательным компонентом воспаления. Интенсивно образующиеся свободные радикалы и реактивные молекулы оказывают повреждающее действие на все типы биомолекул и способствуют тем самым прогрессированию патологических процессов, увеличению уровня эндогенной интоксикации [42; 216]. Ряд исследований, проведенных в последнее десятилетие, подтверждает эффективность применения в комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области средств антиоксидантной направленности, позволяющих сдерживать интенсификацию окислительных процессов [60]. Проведение антиоксидантной и энерготропной метаболической терапии в составе комплексного лечения

флегмон челюстно-лицевой области является не только патогенетически обоснованным, но и оправданным с позиции имеющихся результатов экспериментальных и клинических исследований использования различных препаратов [159; 121]. Тем не менее, эффективность разработанных на сегодняшний день способов коррекции все еще далека от оптимальной, что актуализирует дальнейший поиск новых средств антиоксидантной направленности действия или разработку новых эффективных схем комплексной терапии.

С целью оптимизации лечения больных флегмонами челюстно-лицевой области с использованием средств антиоксидантной направленности был разработан дизайн исследования, включающий экспериментальный и клинический этапы. В ходе экспериментального этапа на модели флегмоны подчелюстной области у крыс была исследована эффективность дополнительной дезинтоксикационной терапии с использованием 3-х похожих препаратов янтарной кислоты и коферментов энергообмена – цитофлавина, реамберина и ремаксолола. Для этого были сформированы 5 групп лабораторных животных: крысы 1-й группы составили контрольную группу, крысам 2–5-й групп проводилось моделирование флегмоны подчелюстной области. На фоне развития патологического процесса проводилось оперативное вмешательство, направленное на вскрытие и санирование очага гнойно-некротического воспаления. После выполнения оперативного вмешательства проводили антибактериальную терапию, включающую внутримышечное введение гентамицина. В качестве дезинтоксикационной терапии животным 2-й группы (группа сравнения) вводили ежедневно внутривенно физиологический раствор, животным 3-й группы вводили раствор цитофлавина, крысам 4-й группы вводили ремаксолол, животным 5-й группы вводили реамберин.

Для оценки динамики раневого процесса и эффективности проводимой метаболической коррекции осуществляли определение клеточного состава

мазков-отпечатков гнойных ран. С целью оценки эффективности дезинтоксикационной терапии проводили исследование маркеров эндогенной интоксикации, в качестве которых использовали вещества со средней и низкой молекулярной массой. С учетом энерготропной направленности действия цитофлавина определяли состояние прооксидантно-антиоксидантной системы крови и ротовой жидкости.

Цитологическая оценка динамики раневого процесса получавших цитофлавин, ремаксол или реамберин животных опытных групп показала похожие изменения клеточного пейзажа. На 3-и сутки в цитограммах преобладали дегенеративно-измененные формы нейтрофилов, количество микрофлоры снижалось. На данном этапе уже отмечалось начало процессов формирования грануляционной ткани, характеризующееся появлением в цитограммах фибробластов и гистиоцитов. На 5-е сутки определялось максимальное количество лимфоцитов в раневом экссудате. На 7-е сутки отмечалось начало интенсивной эпителизации, что характеризовалось увеличением количества молодых эпителиальных клеток и снижением числа лимфоцитов.

В клеточном составе раневого экссудата животных группы сравнения на фоне традиционной терапии преобладали полиморфно-ядерные лейкоциты. Дегенеративно-измененные формы нейтрофилов на фоне дополнительной метаболической терапии появлялись в мазках-отпечатках на двое суток раньше, чем у животных группы сравнения, получавших стандартную схему лечения. Также у животных группы сравнения макрофагальная реакция активизировалась только на 5-е сутки, что наглядно свидетельствует о запоздалом переходе воспалительного процесса к дегенеративно-некротической стадии. На протяжении всего эксперимента в мазках-отпечатках определялось незначительное (не более 10 % от всех клеточных элементов) количество лимфоцитов, что не характерно для развития специфических иммунологических реакций в ране. Единичные

фибробласты обнаруживались в ране лишь к 5–7-м суткам. Таким образом, использование цитофлавина, ремаксолола или реамберина показало их позитивное влияние на скорость развития защитных реакций в гнойной ране, очищения раны и начало репаративных процессов.

Развитие флегмон поднижнечелюстной области у крыс сопровождалось сдвигом баланса про-/антиоксиданты в крови, характерным для окислительного стресса, а именно усилением свободнорадикальных процессов и снижением защитного потенциала системы антиоксидантной защиты. Снижение общей антиоксидантной активности плазмы крови достигало 38–44 % (0,29–0,32 мМ вит С), а уровень суммарных тиоловых групп был снижен на 31–37 % (до 0,22–0,23 е.о.п.×100/г белка) относительно исходных значений соответствующих показателей. Концентрация восстановленного глутатиона в эритроцитарной взвеси животных на рассматриваемом этапе исследования была снижена на 23–27 % (2,05–2,15 мкмоль/мл). Содержание ТБК-реактивных продуктов в эритроцитарной взвеси крыс 2–5-й групп на этапе развития флегмон поднижнечелюстной области было резко увеличено – в 2,1–2,3 раза (1,37–1,50 усл. ед.) относительно контрольных цифр. Увеличенное значение концентрации ТБК-реактивных продуктов характерно для усиленно протекающих свободнорадикальных процессов и активного накопления окислительных повреждений биологических молекул, в особенности липидов. Активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы эритроцитарной взвеси животных группы сравнения и других групп до начала проведения терапии была снижена в 1,6–2,0 раза, в то же время каталазная активность была увеличена на 19–26 % (37,7–41,2 ммоль/(л×мин)). На фоне традиционной схемы терапии анализируемые показатели прооксидантно-антиоксидантной системы имели слабо выраженные тенденции к нормализации. Так, только на 16 % возростала концентрация глутатиона (2,5 мкмоль/мл) и на 15 % снижалась концентрация ТБК-реактивных продуктов (до 1,23 усл. ед.), также сохранялся дисбаланс ферментного звена системы антиоксидантной защиты.

Введение препаратов метаболической направленности, как правило, оказывало позитивное влияние на изученные показатели функционального состояния системы антиоксидантной защиты и интенсивности свободнорадикальных процессов. Увеличение общей антиоксидантной активности плазмы крови у животных опытных групп составляло 41–47 % (до 0,42–0,45 мМ вит С) относительно исходных значений. Уровень тиоловых групп возрастал на 17–26 % (0,27–0,29 е.о.п.×100/г белка), а концентрация глутатиона увеличивалась на 21–36 % (2,6–2,8 мкмоль/мл), достигая контрольных значений данного показателя. У крыс 3–5-й групп содержание ТБК-реактивных продуктов снижалось после проведения терапии на 25–32 % (до 0,93–1,05 усл. ед.). На фоне введения животным 3-й группы цитофлавина активность супероксиддисмутазы возрастала на 41 % (до 20,5 отн. ед.), введение ремаксолола или реамберина сопровождалось увеличением ферментативной активности в эритроцитарной взвеси на 56–65 % (до 22,0–22,1 отн. ед.). Активность глутатионпероксидазы на фоне метаболической терапии возрастала на 30–46 % (0,41–0,43 ммоль/(л×мин)). Таким образом, на фоне метаболической дезинтоксикационной терапии наблюдалась частичная нормализация функционирования ферментов антирадикальной защиты. При этом статистически значимых отличий между показателями основных опытных групп животных, получавших ремаксол, цитофлавин или реамберин не было выявлено, что указывает на принципиально схожие механизмы действия препаратов и близкие по выраженности фармакологические эффекты.

Выявленные нарушения у животных на фоне моделирования флегмоны подчелюстной области отражают развитие окислительного стресса и соответствуют имеющимся представлениям о динамике нарушений прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса на фоне гнойно-некротического процесса. Практически ни один из изученных показателей клеточного состава раневого экссудата или состояния окислительного гомеостаза не

нормализовался после проведения лечения по традиционной схеме у животных группы сравнения. Это свидетельствует о необходимости модификации схемы терапии включением средств антиоксидантного, энерготропного действия. В результате проведенных исследований эффективности использования в составе комплексной терапии цитофлавина, реамберина и ремаксолола показана возможность не только скорейшей нормализации прооксидантно-антиоксидантного статуса организма крысы, но и ускорения очищения раны, активизации специфических иммунных реакций и перехода к репаративным процессам. Так как не было выявлено существенных отличий эффективности использования какого-либо из трех используемых средств, то выбор для исследования цитофлавина в клинических условиях был обусловлен доступностью в реальной хирургической практике и фармакоэкономическими показателями. Выявленные эффекты препаратов янтарной кислоты и кофакторов энергообмена могут быть предположительно связаны с процессами: детоксикацией – ускорением выведения продуктов распада тканей; снижением выраженности воспалительной реакции, в том числе за счет антиоксидантного действия; нормализацией местного дисбаланса окислительного гомеостаза и иммунологических реакций, также тесно связанных друг с другом; обеспечением нормального метаболизма в очищенной ране и пролиферирующих клетках соединительной ткани, обеспечивающих репаративные процессы в месте повреждения.

Результаты, полученные в экспериментальной части работы, свидетельствуют о перспективности применения в клинической практике цитофлавина при лечении больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области.

Клиническую часть работы составили результаты обследования и лечения 20 волонтеров (контрольная группа) и 42 больных, госпитализированных в челюстно-лицевое отделение ГБУЗ «КБСМП г. Краснодара» МЗ КК по поводу одонтогенных флегмон, локализованных в

челюстно-лицевой области, со среднетяжелым течением гнойно-воспалительного процесса и без общесоматической патологии. Первая группа (контрольная группа) представлена 20 испытуемыми лицами без соматической патологии, проходившими плановое оперативное лечение. Для сравнительного изучения эффективности дополнительного введения цитофлавина в состав терапии больные, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: группа сравнения (2-я группа,  $n = 19$ ) и основная группа (3-я группа,  $n = 23$ ).

Больные второй группы ( $n = 19$ : 8 женщин и 11 мужчин, средний возраст  $38,5 \pm 2,5$  лет) получали традиционное лечение, включающее оперативное вмешательство, направленное на вскрытие и санирование гнойного очага, антибиотикотерапию и дезинтоксикационную терапию. Больные третьей группы ( $n = 23$ : 9 женщин и 14 мужчин, средний возраст  $40,0 \pm 3,5$  лет) получали традиционное лечение с дополнительным введением цитофлавина в схему дезинтоксикационной терапии. Цитофлавин вводили в объеме 10 мл внутривенно капельно при разведении в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида один раз в сутки в течение 5 суток, начиная со дня поступления больного в стационар и выполнения оперативного вмешательства.

Эффективность лечения во всех группах больных оценивали по изменению классических визуальных признаков, других клинических симптомов, лабораторных биохимических параметров и цитологических показателей течения раневого процесса. Клинические наблюдения и лабораторные исследования проводились при поступлении в стационар и на 1, 3, 5 и 8-е сутки лечения.

В результате проведенных лабораторных исследований было установлено, что общий характер изменений показателей системы антиоксидантной защиты крови у больных 2-й и 3-й групп имел схожие черты. При этом реакция изученных показателей на введение цитофлавина

имела более значимые позитивные тенденции на 3–5-е сутки лечения. Так, на первых трех этапах исследования уровень антиоксидантной активности и некоторых параметров тиолового метаболизма был снижен относительно контрольных цифр и статистически значимо не отличался у обеих групп пациентов. Общая антиоксидантная активность была в среднем на 25 % (1,10–1,16 мМ вит С) ниже контрольного показателя, характерного для практически здоровых испытуемых лиц (1,50 мМ вит С). В эритроцитарной взвеси больных флегмонами челюстно-лицевой области уровень концентрации восстановленного глутатиона был снижен на 28–38 % (1,65–1,74 мкмоль/мл). На последнем этапе исследования – 5-е сутки лечения – была определена отчетливая тенденция данных показателей на фоне введения больным 3-й группы цитофлавина. В частности общая антиоксидантная активность плазмы крови и концентрация восстановленного глутатиона в эритроцитарной взвеси возросли до уровня контрольных значений соответствующих показателей, тогда как на фоне традиционной терапии они оставались в пределах исходных значений – на 20–25 % ниже контроля. Выявленные особенности позволяют с высокой вероятностью судить о позитивном влиянии исследуемого энерготропного препарата на антиоксидантную систему. Параллельные изменения общей антиоксидантной активности, содержания тиоловых групп и глутатиона позволяют рекомендовать определение наиболее простого показателя – общей антиоксидантной активности, для оценки которого разработано большое количество методик, адаптированных для биохимических анализаторов клиничко-диагностических лабораторий. Более детальное исследование некоторых показателей системы глутатиона показало постепенное увеличение активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в процессе терапии у больных обеих групп. При этом активность первого фермента была исходно снижена в 2,4–2,6 раза (0,13–0,14 ммоль/(л×мин)) и увеличивалась в процессе терапии до уровня 0,22–0,24 ммоль/(л×мин).

Активность глутатионредуктазы превышала контрольные цифры на 43–55 % (1,50–1,59 ммоль/(л×мин)) уже в 1-е сутки лечения с использованием цитофлавина, или на 3-и сутки на фоне традиционной терапии. Такие изменения ферментов метаболизма глутатиона могут свидетельствовать об исходном дисбалансе данного звена, характеризующегося недостатком эффекторного энзима антирадикальной защиты. В процессе лечения дисбаланс частично компенсируется ростом активности глутатионпероксидазы, а увеличение активности глутатионредуктазы выше контрольных значений может являться компенсаторным. Ранее возрастание глутатионредуктазной активности на фоне введения цитофлавина свидетельствовало о более быстром и активном вовлечении компенсаторных механизмов в процессы очищения и заживления гнойной раны.

Анализ показателей, характеризующих состояние фракций сульфгидрильных групп плазмы крови больных обеих групп больных, показал наличие значительных отличий в содержании легко- и труднодоступных SH-групп. В первую очередь было установлено снижение уровня общих или суммарных тиоловых групп плазмы крови на 21–24 % на этапе поступления больных в стационар (0,47–0,49 е.о.п.×100/г белка). При этом динамика рассматриваемого показателя в процессе терапии характеризовалась незначительными изменениями. Для больных группы сравнения был характерен стабильно высокий уровень легкодоступных тиоловых групп, не претерпевающий изменений в ходе терапии, а также сниженный в 2,9–4,4 раза уровень труднодоступных сульфгидрильных групп (0,09–0,14 е.о.п.×100/г белка). Такой характер изменений соответствует конформационным перестройкам белков плазмы крови, происходящим вероятнее всего вследствие окислительных модификаций или связываний с субстратами эндотоксикоза. Сравнение данных 2-й и 3-й групп показало наличие существенных отличий, заключающихся в возрастании в процессе терапии уровня труднодоступных сульфгидрильных групп на фоне введения

больным основной группы цитофлавина. На 5-е сутки лечения уровень труднодоступной фракции сульфгидрильных групп у больных основной группы (0,16 е.о.п.×100/г белка) был выше аналогичного показателя больных группы сравнения (0,09 е.о.п.×100/г белка) на 78 %. За счет восстановления именно этой фракции и происходит увеличение на 12 % уровня общих SH-групп на последнем этапе исследования (до 0,55 е.о.п.×100/г белка). Более наглядно отличия показателей тиоловых групп плазмы крови заметны при рассмотрении коэффициента соотношения фракций легко- и труднодоступных групп. На всех этапах исследования у больных 2-й и 3-й групп данный коэффициент превышал уровень контрольных значений (0,55 отн. ед.), в частности на этапе поступления больных в стационар он был увеличен в 7,1–8,0 раз (3,9–4,4 отн. ед.). Однако уже на 3-и сутки изменения коэффициента соотношения фракций тиоловых групп были разнонаправленными у больных 2-й и 3-й групп. В плазме крови больных основной группы была определена явная тенденция на снижение показателя и приближение его значений к уровню показателя контрольной группы. У больных группы сравнения значение коэффициента соотношения легко- и труднодоступных тиоловых групп не только не снижалось, но даже увеличивалось, достигая значений в 11 раз (6,0 отн. ед.), превышающих контрольные. Важным показателем состояния тиоловых групп плазмы крови является их способность окисляться под действием низких концентраций пероксида водорода. Данный показатель на фоне стандартной схемы лечения оставался увеличенным на 41–75 % на протяжении 1–5-х суток исследования (23,2–28,8 отн. ед.). На фоне включения в схему терапии цитофлавина уровень анализируемого показателя возвращался к исходным значениям (15,1 отн. ед.) уже на 3-и сутки исследования. Изменения чувствительности сульфгидрильных групп к действию прооксидантных факторов хорошо согласуется с динамикой изменений каталазной активности эритроцитарной взвеси. Активность данного фермента также не отличалась от контрольных

цифр на этапе поступления больных в стационар, однако снижалась на 1-е сутки лечения на 34–45 % (16–19 ммоль/(л×мин)), оставаясь низкой у больных 2-й группы и постепенно увеличиваясь на фоне метаболической дезинтоксикационной терапии. В эритроцитарной взвеси больных группы сравнения активность рассматриваемого фермента на 5-е сутки терапии оставалась на 45 % ниже уровня контрольного показателя. Для больных основной группы было характерно увеличение каталазной активности эритроцитов к моменту выписки из стационара до уровня (28 ммоль/(л×мин)) контрольных значений аналогичного показателя. Такие изменения выглядят логичными с позиции реакционной способности SH-групп и других антиоксидантов крови по отношению к действию окислителей. Считается, что наиболее чувствительными антиоксидантами являются тиоловые группы разных соединений, что обусловлено их наименьшим окислительно-восстановительным потенциалом. В таких условиях наиболее реалистичным является защита тиолсодержащих соединений только за счет действия каталазы. Определение на исходном этапе исследования нормальных значений анализируемых показателей может быть обусловлено относительной ограниченностью патологического процесса. В тоже время известно, что выполнение оперативного вмешательства является существенной травмой для организма и сопровождается кратковременным ростом уровня эндотоксикоза, связанным с интенсификацией резорбции продуктов распада тканей в системный кровоток. Начало проведения антибиотикотерапии также способствует активной деградации микробных тел с кратковременным нарастанием проявлений интоксикации. Такие представления согласуются с динамикой изменений содержания субстратов эндотоксикоза – веществ со средней и низкой молекулярной массой, концентрация которых в биологических жидкостях больных группы сравнения на фоне традиционной терапии только повышалась, а на фоне введения цитофлавина имела тенденцию к снижению. Так, на исходном этапе

патологический процесс у больных 2-й и 3-й групп характеризовался увеличенным содержанием субстратов эндотоксикоза – на 32–49 % в плазме крови (12,4–14,0 усл. ед.) и на 7–10 % в эритроцитарной взвеси (16,0 усл. ед.). В 1-е сутки на фоне традиционной терапии значение анализируемого показателя плазмы крови оставалось в пределах исходных цифр, а на 3 и 5-е сутки возрастало на 29 % и 61 % соответственно (8,0 и 10,0 усл. ед. соответственно). Уровень эритроцитарной фракции веществ со средней и низкой молекулярной массой у больных 2-й группы увеличивался уже в 1-е сутки терапии на 38 %, а на 3 и 5-е сутки увеличение относительно исходного значения параметра составило 50 % (12,0–12,1 усл. ед.). На фоне проведения метаболической коррекции уровень плазменной фракции эндотоксинов статистически значимо снижался уже в 1-е сутки лечения – на 21 % (5,5 усл. ед.) относительно значения параметра на этапе поступления больного в стационар. На 5-е сутки наблюдения было зарегистрировано дальнейшее снижение анализируемого показателя, достигающее 31 % относительно исходного значения показателя плазмы крови больных основной группы и уровня контроля (4,8 усл. ед.).

Активность супероксиддисмутазы была изначально снижена на 51–53 % (до 25–26 отн. ед.) относительно контроля, в дальнейшем оставалась на том же уровне на протяжении 1–3-х суток исследования, с небольшим ростом на 36–42 % к 5-м суткам (34–37 отн. ед.). Однако и на момент выписки больных из стационара активность данного фермента оставалась сниженной относительно контрольных значений на 30–36 %. Такие изменения активности ферментов системы антиоксидантной защиты свидетельствуют о глубоком дисбалансе ферментного звена антиоксидантной системы, характеризующегося относительным превалированием каталазной активности на исходном этапе и кажущимся выравниванием данного коэффициента в процессе терапии. Однако следует учитывать, что в 1–5-е сутки исследования наблюдается уменьшение до 2-х раз значения активности и супероксиддисмутазы, и каталазы, что может

указывать на сниженные функциональные возможности системы неспецифической резистентности организма.

Хорошо согласуются с представленными результатами данные о накоплении продуктов окислительных модификаций биомолекул. В эритроцитарной взвеси больных флегмонами клетчаточных пространств челюстно-лицевой области на исходном этапе поступления в стационар и в 1-е сутки лечения было определено увеличенное значение тиобарбитурового числа на 38–46 % (0,93–0,98 усл. ед.). На 3 и 5-е сутки наблюдения и терапии по стандартной схеме уровень ТБЧ статистически значимо возрастал до значений в 1,9–2,1 раза выше контрольных (1,29–1,39 усл. ед.). Для больных основной группы, получавших цитофлавин, было характерно отсутствие пика содержания анализируемых продуктов окисления биополимеров и липидов на последних этапах исследования, более того намечалась тенденция небольшого снижения их концентрации. Относительно соответствующего показателя пациентов группы сравнения рассматриваемый показатель основной группы (0,88 усл. ед.) был ниже на 37 %. Это также наглядно свидетельствует о высокой эффективности цитофлавина, проявляющейся в нормализации окислительного гомеостаза на системном уровне.

Оценка изменений маркеров окислительного стресса в ротовой жидкости позволила сделать ряд интересных наблюдений, прежде всего связанных с изменениями общей антиоксидантной активности на системном (плазма крови) и местном (смешанная слюна) уровнях. Общим замечанием изменений на системном уровне было снижение уровня антиоксидантной активности плазмы крови на фоне развития патологического процесса. На местном уровне на фоне прогрессирования заболевания стоматологического профиля отмечается возрастание уровня антиоксидантной активности, что мы связываем с увеличением концентрации вымываемых веществ в жидкости ротовой полости из поврежденных тканей. Мы предлагаем оценку коэффициента, учитывающего изменения общей антиоксидантной активности плазмы крови и

ротовой жидкости относительно нормальных (контрольных) значений соответствующих показателей, принимаемых за 100 %. На фоне развития флегмон челюстно-лицевой области значение коэффициента было сниженным до уровня 0,71–0,74 отн. ед. за счет снижения параметра плазмы крови. В процессе терапии по традиционной схеме уровень предложенного коэффициента дальше прогрессирующе уменьшался, достигая значения 0,48 на 1-е сутки, 0,61 – на 3-и сутки и 0,41 – на 5-е сутки исследования. Введение цитофлавина, наоборот, способствовало быстрому восстановлению анализируемого коэффициента, который в 1–5-сутки лечения находился в пределах 1,1–1,2 отн. ед. Сравнение коэффициентов больных 2-й и 3-й групп позволяет с уверенностью судить о большей эффективности использования цитофлавина в комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области для нормализации функционального состояния системы антиоксидантной защиты.

Определение содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул в ротовой жидкости больных группы сравнения показало увеличенные его значения на всех этапах исследования. На этапе поступления больных в стационар уровень ТБЧ превышал контрольные значения на 43–53 % (0,36–0,37 усл. ед.), а на 1-е сутки лечения значение ТБЧ у больных превышало контрольные значения аналогичного показателя уже на 64–70 % (0,40 усл. ед.). Это подтверждает представления о вымывании продуктов деструкции тканей в результате разрешения патологического процесса на местном уровне. Для больных основной группы было характерно снижение рассматриваемого показателя на 17 % на 3-и сутки лечения и еще на 10 % на 5-е сутки терапии (до 0,29 усл. ед.). Проведение метаболической терапии у больных основной группы характеризовалось ускоренным темпом снижения концентрации ТБК-реактивных продуктов в ротовой жидкости, что свидетельствует о снижении интенсивности свободнорадикальных повреждений и нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса, несмотря на вышеописанное кажущееся снижение общей антиоксидантной способности ротовой жидкости.

Для большинства ферментов антирадикальной защиты ротовой жидкости были характерны сниженные значения активности как на этапе поступления, так и в динамике лечения. При этом на фоне дополнительного введения цитофлавина активность ферментов возрастала быстрее и к 5-м суткам достигала уровня контрольных значений. Активность ферментов метаболизма глутатиона – глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в ротовой жидкости была снижена на фоне гнойно-некротического процесса в челюстно-лицевой области на 80 % (до 3,0–3,1 мкмоль/(л×мин)) и 62 % (9,7–10,0 мкмоль/(л×мин)) соответственно. Активность глутатионпероксидазы на фоне стандартной терапии увеличивалась на 21 % только на 5-е сутки исследования (3,5 мкмоль/(л×мин)). Активность глутатионредуктазы увеличивалась на 19 % уже на 3-и сутки проведения стандартной терапии (12,3 мкмоль/(л×мин)), но оставалась на 31 % ниже контроля. Активность глутатионпероксидазы ротовой жидкости пациентов основной группы возрастала на 13 % уже на 3-и сутки исследования, а на 5-е сутки отмечался дальнейший рост активности, составивший еще 20 % (4,2 мкмоль/(л×мин)) относительно значения показателя, полученного на предыдущем этапе. Активность глутатионредуктазы ротовой жидкости на фоне терапии, дополненной цитофлавином, также увеличивалась на 3-и сутки исследования на 24 %, но на этом рост данного показателя не останавливался. На 5-е сутки наблюдения активность анализируемого фермента возрастала еще на 14 %, достигая значений (14,3 мкмоль/(л×мин)), статистически значимо не отличающихся от контрольных цифр. Мы полагаем, что сниженные значения ферментативной активности, регистрируемые на фоне увеличенных общей антиоксидантной активности и содержания продуктов окислительных модификаций, связаны с присутствием ингибиторов в биологических жидкостях, которые могут образовываться в результате свободнорадикальных повреждений биополимеров и липидов. В таком случае выглядит логичным более быстрое возрастание активности

глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в смешанной слюне больных основной группы параллельно снижению уровня ТБК-реактивных продуктов.

Анализ полученных результатов цитологического исследования мазков-отпечатков раневого экссудата показал, что в момент операции в нем преобладали полинуклеары, в то же время моноклеары встречались значительно реже, однако обнаруживались плазмоциты, эпителиальные клетки, макрофаги и эозинофильные лейкоциты, что свидетельствовало о протекании активной фазы гнойно-воспалительного процесса.

У больных группы сравнения в раневом экссудате только на 8-е сутки лечения исчезала микробная флора и активнее протекали регенеративные процессы. У больных 3-й группы на фоне введения цитофлавина уже на 5-е сутки лечения в мазках отпечатках определялось небольшое количество клеток, микробная флора полностью отсутствовала. Таким образом, на фоне метаболической коррекции воспалительно-регенераторный тип цитограмм формировался на трое суток раньше, чем у больных группы сравнения.

Кроме цитологических характеристик раневого процесса отличалось и клиническое течение гнойно-воспалительного процесса у исследуемых групп больных. У больных на фоне традиционной терапии на 2-е сутки после оперативного вмешательства сохранялись общеинтоксикационные симптомы, такие как головная боль, слабость, нарушение сна и аппетита, у всех испытуемых лиц присутствовала боль разной интенсивности в области локализации патологического процесса. На 3–5 сутки лечения больные группы сравнения отмечали заметное улучшение общего состояния, связанное со снижением выраженности болевого синдрома, при этом по-прежнему сохранялся коллатеральный отек и инфильтрация мягких тканей в очаге воспалительного процесса, которые проходили только на 8–9 сутки терапии. Больные 3-й группы, дополнительно получающие энерготропный препарат янтарной кислоты и кофакторов энергообмена – цитофлавин, уже на 2–3 сутки после оперативного вскрытия гнойного очага отмечали

нормализацию общего состояния, снижение выраженности лихорадки, уменьшение интенсивности болевого синдрома, постепенно начиналось восстановление нормального функционирования зубочелюстного аппарата.

Общий анализ крови больных опытных групп показал, что уже в 1–2 сутки послеоперационного периода на фоне введения цитофлавина у 80,3 % больных основной группы отмечалось снижение уровня лейкоцитоза и относительного содержания палочкоядерных нейтрофилов, тогда как у 89 % больных группы сравнения, проходивших лечения по традиционной схеме, нормализация лейкоцитарной формулы наблюдалась заметно позже – в среднем на  $7,6 \pm 0,3$  сутки лечения.

По данным сравнительного анализа результатов визуального наблюдения у больных группы сравнения было отмечено более продолжительное очищение раны от некротических масс и сниженные способности к регенерации тканей, что сопровождалось образованием грануляций только на  $6,2 \pm 0,7$  сутки. Тогда как у больных основной группы, которым в схему лечения был включен цитофлавин, грануляции появлялись почти на 3 суток раньше – на  $3,6 \pm 0,3$  сутки. Также у больных 3-й группы отмечалось более раннее развитие краевой эпителизации – на  $2,8 \pm 0,4$  суток раньше, чем в группе сравнения. Основным результатом сохранения физиологических сроков фазности течения раневого процесса у больных основной группы было более раннее наложение вторичных швов – на  $7,1 \pm 0,3$  сутки, в сравнении с более поздними сроками в группе сравнения, составившими  $11,6 \pm 0,8$  суток.

Ключевым показателем клинической эффективности терапии с использованием энерготропного средства цитофлавин, имеющим также экономический эффект, является сокращение сроков пребывания больных основной группы в стационаре на  $4,5 \pm 0,4$  суток в сравнении с больными 2-й группы, получавшими только традиционное лечение.

Таким образом, анализ полученных результатов экспериментальной и клинической части исследования позволяет сделать вывод о целесообразности использования цитофлавина в комплексной схеме терапии флегмон челюстно-лицевой области. Применение данного препарата позволяет не только обеспечить быстреешую нормализацию прооксидантно-антиоксидантного баланса на системном и местном уровнях, но ускорить репаративные процессы в ране.

## ВЫВОДЫ

1. В результате проведенных экспериментальных исследований эффективности использования в составе комплексной терапии препаратов янтарной кислоты (цитофлавин, реамберин и ремаксол) показана возможность не только скорейшей нормализации прооксидантно-антиоксидантного статуса крови лабораторных животных, но и ускорения очищения раны, активизации специфических иммунных реакций и перехода к репаративным процессам. Выбор для использования препаратов в клинических условиях может быть обусловлен доступностью в реальной хирургической практике и фармакоэкономическими показателями.

2. Использование цитофлавина в составе комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области позволяет достичь более быстрого очищения гнойной раны. На 3-и сутки лечения на фоне метаболической терапии наблюдается статистически значимое снижение общего количества клеток в раневом экссудате в 3,8 раза, а в ходе традиционной терапии только в 1,9 раз. Использование цитофлавина в I фазе раневого процесса в среднем в 2,0 раза ускоряло очищение раны от некротизированных тканей и микроорганизмов и позволяло сократить сроки наложения вторичных швов в среднем на  $4,3 \pm 0,7$  суток по отношению к группе сравнения.

3. Включение цитофлавина в состав комплексной терапии больным флегмонами челюстно-лицевой области способствовало ускорению темпов нормализации дисбаланса окислительного гомеостаза и снижению уровня эндогенной интоксикации. На 5-е сутки лечения отмечается рост общей антиоксидантной активности плазмы крови и концентрации глутатиона эритроцитов до уровня контрольных значений при сниженных на 20–25 % значениях данных показателей на фоне традиционной терапии. На фоне введения цитофлавина наблюдается увеличение количества тиоловых групп белков плазмы крови на 12 % к 5-м суткам лечения. Содержание маркеров

эндотоксикоза уже в 1-е сутки метаболической терапии было статистически ниже уровня соответствующих показателей при проведении традиционной терапии.

4. В ротовой жидкости больных флегмонами челюстно-лицевой области выявлены нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса, нормализующиеся на фоне метаболической коррекции с использованием цитофлавина. Отмечено снижение концентрации ТБК-реактивных продуктов в ротовой жидкости – на 17 % на 3-и сутки и еще на 10 % на 5-е сутки исследования, что свидетельствует о постепенном снижении интенсивности свободнорадикальных повреждений, тогда как на фоне традиционной терапии данный показатель только увеличивался. Для большинства ферментов антирадикальной защиты ротовой жидкости были характерны сниженные значения активности как на этапе поступления, так и в динамике лечения. При этом на фоне дополнительного введения цитофлавина активность ферментов возрастала и к 5-м суткам достигала уровня контрольных значений.

5. На основании анализа динамики изменений общей антиоксидантной активности плазмы крови и ротовой жидкости введен коэффициент соотношения их значений, приведенных относительно контрольных значений соответствующих показателей. Определение данного соотношения позволяет судить о состоянии окислительного гомеостаза с учетом особенностей изменений баланса антиоксидантов на местном и системном уровнях. Оценка данного коэффициента у больных флегмонами челюстно-лицевой области, определяемого в 1–5-е сутки лечения, находится в пределах 1,1–1,2 отн. единицы, несмотря на разнонаправленные изменения параметров крови и ротовой жидкости, что позволяет сделать вывод о высокой эффективности использования цитофлавина в комплексной терапии.

6. Использование цитофлавина в составе комплексной терапии больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области позволяет

обеспечить быструю нормализацию прооксидантно-антиоксидантного баланса на системном и местном уровнях, снизить степень эндогенной интоксикации, позитивно влиять на течение раневого процесса, что характеризуется сокращением сроков экссудации, очищения и появления грануляций в операционной ране и уменьшением продолжительности стационарного лечения больных на  $4,4 \pm 0,6$  суток.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В составе комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области различной локализации с целью дезинтоксикации и метаболической поддержки целесообразно использовать цитофлавин (НТТФ Полисан) в дозировке 10 мл в/в капельно при разведении в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида один раз в сутки в течение 5 суток. При отсутствии возможности использовать данный препарат допустимо применение ремаксолола или реамберина.

2. В процессе наблюдения послеоперационных больных флегмонами челюстно-лицевой области следует учитывать данные цитологического исследования мазков-отпечатков раневого экссудата, изменения которых обладают высокой прогностической значимостью.

3. Для мониторинга эффективности терапии с использованием цитофлавина необходимо осуществлять контроль показателей периферической крови и определение содержания в крови ТБК-реактивных продуктов и веществ со средней и низкой молекулярной массой, изменения которых наиболее чувствительны к введению метаболического препарата и объективно отражают степень тяжести патологического процесса.

4. Для лабораторного мониторинга эффективности терапии и состояния больных с широким спектром патологий, в том числе хирургических заболеваний челюстно-лицевой области, целесообразно использовать оценку предложенного нами коэффициента соотношения значений общей антиоксидантной активности плазмы крови и ротовой жидкости, приведенных относительно контрольных значений соответствующих показателей. Использование предложенного соотношения позволяет упростить и сделать более объективным анализ лабораторных данных в случае разнонаправленных изменений антиоксидантной активности обеих биологических жидкостей.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

<b>АОА</b>	– общая антиоксидантная активность
<b>ГПО</b>	– активность глутатионпероксидазы
<b>ГР</b>	– активнность глутатионредуктазы
<b>ИК</b>	– интегральный коэффициент
<b>КАТ</b>	– активность каталазы
<b>О%</b>	– доля окисляемых тиоловых групп
<b>СОД</b>	– активность супероксиддисмутазы
<b>ТБК</b>	– тиобарбитуровая кислота
<b>ТБК-РП</b>	– карбонильные продукты окислительной модификации биомолекул, реагирующие в тест-системе с тиобарбитуровой кислотой
<b>ЧЛО</b>	– челюстно-лицевая область
<b>SH<sub>л</sub></b>	– легкодоступные сульфгидрильные группы
<b>SH<sub>т</sub></b>	– труднодоступные сульфгидрильные группы

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветиков, Д.С. Роль антиоксидантов и антигипоксантов в комплексном лечении одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Д.С. Аветиков, Ву Вьет Куонг, С.А. Ставицкий, И.В. Яценко, Е.П. Локес // Лікарська справа. – 2014. – № 12. – С. 82–86.

2. Аветіков, Д.С. Динаміка клінічних змін та загоєння гнійних ран при застосуванні нанокапсул фосфатидилхоліну у комплексі консервативного лікування хворих з приводу флегмони дна порожнини рота / Д.С. Аветіков, Ву В'єт Куонг, С.О. Ставицький, К.П. Локес, Л.І. Волошина // Клінічна хірургія. – 2015. – № 3. – С. 42–45.

3. Агаев, А.Ю. Антиоксидантотерапия гнойных ран в эксперименте / А.Ю. Агаев, А.В. Николаев, Б.Х. Абасов, Л.А. Мамедов, В.В. Захаров, Э.А. Бахиров, Г.С. Багиров // Бюл. exper. биол. – 1989. – № 7. – С. 35–37.

4. Агапов, В.С. Клинико-микробиологический анализ результатов местного применения перфторана в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами лица и шеи / В.С. Агапов, В.Н. Царев, И.А. Пименова // Институт стоматологии. – 2005. – № 2. – С. 50–52.

5. Анисимова, Т.М. Влияние препарата глутоксим на процессы свободнорадикального окисления и состояние системы глутатиона при комплексной терапии одонтогенных флегмон / Т.М. Анисимова, В.Е. Высокогорский // Медицинская наука и образование Урала. – 2010. – Т. 11. – № 2 (62). – С. 85–87.

6. Артюшкевич, А.С. Одонтогенные абсцессы и флегмоны: клиника, диагностика, принципы лечения / А.С. Артюшкевич // Экстренная медицина. – 2013. – № 1 (5). – С. 50–63.

7. Бабушкина, И.В. Использование препаратов на основе наночастиц меди для лечения экспериментальных гнойных ран / И.В. Бабушкина, Е.В. Гладкова, С.В. Белова, И.А. Норкин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164. – № 8. – С. 188–191.

8. Байриков, И.М. Клинический анализ заболеваемости одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области по данным отделения челюстно-лицевой хирургии клиник Самарского государственного медицинского университета / И.М. Байриков, В.А. Монаков, А.Л. Савельев, Д.В. Монаков. – Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 1 (11). – С. 100–104.

9. Байриков, И.М. Реографическая оценка вакуум-промывного дренирования гнойных ран челюстно-лицевой области / И.М. Байриков, В.А. Монаков, Д.В. Монаков // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 56.

10. Балин, В.Н. Роль внутривенного лазерного облучения крови и гипохлорита натрия в нормализации перекисного окисления липидов в комплексном лечении острого разлитого гнойного воспаления мягких тканей окологлазничной области у экспериментальных животных / В.Н. Балин, Х. Каршиев, В.В. Балин // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 1. – С. 81–84.

11. Баранник, Н.Г. Изменение иммунного статуса при флегмонах челюстно-лицевой области в зависимости от распространённости гнойного процесса / Н.Г. Баранник, С.Д. Варжапетян, А.В. Сидоряко, Ю.С. Карабинова // Запорожский медицинский журнал – 2016. – № 1 (94). – С. 44–49.

12. Басов, А.А. Устройство для местного лечения и динамического наблюдения поверхностных гнойных ран / А.А. Басов, В.В. Малышко, С.Р. Федосов // Патент на полезную модель RU 163627 U1, 27.07.2016. Заявка № 2015153636/14 от 14.12.2015.

13. Блатун, Л.А. Гнойно-некротические поражения кожи и мягких тканей. Тактика местного медикаментозного лечения / Л.А. Блатун, И.А. Чекмарева, В.А. Митиш, Ю.С. Пасхалова и др. // Гастроэнтерология.

Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum. – 2019. – № 2. – С. 53–62.

14. Богатов, В.В. Влияние препарата «Мексидол» на уровень эндогенной интоксикации при гнойно-деструктивных заболеваниях области головы и шеи / В.В. Богатов, Н.М. Бурова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2010. – Т. 9. – № 2. – С. 27–29.

15. Богатов, В.В. Интегральная схема оценки эндотоксического синдрома у больных с флегмонами челюстно-лицевой области / В.В. Богатов, Н.М. Бурова // Стоматология. – 2013. – Т. 92. – № 2. – С. 33–35.

16. Богатов, В.В. Новый подход к лечению фурункулов челюстно-лицевой области / В.В. Богатов, Н.М. Бурова // Российская стоматология. – 2012. – Т. 5. – № 2. – С. 14–17.

17. Боев, И.А. Выраженность эндогенной интоксикации у пациентов с флегмоной лица и коморбидной патологией / И.А. Боев, А.П. Годовалов, Г.И. Штраубе, Г.И. Антаков // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14. – № 1. – С. 71–75.

18. Боев, И.А. Особенности заболеваемости флегмоной челюстно-лицевой области с оценкой эффективности детоксикационной терапии / И.А. Боев, А.П. Годовалов, Г.И. Штраубе, Г.И. Антаков // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 92. – № 2. – С. 29–35.

19. Быков, И.М. Изменения биохимических показателей у больных с зависимостью от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции / И.М. Быков, Д.А. Любченко, К.А. Попов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14. – № 2. – С. 352–355.

20. Быков, И.М. Оценка показателей тиолового метаболизма плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза при проведении антиоксидантной коррекции / И.М. Быков, К.А. Попов, И.А. Егорова, А.П. Сторожук // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13. – № 2. – С. 402–406.

21. Быков, И.М. Перспективы изучения ротовой жидкости в лабораторной диагностике нарушений окислительного метаболизма / И.М. Быков, Е.А. Алексеенко, К.А. Попов, Н.И. Быкова, А.А. Овсянникова, И.А. Егорова, Е.Е. Есауленко, Т.В. Еремина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 4. – С. 16–20.

22. Воробей, А.В. Клиническая классификация флегмон шеи и медиастинита как основа лечебно-диагностической программы при гнойном поражении глубоких клетчаточных пространств шеи и средостения / А.В. Воробей, Е.И. Вижинис, Ю.Н. Орловский, В.В. Ильюшонок // Хирургия. Восточная Европа. – 2014. – № 2 (10). – С. 9–23.

23. Воробьева, Т.Л. Динамика цитохимических показателей ядра и цитоплазмы нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у больных с флегмонами челюстно-лицевой области при традиционном лечении и проведении антиоксидантной терапии / Т.Л. Воробьева, Т.В. Гайворонская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 5–6. – С. 56–59.

24. Гаврилюк, Л.А. Влияние антиоксидантной терапии на состояние ферментной редокс-системы глутатиона пациентов с флегмонами / Л.А. Гаврилюк, А.В. Похиленко // Научная дискуссия: вопросы медицины. – 2016. – № 3 (34). – С. 6–12.

25. Гильц, И.Р. Современные особенности атипичных форм одонтогенной инфекции / И.Р. Гильц // Наука вчера, сегодня, завтра. – 2016. – № 12-1 (34). – С. 75–79.

26. Гребнев, Г.А. Местное применение низких концентраций озона в гнойной хирургии челюстно-лицевой области / Г.А. Гребнев, В.В. Чернегов, И.В. Семенцов // Инфекции в хирургии. – 2013. – Т. 11. – № 1. – С. 40–44.

27. Григорьев, А.Г. Интенсивность липопероксидации при гнойно-воспалительных процессах в динамике комбинированной терапии / А.Г. Григорьев, А.П. Власов, А.А. Григорьева, Н.А. Щелчкова, В.А. Болотских, Г.А. Шевалаев // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2–3. – С. 211.

28. Григорьян, А.Ю. Лечение экспериментальных гнойных ран иммобилизованными формами антисептиков / А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, М.А. Затолокина, Е.С. Мишина, Л.В. Жилыева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 222.

29. Громов, А.Л. Дисфункция эндотелия у пациентов с одонтогенными воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / А.Л. Громов, М.А. Губин, С.В. Иванов, Д.С. Тишков, А.В. Щенин // Институт стоматологии. – 2019. – № 1 (82). – С. 90–91.

30. Гуленко, О.В. Особенности функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы и иммунной защиты при лечении кариеса зубов у детей с психоневрологическими расстройствами / О.В. Гуленко, С.Б. Хагурова, К.А. Попов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – № 2. – С. 63–71.

31. Гуменюк, И.С. Микробиологическая характеристика микрофлоры у пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области / И.С. Гуменюк, О.А. Качанова, Т.В. Гайворонская, С.Е. Гуменюк, С.К. Шафранова, В.М. Бенсман // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 6 (161). – С. 35–38.

32. Дидковский, Н.А. Роль иммунопатологических механизмов в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Часть 1 / Н.А. Дидковский, И.К. Малашенкова, С.А. Крынский, Ф.Р. Батырбекова // Успехи современной биологии. – 2015. – Т. 135. – № 6. – С. 599–609.

33. Дмитриева, Л.А. Опыт и перспективы применения системной энзимотерапии в пародонтологии / Л.А. Дмитриева, В.Г. Атрушкевич, Е.В. Герасимова, Г.Ю. Кнорринг // Стоматология для всех. – 2010. – № 3. – С. 52–56.

34. Довнар, А.Г. Использование жидких противомикробных лекарственных средств в стоматологии / А.Г. Довнар, И.С. Тарасова,

А.В. Мадатян, Н.Е. Оробей // Стоматологический журнал. – 2019. – Т. 20. – № 4. – С. 236–241.

35. Доржиев, Т.Э. Ретроспективный анализ историй болезней пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области в РКБ им. Н.А. Семашко / Т.Э. Доржиев, В.Е. Хитрихеев, В.П. Саганов, Л.Д. Раднаева, Е.Н. Цыбиков // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2017. – № 4. – С. 3–10.

36. Дрегалкина, А.А. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области. Современные особенности клинического течения, принципы диагностики и лечения / А.А. Дрегалкина, М.Е. Шимова, О.Л. Шнейдер. – Екатеринбург : Издательский Дом «ТИРАЖ», 2020. – 108 с.

37. Дрегалкина, А.А. Современные аспекты антибактериальной терапии в практике врачей – стоматологов-хирургов и челюстно-лицевых хирургов / А.А. Дрегалкина, И.Н. Костина // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т. 13. – № 2. – С. 39–44.

38. Дурново, Е.А. Клинические результаты применения перфторана в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами / Е.А. Дурново, И.В. Фурман // Стоматология. – 2007. – Т. 86. – № 4. – С. 35–40.

39. Дурново, Е.А. Морфологические критерии эффективности лечения больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / Е.А. Дурново, А.А. Артифксова, Н.Ю. Орлинская, И.В. Фурман // Стоматология. – 2003. – № 3. – С. 12–14.

40. Дурново, Е.А. Способ лечения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Е.А. Дурново, И.Д. Киняпина, К.Н. Конторщикова // Патент на изобретение RU 2140769 С1, 10.11.1999. Заявка № 96104721/14 от 11.03.1996.

41. Дурново, Е.А. Способ определения характера течения острых одонтогенных воспалительных процессов полости рта / Е.А. Дурново, Е.В. Нагорнова, Н.Б. Рунова, И.В. Фурман // Патент на изобретение RU 2286572 С2, 27.10.2006. Заявка № 2004139184/15 от 31.12.2004.

42. Закиев, Т.З. Изучение процессов свободнорадикального окисления у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей / Т.З. Закиев, С.Р. Туйсин, О.В. Галимов, А.Р. Гильфанов, Р.Д. Сагдиев // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96. – № 3. – С. 302–306.

43. Захаров, В.В. Состояние анти- и прооксидантной системы при заживлении асептических и инфицированных ран в эксперименте / В.В. Захаров, Л.А. Мамедов, А.В. Николаев, Т.И. Гудзь, Ю.Б. Кудряшов, Е.Н. Гончаренко, Ч.Р. Рагимов, Е.Н. Городовникова, И.В. Ковш // Бюлл. экспер. биол. – 1988. – № 6. – С. 686–689.

44. Иванова, И.И. Комплексное применение полихроматического некогерентного излучения и поверхностной ферментативно-активной повязки ПАМ-Т при гнойных процессах челюстно-лицевой области / И.И. Иванова, А.Д. Родионов // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2017. – Т. 16. – № 5. – С. 265–269.

45. Ивасенко, П.И. Комплексное лечение гнойно-воспалительных осложнений переломов нижней челюсти с использованием иммуномодулятора и регионарной лимфотропной терапии / П.И. Ивасенко, Е.П. Журко, А.В. Чекин, В.Д. Конвай, Т.М. Анисимова // Институт стоматологии. – 2007. – № 4 (37). – С. 44–45.

46. Ильницкий, Н.Г. Состояние антиоксидантной защиты организма собак с гнойными ранами при использовании янтаротерапии / Н.Г. Ильницкий, А.А. Гердева // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2018. – Т. 54. – № 1. – С. 24–27.

47. Именов, Д.А. Местное медикаментозное лечение гнойных ран у больных с гнойно – воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи / Д.А. Именов, Б.А. Бакиев, Н.С. Касенова, У.К. Курамаева // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2015. – № 14. – С. 88–95.

48. Исламов, Р.Р. Способ моделирования флегмоны окологлазничной области / Р.Р. Исламов, Э.А. Агатиева, С.С. Ксембаев, О.К. Поздеев,

Л.Г. Морозова, М.Е. Соколов, В.А. Маркосян, Ф.О. Фадеев, Ф.В. Баширов, Т.Т. Фаизов, Д.Э. Цыплаков // Патент на изобретение RU 2694488 С1, 15.07.2019. Заявка № 2018135344 от 05.10.2018.

49. Кабанова, А.А. Антиоксиданты в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / А.А. Кабанова, И.О. Походенько-Чудакова // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 1 (23). – С. 27–31.

50. Кабанова, А.А. Влияние препарата «Мексibel» на репарацию тканей в эксперименте / А.А. Кабанова, В.В. Голубцов, И.В. Самсонова, Н.Ю. Богдан // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2011. – Т. 10. – № 4. – С. 155–159.

51. Кабанова, А.А. Лечение экспериментальных гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области с использованием препарата «Мексibel» / А.А. Кабанова, И.О. Походенько-Чудакова, В.В. Голубцов, И.В. Самсонова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20. – № 2. – С. 29–33.

52. Кабанова, А.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность ротовой жидкости у пациентов с одонтогенными флегмонами различной распространенности / А.А. Кабанова, И.О. Походенько-Чудакова // Стоматолог. Минск. – 2011. – № 2 (2). – С. 39–44.

53. Кабанова, А.А. Резистентность к антибиотикам основных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, выявленная в стационарах областных центров Республики Беларусь / А.А. Кабанова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15. – № 2. – С. 186–191.

54. Кабанова, А.А. Современные представления об этиологии инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области. Аналитический обзор литературы / А.А. Кабанова, И.О. Походенько-Чудакова, Ф.В. Плотников // Вестник проблем биологии и медицины. – 2015. – Т. 1. – № 4 (124). – С. 21–26.

55. Казарян, А.С. Динамика свободнорадикальных процессов у больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области при комплексном лечении с использованием антигипоксантной и антиоксидантной терапии / А.С. Казарян, Т.В. Гайворонская, Н.А. Неделько // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – № 5 (104). – С. 71–74.

56. Казарян, А.С. Эндогенная интоксикация и ее коррекция при лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области / А.С. Казарян, Т.В. Гайворонская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – № 3–4 (102–103). – С. 35–36.

57. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. Справочник / В.С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.

58. Карпищенко, А.И. Медицинские лабораторные технологии. Справочник / А.И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 2002. – 600 с.

59. Комлев, В.Л. Гематологические и гемореологические механизмы нарушений при патологических процессах в челюстно-лицевой области / В.Л. Комлев, В.Н. Левин, А.В. Муравьев, Л.Г. Зайцев // Ярославский педагогический вестник. – 2012. – Т. 3. – № 2. – С. 115–118.

60. Комлев, В.Л. Роль реамберина в сохранении здоровья и профилактике осложнений у больных с флегмонами челюстно-лицевой области / В.Л. Комлев, А.Б. Ларичев, А.В. Муравьев, А.Г. Гуцин // Безопасность здоровья человека. – 2017. – № 4. – С. 52–64.

61. Конев, С.С. Использование иммунокорректирующей терапии у пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области / С.С. Конев, И.П. Романенко, К.С. Гандылян // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 3 (57). – С. 70–72.

62. Костюк, В.А. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.И. Ковалева // Вопросы медицинской химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.

63. Кравцевич, Л.А. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении флегмон челюстно-лицевой области и шеи / Л.А. Кравцевич // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18. – № 5. – С. 101–106.

64. Кулемин, М.Э. Местное лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей препаратами «ронколейкин» и «димексид» / М.Э. Кулемин, А.А. Чернова, С.Н. Стяжкина, Э.Д. Байрамкулов, В.Г. Федоров, Н.А. Кирьянов, А.М. Емельянова // Academy. – 2019. – № 1 (40). – С. 75–76.

65. Курбанова, С.Ю. Характеристика микрофлоры биоптата флегмон челюстно-лицевой области у детей / С.Ю. Курбанова, З.С. Хамиджонова, Р.К. Шомуротова, З.Н. Эргашева // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования Грозный, 26–27 сентября 2018. – С. 245–251.

66. Лобко, С.С. Общая рациональная фармакотерапия микозов полости рта / С.С. Лобко, А.И. Хоменко // Медицинские новости. – 2016. – № 2. – С. 54–60.

67. Локтионов, А.Л. Иммунные и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А.Л. Локтионов, А.И. Конопля, М.А. Лунев, А.В. Караулов // Иммунология. – 2015. – Т. 36. – № 5. – С. 319–328.

68. Лукач, В.Н. Акушерско-гинекологический сепсис: оценка тяжести состояния и интенсивная терапия / В.Н. Лукач // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 4. – С. 34–38.

69. Маланчук, В.А. Использование вакуумного дренажа при лечении флегмон челюстно-лицевой области и шеи / В.А. Маланчук, А.В. Сидоряко // Современная стоматология. – 2018. – № 3 (72). – С. 77–80.

70. Маликова, С.Г. Способ моделирования околочелюстной флегмоны / С.Г. Маликова, И.Н. Путалова // Патент на изобретение RU 2442224 С1, 10.02.2012. Заявка № 2010124969/14 от 17.06.2010.

71. Малышко, В.В. Цитологическая картина раневой поверхности при экспериментальном лечении гнойных ран коллоидным антисептическим

средством / В.В. Малышко, С.Р. Федосов, Ю.П. Савченко // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – С. 44.

72. Маскурова, Ю.В. Клиническое обоснование комплексного применения антиоксидантов и лазерной терапии при лечении заболевания пародонта / Ю.В. Маскурова, З.В. Лалиева, О.Н. Рисованная, Т.В. Гайвоноская // Пародонтия. – 2019. – № 1 (89). – С. 28–30.

73. Матолич, У.Д. Особенности микробного пейзажа и чувствительности к антибиотикам возбудителей абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области / У.Д. Матолич, В.В. Федько // Медицина транспорта Украины. – 2013. – № 4 (48). – С. 64–68.

74. Микличев, А.А. Сочетанное применение прwt-терапии и инфузии реамберина в лечении трофической язвы нижней конечности (клиническое наблюдение) / А.А. Микличев, М.В. Варганов, М.В. Кузьяев, А.А. Шамшурина // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 1. – С. 101–104.

75. Мирзоев, М.Ш. Особенности дренирования гнойных пространств при комплексном лечении больных с гнилостно-некротическими флегмонами челюстно-лицевой области / М.Ш. Мирзоев, М.Н. Шакиров, Х.О. Гафаров // Научно-практический журнал ТИППМК. – 2013. – № 1. – С. 24–26.

76. Мухиддинов, Н.Д. Влияние антиоксидантов на перекисное окисление липидов у больных с осложнёнными формами синдрома диабетической стопы / Н.Д. Мухиддинов, А.Т. Азимов, К.Д. Сайхунов, Х.Х. Баротов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2018. – № 2. – С. 48–52.

77. Мялин, А.Н. Комплексная клиничко-лабораторная диагностика эндогенной интоксикации у больных вялотекущими флегмонами челюстно-лицевой области / А.Н. Мялин, А.А. Муркин, М.В. Кирпичников, О.Ю. Афанасьева, А.В. Малюков, С.В. Стыров, С.В. Афонькин // Военно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 337. – № 12. – С. 56–59.

78. Надеин, К.А. Влияние применения геля с трекрезаном при лечении гнойных ран на показатели перекисного окисления липидов / К.А. Надеин // Вестник КрасГАУ. – 2015. – № 1 (100). – С. 159–162.

79. Нестеров, О.В. Возможности сорбционно-аппликационной терапии в клинике хирургической стоматологии / О.В. Нестеров, С.С. Ксембаев, Е.Е. Нестерова // Практическая медицина. – 2017. – № 8 (109). – С. 105–108.

80. Ниязов, Б.С. Сравнительная оценка течения раневого процесса при применении мази левомеколь в лечении гнойных ран в период деадаптации / Б.С. Ниязов, О.Р. Динлосан, С.Б. Ниязова, Ю.К. Уметалиев, Т.А. Акматов, Н. Маманов // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2017. – № 5. – С. 125–128.

81. Оганесян, А.А. Методика оперативного доступа при анаэробной неклостридиальной инфекции мягких тканей корня языка и дна полости рта / А.А. Оганесян // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3. – № 4. – С. 428–430.

82. Олифирова, О.С. Антиоксиданты в комплексном лечении гнойно-некротических ран / О.С. Олифирова, А.А. Козка // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 21–23.

83. Ославский, А.И. Сорбционные средства и методы в комплексном лечении гнойных ран (обзор литературы) / А.И. Ославский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3 (55). – С. 30–37.

84. Островский, О.В. Влияние антиоксидантной терапии на клинические показатели и маркеры эндогенной интоксикации у больных абсцедирующим фурункулом лица / О.В. Островский, И.В. Химич, В.С. Хлыбов, М.В. Кирпичников, Н.В. Афанасьева, Е.А. Мартин, Г.С. Осадчий // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2–1. – С. 24.

85. Островский, О.В. Состояние прооксидантно-антиоксидантных взаимоотношений у больных фурункулом лица на фоне комплексного

лечения / О.В. Островский, И.В. Химич, В.С. Хлыбов, М.В. Кирпичников // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – С. 4.

86. Покровская, М.П. Цитология раневого экссудата как показатель заживления ран / М.П. Покровская, М.С. Макаров – М. : Медгиз, 1942. – 42 с.

87. Полушин, Ю.С. Анестезиологическое обеспечение операций при флегмонах челюстно-лицевой области / Ю.С. Полушин, И.В. Голубь // Военно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 330. – № 10. – С. 58–60.

88. Попов, К.А. Способ оценки резистентности организма к воздействию прооксидантных факторов / К.А. Попов, И.М. Быков, А.А. Басов, И.А. Егорова, Е.Е. Есауленко, Е.А. Алексеенко, С.Р. Федосов, И.А. Севостьянов // Патент на изобретение RU 2629391 С , 29.08.2017. Заявка № 2017108048 от 10.03.2017.

89. Попов, К.А. Экспериментальное обоснование применения нанокластерного серебра для лечения гнойных ран / К.А. Попов, С.Р. Федосов, В.В. Малышко, А.А. Веревкин, А.П. Сторожук, Р.В. Власов, К.Н. Чернобай, А.Д. Башинский, А.С. Шевченко, П.Г. Сторожук // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 4 (159). – С. 141–146.

90. Размахнин, Е.В. Возможности вакуум-инстилляционной терапии с использованием димексида и бетадина в лечении гнойных ран / Е.В. Размахнин, В.А. Шангин, О.Г. Кудрявцева, Д.Ю. Охлопков // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2. – № 6 (118). – С. 153–156.

91. Рахимов, А.Ш. Эффективность наложения вторичных швов на обширные послеоперационные раны, возникшие при лечении распространенных гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / А.Ш. Рахимов, М.А. Саидова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 3. – № 4 (15). – С. 79–81.

92. Родин, А.В. Применение повидон-йода для лечения и профилактики раневых инфекций в практике врача-хирурга / А.В. Родин, В.В. Привольнев, В.А. Савкин // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2017. – № 3–4. – С. 34–51.

93. Романенко, И.С. Клинико-функциональная характеристика пациентов с острыми одонтогенными воспалительными заболеваниями / И.С. Романенко, С.С. Конев, К.С. Гандылян, К.Г. Карakov, Е.Н. Карпова, А.Э. Апагуни // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 347.

94. Рябенко, М.А. Влияние азоксимера бромиды на состояние уровня поликлональных иммуноглобулинов сыворотки крови больных с атипично текущей одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области / М.А. Рябенко, Н.Н. Мирошникова, Сербин А.С. // Наука и образование: отечественный и зарубежный опыт Белгород, 30 сентября 2019. – С. 281–285.

95. Савченко, Ю.П. Оптимизация местного лечения больных флегмонами лица и шеи с использованием современных антисептических средств / Ю.П. Савченко, О.А. Парамонова, В.В. Малышко, Н.Ю. Калинина, М.И. Денисова // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2. – № 2–2. – С. 47–51.

96. Саркисов, Д.С. Морфология раневого процесса / Д.С. Саркисов, А.А. Пальцын, Л.И. Музыкант // В кн.: Раны и раневая инфекция: руководство для врачей, под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченков. – М. : Медицина, 1990. – С. 38–83.

97. Севостьянов, И.А. Биохимические изменения в ротовой жидкости больных с частичной адентией на разных этапах лечения с использованием дентальной имплантации / И.А. Севостьянов, И.М. Быков, К.А. Попов, К.И. Мелконян, М.Г. Литвинова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т. 8. – № 4. – С. 28–33.

98. Серпионов, С.Ю. Индивидуальный алгоритм в лечении больных с флегмоной околоушно-жевательной области / С.Ю. Серпионов, З.Е. Степанова, С.Ю. Максюков, Д.А. Степанов // Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т. 22. – № 1. – С. 41–44.

99. Сипкин, А.М. Местное применение митохондриальных антиоксидантов в комплексном лечении пациентов с одонтогенными гнойно-

воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. Клинические случаи / А.М. Сипкин, О.Е. Благих, И.А. Давыдов, Д.В. Ахтямов, Ю.В. Чурсинова // Клиническая стоматология. – 2019. – № 1 (89). – С. 71–75.

100. Сипкин, А.М. Одонтогенные гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: современный взгляд на лечение и реабилитацию / А.М. Сипкин, И.А. Давыдов, Д.В. Ахтямов, О.Е. Благих // Клиническая стоматология. – 2018. – № 2 (86). – С. 66–69.

101. Скоробогач, М.И. Результаты реабилитации пациентов с флегмонами околоушно-жевательной области в зависимости от тяжести хирургического вмешательства / М.И. Скоробогач, З.Е. Степанова, С.Ю. Максюков, В.К. Татьянченко, С.Ю. Серпионов, Д.А. Степанов // Дневник казанской медицинской школы. – 2017. – № 4 (18). – С. 20–25.

102. Соловьев, М.М. Гнойно-воспалительные заболевания головы и шеи: Этиология, патогенез, клиника, лечение. 3-е изд. стереотип. / М.М. Соловьев, О.П. Большаков, Д.В. Галецкий. – М. : Умный доктор, 2016. – 192 с.

103. Суковатых, Б.С. Эффективность иммобилизированной формы хлоргексидина в лечении гнойных ран / Б.С. Суковатых, А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, С.А. Абрамова // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23. – № 2. – С. 138–144.

104. Тайсинг Ю. Хирургия головы и шеи: основные вмешательства / Ю. Тайсинг, Г. Реттингер, Й.А. Вернер. – М. : Лаборатория знаний, 2019. – 459 с.

105. Тесевич, Л.И. Частота и преимущественные топографо-анатомические векторы распространения одонтогенных остеофлегмон в клетчаточных пространствах околочелюстных тканей нижней челюсти и шеи у пациентов с одонтогенными медиастинитами / Л.И. Тесевич, Н.Н. Черченко // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2018. – № 2 (30). – С. 50–64.

106. Тимофеев, А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А.А. Тимофеев. – Киев : «Червона Рута-Туре», 2002. – 1024 с.

107. Токбергенова, А.Т. Особенности развития гнойно-воспалительных процессов челюстнолицевой области / А.Т. Токбергенова // Медицина и экология. – 2018. – № 1 (86). – С. 36–46.

108. Тулеуов, К.Т. Оптимизация диагностики, клиники и тактики лечения одонтогенных флегмон / К.Т. Тулеуов, М.Ш. Искаков, К.С. Бименов, А.Ж. Сарсенов, Н.Б. Мадраимов, А.С. Ажибеков // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2014. – № 2. – С. 127–131.

109. Федосов, С.Р. Динамика про-/антиоксидантного баланса в процессе эволюции гнойной раны / С.Р. Федосов, Ю.П. Савченко, И.И. Павлюченко, И.В. Голиков, С.Н. Пятаков // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 9 (123). – С. 166–169.

110. Федота, Н.В. Гистоморфологическая картина раневого процесса при применении мази на основе наночастиц в лечении ран / Н.В. Федота, Е.А. Фонарева // Аграрный вестник Урала. – 2018. – Т. 169. – № 2. – С. 1–11.

111. Флейшер, Г.М. Лечение одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Г.М. Флейшер // Academy. – 2017. – № 5 (20). – С. 105–108.

112. Фомичев, Е.В. Особенности этиопатогенеза и лечения вялотекущих гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у иммунокомпрометированных больных / Е.В. Фомичев, М.В. Кирпичников, Е.Н. Ярыгина, В.В. Подольский, А.С. Сербин, Е.В. Ефимова // Лекарственный вестник. – 2019. – Т. 13. – № 3. – С. 9–13.

113. Фурман, И.В. Способ лечения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / И.В. Фурман, Е.А. Дурново // Патент на изобретение RU 2244518 С2, 20.01.2005. Заявка № 2003106491/14 от 07.03.2003.

114. Хлыбов, В.С. Клинические и медико-социальные аспекты качества жизни больных фурункулом лица на фоне антиоксидантной терапии /

В.С. Хлыбов, О.В. Островский, И.В. Химич, М.В. Кирпичников, Г.С. Осадчий // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 4 (123). – С. 36–41.

115. Цымбалов, О.В. Состояние гемодинамики под влиянием цитокиновой терапии у больных с флегмонами челюстно-лицевой области / О.В. Цымбалов, М.И. Кузьмин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 5–6. – С. 68–71.

116. Чикунов, А.А. Обострение хронического периодонтита как причина флегмоны челюстно-лицевой области / А.А. Чикунов, В.С. Матюшин, И.А. Смирнова, А. Мамедова, Е.В. Красникова, Г.И. Чхиквадзе // Научный медицинский вестник Югры. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 242–245.

117. Чудинов, А.Н. Ликопид в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области / А.Н. Чудинов, И.М. Расулов, С.Г. Гусенов, К.А. Азизов // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2018. – № 5. – С. 57–61.

118. Чуйкин, С.В. Местное лечение гнойных ран при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области у детей / С.В. Чуйкин, Т.А. Хасанов, Ю.В. Шикова, Н.В. Макушева, А.А. Изосимов, С.В. Викторов, Р.Р. Рахмангулов // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15. – № 1. – С. 99–103.

119. Шафранова, С.К. Динамика морфологических характеристик раневого процесса у пациентов с одонтогенными флегмонами при антиоксидантной терапии / С.К. Шафранова, Т.В. Гайворонская, А.С. Казарян, О.А. Парамонова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – № 5. – С. 111–115.

120. Шафранова, С.К. Коррекция про- / антиоксидантного статуса при комплексном лечении больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области / С.К. Шафранова, Т.В. Гайворонская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – № 3–4 (102–103). – С. 59–63.

121. Шафранова, С.К. Коррекция эндогенной интоксикации при лечении больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области / С.К. Шафранова, Н.А. Неделько, Т.В. Гайворонская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 1 (106). – С. 136–139.

122. Шевченко, Л.В. Применение низкоинтенсивной лазерной терапия как метод послеоперационной реабилитации больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / Л.В. Шевченко, С.Г. Пахлеваниян, А.Ю. Шевченко, В.Н. Шамборский // Научный альманах. – 2016. – № 5–3 (19). – С. 369–371.

123. Шихов, М.Ю. Динамическая магнитотерапия в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области / М.Ю. Шихов // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3. – № 3. – С. 744.

124. Штраубе, Г.И. Некоторые клинико-эпидемиологические аспекты флегмон челюстно-лицевой области / Г.И. Штраубе, И.А. Боев, А.П. Годовалов, Г.И. Антаков // Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т. 21. – № 5. – С. 241–244.

125. Щенин, А.В. Обоснование применения модифицированного поднижнечелюстного доступа для вскрытия и дренирования одонтогенных флегмон дна полости рта / А.В. Щенин, А.Л. Громов, С.В. Иванов, М.А. Губин, Е.Б. Артюшкова // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2019. – № 3. – С. 46–55.

126. Щербовских, А.Е. Способ изготовления дренажа для лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей челюстно-лицевой области / А.Е. Щербовских, И.М. Байриков, О.А. Макарова // Патент на изобретение RU 2524191 С1, 27.07.2014. Заявка № 2013103903/14 от 30.01.2013.

127. Abdurrazaq, T.O. Cervical necrotizing fasciitis: a potentially fatal disease with varied etiology / T.O. Abdurrazaq, A.A. Ibikunle, R.O. Braimah // Ann. Med. Health Sci. Res. – 2016. – Vol. 6 (4). – P. 251–256.

128. Abramowicz, S. The Burden of Facial Cellulitis Leading to Inpatient Hospitalization / S. Abramowicz, S. Rampa, V. Allareddy, M.K. Lee // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2017. – Vol. 75 (8). – P. 1656–1667.

129. Al-Ali, M.A. Cervical necrotizing fasciitis: an overlooked diagnosis of a fatal disease / M.A. Al-Ali, A.F. Hefny, K.M. Idris, F.M. Abu-Zidan // *Acta Otolaryngol.* – 2018. – Vol. 138 (4). – P. 411–414.

130. Alotaibi, N. Criteria for admission of odontogenic infections at high risk of deep neck space infection / N. Alotaibi, L. Cloutier, E. Khaldoun, E. Bois, M. Chirat, D. Salvan // *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* – 2015. – № 132 (5). – P. 261–264.

131. Antunes, A.A. Extensive cervical necrotizing fasciitis of odontogenic origin / A.A. Antunes, R.L. Avelar, W.M. de Melo, D. Pereira-Santos, R. Frota // *J. Craniofac. Surg.* – 2013. – Vol. 24 (6). – P. e594–e597.

132. Babu, V.R. A prospective comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging as a diagnostic tool for maxillofacial space infections / V.R. Babu, S. Ikkurthi, D.K. Perisetty, K.A.S. Babu, M. Rasool, S. Shaik // *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* – 2018. – Vol. 8. – P. 343–348.

133. Bahl, R. Odontogenic infections: microbiology and management / R. Bahl, S. Sandhu, K. Singh, N. Sahai, M. Gupta // *Contemp. Clin. Dent.* – 2014. – Vol. 3. – P. 307–311.

134. Bali, A. Necrotizing fasciitis of the chest wall caused by infected dentigerous cyst: a case report / A. Bali, I. Chadha, A. Sharma // *J. Maxillofac. Oral Surg.* – 2012. – Vol. 11 (3). – P. 347–350.

135. Basov, A.A. Original hardware-software method for treatment of infected superficial wounds in a liquid environment / A.A. Basov, V.V. Malyshko, A.A. Elkina, A.V. Moiseev, S.S. Dzhimak // *Russian Open Medical Journal.* – 2019. – T. 8. – Vol. 4. – P. 409.

136. Bayetto, K. Necrotizing fasciitis as a complication of odontogenic infection: a review of management and case series / K. Bayetto, A. Cheng, P. Sambrook // *Aust. Dent. J.* – 2017. – Vol. 62 (3). – P. 317–322.

137. Benzie, I.F.F. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of «antioxidant power»: the FRAP assay / I.F.F. Benzie, J.J. Strain // *Anal. Biochem.* – 1996. – V. 239 (1). – P. 70–76.

138. Bertolus, C. Is procalcitonin a useful biomarker for the risk stratification of facial cellulitis? / C. Bertolus, T. Schouman, A. Aubry, P. Hausfater // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2016. – Vol. 44 (8). – P. 995–997.

139. Bertossi, D. Odontogenic orofacial infections / D. Bertossi, A. Barone, A. Iurlaro, S. Marconcini, D. De Santis, M. Finotti, P. Procacci // *J. Craniofac. Surg.* – 2017. – Vol. 28 (1). – P. 197–202.

140. Bhagania, M. Treatment of odontogenic infections: an analysis of two antibiotic regimens / M. Bhagania, W. Youseff, P. Mehra, R. Figueroa // *J. Oral Biol. Craniofac. Res.* – 2018. – Vol. 8. – P. 78–81.

141. Bilodeau, E. Acute cervicofacial necrotizing fasciitis: three clinical cases and a review of the current literature / E. Bilodeau, V.P. Parashar, A. Yeung, A. Potluri // *Gen. Dent.* – 2012. – Vol. 60 (1). – P. 70–74.

142. Blankson, P.K. Severe odontogenic infections: a 5-year review of a major referral hospital in Ghana / P.K. Blankson, G. Parkins, M.O. Boamah, A.E. Abdulai, A.M. Ahmed, S. Bondorin, I. Nuamah // *Pan. Afr. Med. J.* – 2019. – Vol. 32. – P. 71.

143. Boamah, M.O. A comparative study of the efficacy of intravenous benzylpenicillin and intravenous augmentin in the empirical management of Ludwig's angina / M.O. Boamah, B.D. Saheeb, G.E. Parkins, I. Nuamah, T.A. Ndanu, P.K. Blankson // *Ann. Afr. Med.* – 2019. – Vol. 18 (2). – P. 65–69.

144. Botha, A. Retrospective analysis of etiology and comorbid diseases associated with Ludwig's angina / A. Botha, F. Jacobs, C. Postma // *Ann. Maxillofac. Surg.* – 2015. – Vol. 5 (2). – P. 168–173.

145. Bucak, A. Facial paralysis and mediastinitis due to odontogenic infection and poor prognosis / A. Bucak, S. Ulu, S. Kokulu, G. Oz, O. Solak, O.K. Kahveci, A. Ayçiçek // *J. Craniofac. Surg.* – 2013. – Vol. 24 (6). – P. 1953–1956.

146. Burja, S. Successful treatment of extensive uremic calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate and its potential in treating various diseases of pathologic calcification / S. Burja, A. Jovic, R. Ekart, N. Piko, J. Miljkovic, V. Breznik // *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* – 2019. – Vol. 28 (1). – P. 37–40.

147. Bykov, I.M. Comparison of the effectiveness of various sulphur-containing hepatoprotectors against chronic alcoholization / I.M. Bykov, H.P. Berberidy, K.A. Popov, G.A. Ermakova, I.Yu. Tsymbalyuk, E.E. Esaulenko, Ya.E. Denisova, E.A. Azimov // *Medical news of the North Caucasus.* 2019. – T. 14. – Vol. 3. – P. 523–527.

148. Bykov, I.M. Dynamics of the pro-oxidant/antioxidant system parameters in wound discharge and plasma in experimental purulent wound during its technological liquid phase treatment / I.M. Bykov, A.A. Basov, V.V. Malyshko, S.S. Dzhimak, S.R. Fedosov, A.V. Moiseev // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2017. – T. 163. – Vol. 2. – P. 268–271.

149. Bystritsky, R. Cellulitis and soft tissue infections / R. Bystritsky, H. Chambers // *Ann. Intern. Med.* – 2018. – 168 (3). – P. ITC17–ITC32.

150. Camino Junior, R. Cervical necrotizing fasciitis of odontogenic origin in a diabetic patient complicated by substance abuse / R. Camino Junior, M.G. Naclerio-Homem, L.M. Cabral, J.G. Luz // *Braz. Dent. J.* – 2014. – Vol. 25 (1). – P. 69–72.

151. Cariati, P. Cervical necrotizing fasciitis and acute mediastinitis of odontogenic origin: a case series / P. Cariati, F. Monsalve-Iglesias, A. Cabello-Serrano, A. Valencia-Laseca, B. Garcia-Medina // *J. Clin. Exp. Dent.* – 2017. – Vol. 9 (1). – P. 150–152.

152. Cavalcante, M.B. Cervical-thoracic necrotizing fasciitis of odontogenic origin in a diabetic patient: a case report / M.B. Cavalcante, A.L.O. Lima, R.T. Moreira, E. de Oliveira, E.D. Silva, B.L.C. Branco // *Gen. Dent.* – 2017. – Vol. 65 (4). – P. 25–29.

153. Chang, J.S. Odontogenic infection involving the secondary fascial space in diabetic and non-diabetic patients: a clinical comparative study / J.S. Chang, K.H. Yoo, S.H. Yoon et al. // J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg. – 2013. – Vol. 39. – P. 175–181.

154. Chaniotakis, I. Serum anti-oxidative reserves during cellulitis: a pilot study / I. Chaniotakis, P.S. Charalampidis, G. Gaitanis, V. Kalfakakou, I. Simos, A. Evangelou, I.D. Bassukas // Eur. J. Dermatol. – 2017. – 27 (4). – P. 431–433.

155. Chunduri, N.S. Evaluation of bacterial spectrum of orofacial infections and their antibiotic susceptibility / N.S. Chunduri, K. Madasu, V.R. Goteki, T. Karpe, H. Reddy // Ann. Maxillofac. Surg. – 2012. – Vol. 2. – P. 46–50.

156. Chunduri, N.S. Necrotising fasciitis of odontogenic origin / N.S. Chunduri, K. Madasu, P.S. Tammannavar, C. Pushpalatha // BMJ Case Rep. – 2013. – Vol. 021. – P. 1–2.

157. Cortese, A. Necrotizing odontogenic fasciitis of head and neck extending to anterior mediastinum in elderly patients: innovative treatment with a review of the literature / A. Cortese, G. Pantaleo, A. Borri, M. Amato, P.P. Claudio // Aging. Clin. Exp. Res. – 2017. – Vol. 29 (Suppl 1). – P. 159–165.

158. Cruz Toro, P. Cervical necrotizing fasciitis: report of 6 cases and review of literature / P. Cruz Toro, À. Callejo Castillo, J. Tornero Saltó, X. González Compta, A. Farré, M. Maños // Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis. – 2014. – Vol. 131 (6). – P. 357–359.

159. Dalal, A. Interventions for the prevention of recurrent erysipelas and cellulitis / A. Dalal, M. Eskin-Schwartz, D. Mimouni, S. Ray, W. Days, E. Hodak, L. Leibovici, M. Paul // Cochrane Database Syst. Rev. – 2017. – Vol. 6. – CD009758.

160. Dar-Odeh, N.S. Antibiotic prescribing practices by dentists: a review / N.S. Dar-Odeh, O.A. Abu-Hammad, M.K. Al-Omiri, A.S. Khraisat, A.A. Shehabi // Ther. Clin. Risk Manag. – 2010. – Vol. 6. – P. 301–306.

161. Davis, K. An unusual odontogenic infection due to clostridium subterminale in an immunocompetent patient: a case report and review of

the literature / K. Davis, D. Gill, C.P. Mouton, J. Southerland, L. Halpern // IDCases. – 2018. – Vol. 12. – P. 34–40.

162. DeAngelis, A.F. Review article: Maxillofacial emergencies: oral pain and odontogenic infections / A.F. DeAngelis, R.A. Barrowman, R. Harrod, A.L. Nastri // Emerg. Med. Australas. – 2014. – Vol. 26 (4). – P. 336–342.

163. Farmahan, S. Microbiological examination and antibiotic sensitivity of infections in the head and neck. Has anything changed? / S. Farmahan, D. Tuopar, P.J. Ameerally, R. Kotecha, B. Sisodia // Br. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2014. – Vol. 52. – P. 632–635.

164. Farmahan, S. A study to investigate changes in the microbiology and antibiotic sensitivity of head and neck space infections / S. Farmahan, D. Tuopar, P.J. Ameerally // Surgeon. – 2015. – Vol. 13. – P. 316–320.

165. Fating, N.S. Detection of bacterial flora in orofacial space infections and their antibiotic sensitivity profile / N.S. Fating, D. Saikrishna, G.S. Vijay Kumar, S.K. Shetty, M. Raghavendra Rao // J. Maxillofac. Oral Surg. – 2014. – Vol. 13. – P. 525–532.

166. Fikry, E.M. Rutin and meloxicam attenuate paw inflammation in mice: Affecting sorbitol dehydrogenase activity / E.M. Fikry, W.A. Hasan, E.G. Mohamed // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2018. – Vol. 32 (2). – doi: 10.1002/jbt.22029.

167. Fusconi, M. Odontogenic phlegmons and abscesses in relation to the financial situation of Italian families / M. Fusconi, A. Greco, M. Galli, A. Polimeni, M. Yusef, S. Di Cianni, G. De Soccio, F.R. Federici Stanganelli, R. Lombardi, M. de Vincentiis // Minerva Stomatol. – 2019. – Vol. 68 (5). – P. 236–241.

168. Gavriliuk, L.A. Impact of antioxidative therapy on state of enzymic redox-system of glutathione in patients with phlegmons of maxillofacial area / L.A. Gavriliuk, D.I. Shcherbatiuk, S.E. Lungu // Stomatology. – 2009. – T. 88. – Vol. 4. – P. 60–62.

169. Gómez-Arámbula, H. Moxifloxacin versus clindamycin/ceftriaxone in the management of odontogenic maxillofacial infectious processes: a preliminary, intrahospital, controlled clinical trial / H. Gómez-Arámbula, A. Hidalgo-Hurtado, R. Rodríguez-Flores, A.M. González-Amaro, A. Garrocho-Rangel, A. Pozos-Guillén // *J. Clin. Exp. Dent.* – 2015. – Vol. 7. – P. e634–639.

170. Gore, M.R. Odontogenic necrotizing fasciitis: a systematic review of the literature / M.R. Gore // *BMC Ear. Nose Throat Disord.* – 2018. – Vol. 18. – P. 14.

171. Ha, K.Y. *Vibrio vulnificus* necrotizing fasciitis preceding herpes zoster / K.Y. Ha, S.K. Tying // *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. – 2013. – Vol. 26 (1). – P. 55–57.

172. Heim, N. Microbiology and antibiotic sensitivity of head and neck space infections of odontogenic origin. Differences in inpatient and outpatient management / N. Heim, A. Faron, V. Wiedemeyer, R. Reich, M. Martini // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2017. – Vol. 45. – P. 1731–1735.

173. Hodgins, N. Analysis of the increasing prevalence of necrotising fasciitis referrals to a regional plastic surgery unit: a retrospective case series / N. Hodgins, L. Damkat-Thomas, N. Shamsian, P. Yew, H. Lewis, K. Khan // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2014. – Vol. 68 (3). – P. 304–311.

174. Huang, D. Craniocervical necrotizing fasciitis of odontogenic origin with thoracic extension / D. Huang, W. Deng, C. Li, S. Chen // *J. Craniofac. Surg.* – 2011. – Vol. 22 (3). – P. 1109–1111.

175. Hyun, S.Y. Closed suction drainage for deep neck infections / S.Y. Hyun, H.K. Oh, J.Y. Ryu, J.J. Kim, J.Y. Cho, H.M. Kim // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2014. – Vol. 42. – P. 751–756.

176. Inan, C.H. Cervical necrotizing fasciitis of odontogenic origin and hyperbaric oxygen therapy / C.H. Inan, H.M. Yener, M. Yilmaz, E.D. Gözen, Z.B. Erdur, B. Oroğlu, E. Olcay, N. Memmedova // *J. Craniofac. Surg.* – 2017. – Vol. 28 (7). – P. 691–692.

177. Irani, S. Orofacial bacterial infectious diseases: an update / S. Irani // J. Int. Soc. Prev. Community Dent. – 2017. – Vol. 7 (Suppl 2). – P. 61–67.

178. Isola, G. Antibiotics and antimicrobials for treatment of the oral microbiota: myths and facts in research and clinical practice / G. Isola // Antibiotics (Basel). – 2020. – Vol. 9 (2). – P. E95.

179. Jenkins, G.W. Human bite injuries to the head and neck: current trends and management protocols in England and Wales / G.W. Jenkins, R. Isaac, S. Mustafa // Oral Maxillofac. Surg. – 2018. – Vol. 22 (1). – P. 77–81.

180. Jun, P. Invasive facial fungal infections: Orofacial soft-tissue infiltration in immunocompromised patients / P. Jun, M. Russell, I. El-Sayed, W. Dillon, C. Glastonbury // Radiol. Case Rep. – 2015. – Vol. 8 (2). – P. 813.

181. Juncar, M. Odontogenic cervical necrotizing fasciitis, etiological aspects / M. Juncar, S. Bran, R.I. Juncar, M.F. Baciut, G. Baciut, F. Onisor-Gligor // Niger J. Clin. Pract. – 2016. – Vol. 19 (3). – P. 391–396.

182. Juncar, M. Septic metastases of suppuration of odontogenic origin / M. Juncar, A.R. Popa, T. Lung, F. Onişor // Chirurgia (Bucur). – 2011. – Vol. 106 (3). – P. 359–364.

183. Kasseroller, R. Sodium selenite as prophylaxis against erysipelas in secondary lymphedema / R. Kasseroller // Anticancer Res. – 1998. – Vol. 18 (3C). – P. 2227–2230.

184. Kim, M.K. Burden of facial cellulitis: estimates from the Nationwide Emergency Department Sample / M.K. Kim, V. Allareddy, R.P. Nalliah, J.E. Kim, V. Allareddy // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. – 2012. – Vol. 114 (3). – P. 312–317.

185. Klein, D.A. The clinical utility of MRI in evaluating for osteomyelitis in patients presenting with uncomplicated cellulitis. / D.A. Klein, B.H. Lee, H. Bezhani, D.D. Droukas, G. Stoffels // J. Foot Ankle Surg. – 2020. – Vol. 59 (2). – P. 323–329.

186. Kloth, C. Dentogene focus as a rare cause of necrotizing fasciitis / C. Kloth, S. Hoefert, T. Fischborn, C. Schraml // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2017. – Vol. 142 (3). – P. 212–215.

187. Ko, H.H. Examining the correlation between diabetes and odontogenic infection: A nationwide, retrospective, matched-cohort study in Taiwan / H.H. Ko, W.C. Chien, Y.H. Lin, C.H. Chung, S.J. Cheng // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12 (6). – P. e0178941.

188. Lambade, P.N. Cervicofacial necrotising fasciitis of odontogenic origin: a review / P.N. Lambade, R.S. Dolas, N. Virani, D.P. Lambade // *Sci. Rep.* – 2012. – Vol. 1. – P. 414.

189. Lareyre, F. A fatal aortic arch rupture due to descending necrotizing Mediastinitis in a 24-year-old woman / F. Lareyre, C. Cohen, S. Declémy, J. Raffort, H. Quintard // *Vasc. Endovasc. Surg.* – 2017. – Vol. 51 (6). – P. 408–412.

190. Lazarte, C. Cervicofacial infections caused by *Staphylococcus aureus* / C. Lazarte, L. Paladino, L. Mollo, R. Katra, B.M. Isabel, S.A. Puia // *Ann. Maxillofac. Surg.* – 2019. – Vol. 9 (2). – P. 459–464.

191. Levco, S. Phlegmon of the oral floor. Contradictions in diagnosis and treatment / S. Levco, D. Scerbatiuc // *The Moldovan Medical Journal.* – 2018. – № 1. – Vol. 61. – P. 42–48.

192. Lin, R.H. Correlation between imaging characteristics and microbiology in patients with deep neck infections: a retrospective review of one hundred sixty-one cases / R.H. Lin, C.C. Huang, Y.A. Tsou et al. // *Surg. Infect. (Larchmt).* – 2014. – Vol. 15. – P. 794–799.

193. Lorenzini, G. Cervical necrotizing fasciitis of odontogenic origin involving the temporal region--a case report / G. Lorenzini, M. Picciotti, L. Di Vece, E. Pepponi, L. Brindisi, V. Vessio, M. Maffei, M. Viviano // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2011. – Vol. 39 (8). – P. 570–573.

194. Malanchuk, V. Modern treatment methods of phlegmon in the maxillo-facial area and neck / V. Malanchuk, A. Sidoryako, S. Vardzhapetian // *Georgian Med. News.* – 2019. – Vol. 294. – P. 57–61.

195. Malanchuk, V.A. Complex treatment of patients with phlegmonas of the maxillo-facial area and neck in combination with lymphotropic antibacterial therapy, vacuum drainage and plasmolifting / V.A. Malanchuk, A.V. Sidoryaka // *Вісник стоматології.* – 2019. – Т. 31. – Vol. 1. – P. 87–92.

196. Maria, A. Cervical necrotizing fasciitis caused by dental infection: a review and case report / A. Maria, K. Rajnikanth // *Natl. J. Maxillofac. Surg.* – 2010. – Vol. 1 (2). – P. 135–138.

197. Mathew, G.C. Odontogenic maxillofacial space infections at a tertiary care center in North India: a five-year retrospective study / G.C. Mathew, L.K. Ranganathan, S. Gandhi, M.E. Jacob, I. Singh, M. Solanki, S. Bither // *Int. J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 16 (4). – P. e296–302.

198. McDonald, C. Management of cervicofacial infections: a survey of current practice in maxillofacial units in the UK / C. McDonald, A. Henedige, A. Henry et al. // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2017. – Vol. 9. – P. 940–945.

199. Medeiros Júnior, R. Cervical-thoracic facial necrotizing fasciitis of odontogenic origin / R. Medeiros Júnior, R. Melo Ada, H.F. Oliveira, S.M. Cardoso, C.A. Lago // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* – 2011. – Vol. 77 (6). – P. 805.

200. Moghimi, M. Spread of odontogenic infections: a retrospective analysis and review of the literature / M. Moghimi, J.A. Baart, K.H. Karagozoglou, T. Forouzanfar // *Quintessence Int.* – 2013. – Vol. 44 (4). – P. 351–361.

201. Muhammad, J.K. The value of early intervention and a multidisciplinary approach in the management of necrotizing fasciitis of the neck and anterior mediastinum of odontogenic origin / J.K. Muhammad, H. Almadani, B.A. Al Hashemi, M. Liaqat // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2015. – Vol. 73 (5). – P. 918–927.

202. Nanda, S. Healing of cervical necrotizing fasciitis using amniotic membrane as a dressing material / S. Nanda, S. Chakraborty, A. Ray // *Natl. J. Maxillofac. Surg.* – 2011. – Vol. 2 (2). – Vol. 147–151.

203. Nicot, R. Do anti-inflammatory drugs worsen odontogenic cervico-facial cellulitis? / R. Nicot, C. Hippy, C. Hochart, A. Wiss, A. Brygo, S. Gautier, J. Caron, J. Ferri, G. Raoul // *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. Chir. Orale.* – 2014. – 115 (5). – P. 31–36.

204. Novelli, G. Vacuum assisted closure therapy in the management of cervico-facial necrotizing fasciitis: a case report and review of the literature / G. Novelli, S. Catanzaro, G. Canzi, D. Sozzi, A. Bozzetti // *Minerva Stomatol.* – 2014. – Vol. 63 (4). – P. 135–144.

205. Noy, D. Lemierre's syndrome from odontogenic infection: review of the literature and case description / D. Noy, A. Rachmiel, D. Levy-Faber, O. Emodi // *Ann. Maxillofac. Surg.* – 2015. – Vol. 5 (2). – P. 219–225.

206. Olsen, I. Acute focal infections of dental origin / I. Olsen, A.J. van Winkelhoff // *Periodontol.* 2000. – 2014. – 65 (1). – P. 178–189.

207. Opitz, D. Incidence and management of severe odontogenic infections: a retrospective analysis from 2004 to 2011 / D. Opitz, C. Camerer, D-M. Camerer, J-D. Raguse, H. Menneking, B. Hoffmeister et al. // *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* – 2015. – Vol. 43 (2). – P. 285–289.

208. Park, E. Ascending necrotizing fasciitis of the face following odontogenic infection / E. Park, E.M. Hirsch, J.P. Steinberg, A.B. Olsson // *J. Craniofac. Surg.* – 2012. – Vol. 23 (3). – P. 211–214.

209. Park, J. A retrospective analysis of risk factors of oromaxillofacial infection in patients presenting to a hospital emergency ward / J. Park, J.Y. Lee, D.S. Hwang, Y.D. Kim, S.H. Shin, U.K. Kim, J.M. Song // *Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.* – 2019. – Vol. 41 (1). – P. 49.

210. Patankar, A. Evaluation of microbial flora in orofacial space infections of odontogenic origin / A. Patankar, A. Dugal, R. Kshirsagar, Hariram, V. Singh, A. Mishra // *Natl. J. Maxillofac. Surg.* – 2014. – Vol. 5 (2). – P. 161–165.

211. Pesis, M. Deep neck infections are life threatening infections of dental origin: a presentation and management of selected cases / M. Pesis, E. Bar-Droma, A. Ilgiyaev, N. Givol // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2019. – Vol. 12 (21). – P. 806–811.

212. Popov, K.A. Changes in state of the thiol linkages of an antioxidant system during ischemia and reperfusion, against a background of vascular exclusion in the rat liver / K.A. Popov, I.M. Bykov, I.Yu. Tsymbalyuk, M.I. Bykov, A.N. Sidorenko, P.G. Storozhuk, V.G. Ovsyannikov, I.I. Pavlyuchenko // *Medical news of the North Caucasus.* – 2018. – T. 13. – Vol. 3. – P. 525–529.

213. Ragi, J. Oregano extract ointment for wound healing: a randomized, double-blind, petrolatum-controlled study evaluating efficacy / J. Ragi, A. Pappert, B. Rao, D. Havkin-Frenkel, S. Milgraum // *J. Drugs Dermatol.* – 2011. – Vol. 10 (10). – P. 1168–1172.

214. Ran, C. Cervicofacial necrotising fasciitis by clindamycin-resistant and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a young healthy man / C. Ran, K. Hicks, B. Alexiev, A.K. Patel, U.A. Patel, A.J. Matsuoka // *BMJ Case Rep.* – 2018. – Vol. 11 (1). – P. e226975.

215. Rasteniene, R. Time trends and determinants of acute odontogenic maxillofacial infections in Lithuania: a retrospective national 2009-2013 treatment data audit / R. Rasteniene, J. Aleksejūniene, A. Pūriene // *Community Dent. Health.* – 2015. – Vol. 32 (4). – P. 209–215.

216. Regnier, E. Superoxide anions produced by *Streptococcus pyogenes* group A-stimulated keratinocytes are responsible for cellular necrosis and bacterial growth inhibition / E. Regnier, P.A. Grange, G. Ollagnier, E. Crickx, L. Elie, S. Chouzenoux, B. Weill, C. Plainvert, C. Poyart, F. Batteux, N. Dupin // *Innate. Immun.* – 2016. – Vol. 22 (2). – P. 113–123.

217. Ritwik, P. Management of facial cellulitis of odontogenic origin in a paediatric hospital / P. Ritwik, S. Fallahi, Q. Yu // *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2020. – doi: 10.1111/ipd.12613.

218. Rowen, R.J. Ozone and oxidation therapies as a solution to the emerging crisis in infectious disease management: a review of current knowledge and experience / R.J. Rowen // *Med. Gas. Res.* – 2019. – Vol. 9 (4). – P. 232–237.

219. Rowen, R.J. Ozone therapy as a primary and sole treatment for acute bacterial infection: case report / R.J. Rowen // *Med. Gas. Res.* – 2018. – Vol. 8 (3). – P. 121–124.

220. Shah, A. Aerobic microbiology and culture sensitivity of head and neck space infection of odontogenic origin / A. Shah, V. Ramola, V. Nautiyal // *Natl. J. Maxillofac. Surg.* – 2016. – Vol. 7. – P. 56–61.

221. Shakya, N. Epidemiology, microbiology and antibiotic sensitivity of odontogenic space infections in Central India / N. Shakya, D. Sharma, V. Newaskar, D. Agrawal, S. Shrivastava, R. Yadav // *J. Maxillofac. Oral Surg.* – 2018. – Vol. 3. – P. 324–331.

222. Singh, M. Management of odontogenic space infection with microbiology study / M. Singh, D.H. Kambalimath, K.C. Gupta // *J. Maxillofac. Oral Surg.* – 2014. – Vol. 13. – P. 133–139.

223. Sumi, Y. Descending necrotizing mediastinitis: 5 years of published data in Japan / Y. Sumi // *Acute Med. Surg.* – 2014. – Vol. 2 (1). – P. 1–12.

224. Tancawan, A.L. Amoxicillin/clavulanic acid for the treatment of odontogenic infections: a randomised study comparing efficacy and tolerability versus Clindamycin / A.L. Tancawan, M.N. Pato, K.Z. Abidin et al. // *Int. J. Dent.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 472470.

225. Taub, D. Controversies in the management of oral and maxillofacial infections / D. Taub, A. Yampolsky, R. Diecidue, L. Gold // *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* – 2017. – 29 (4). – P. 465–473.

226. Tormes, A.K. Management of a Severe Cervicofacial Odontogenic Infection / A.K. Tormes, M.M. De Bortoli, R.M. Júnior, E.S. Andrade // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2018. – Vol. 19 (3). – P. 352–355.

227. Tüzüner Öncül, A.M. Detecting gram-positive anaerobic cocci directly from the clinical samples by multiplex polymerase chain reaction in odontogenic

infections / A.M. Tüzüner Öncül, E. Uzunoğlu, Z.C. Karahan, A.M. Aksoy, R. Kişnişci, Ö. Karaahmetoğlu // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2015. – Vol. 73. – P. 259–266.

228. Ulu, S. Paralysis of cranial nerve and striking prognosis of cervical necrotizing fasciitis / S. Ulu, S.M. Ulu, G. Oz, E. Kaçar, F. Yücedağ, A. Ayçiçek // *J. Craniofac. Surg.* – 2012. – Vol. 23 (6). – P. 1812–1814.

229. van Niekerk, C. Noma and cervicofacial necrotizing fasciitis: clinicopathological differentiation and an illustrative case report of Noma / C. van Niekerk, R.A. Khammissa, M. Altini, J. Lemmer, L. Feller // *AIDS Res. Hum. Retrovir.* – 2014. – Vol. 30 (3). – P. 213–216.

230. Walia, I.S. Microbiology and antibiotic sensitivity of head and neck space infections of odontogenic origin / I.S. Walia, R.M. Borle, D. Mehendiratta, A.O. Yadav // *J. Maxillofac. Oral Surg.* – 2014. – Vol. 1. – P. 16–21.

231. Xiao, D. Severe septic arthritis of the temporomandibular joint with pyogenic orofacial infections: A case report and review of the literature / D. Xiao, X. Feng, H. Huang, H. Quan // *Exp. Ther. Med.* – 2017. – Vol. 14 (1). – P. 141–146.

232. Zemplyeni, K. Can progression of odontogenic infections to cervical necrotizing soft tissue infections be predicted? / K. Zemplyeni, B. Lopez, M. Sardesai, J.K. Dillon // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2017. – Vol. 46 (2). – P. 181–188.

233. Zhang, W.J. Cervical necrotizing fasciitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a case report / W.J. Zhang, X.Y. Cai, C. Yang, L.N. Zhou, M. Cai, X.F. Lu, L.Y. Zheng, B. Jiang // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2010. – Vol. 39 (8). – P. 830–834.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

350063, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4 тел. (861)268-36-84 факс (861)268-32-84 e-mail: corpus@ksma.ru  
ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК 040349001

№ \_\_\_\_\_ от "20" ноября 2020 г. на № \_\_\_\_\_ от "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2020 г.



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской  
работе ФГБОУ ВО КубГМУ  
Минздрава России, д.м.н., профессор  
А.Н. Редько

АКТ

об использовании предложения

1. Наименование предложения: способ лабораторного мониторинга эффективности терапии и состояния больных с хирургическими заболеваниями челюстно-лицевой области.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Клинико-лабораторная оценка эффективности использования антиоксидантов в комплексной терапии больных флегмонами челюстно-лицевой области".
3. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Швец Оксана Вячеславовна.
4. Научный руководитель: заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, доктор медицинских наук, профессор Т.В. Гайворонская.
5. Научный консультант: профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, доктор биологических наук, доцент Е.Е. Есауленко.
6. Место внедрения: отдел клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии центральной научно-исследовательской лаборатории.
7. Дата использования предложения: с ноября 2020 года.
8. Эффективность внедрения:  
Использование предложенного соотношения позволяет упростить и сделать более объективным анализ состояния системы антиоксидантной защиты крови и ротовой жидкости у больных с хирургическими заболеваниями челюстно-лицевой области.

Заведующая Центральной  
научно-исследовательской лабораторией  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, к.м.н., доцент

К.И. Мелконян

Автор предложения

О.В. Швец

УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач  
 Клиника ФГБОУ ВО КубГМУ  
 Минздрава России



В.А. Крутова  
 20 20 г.

### АКТ

об использовании предложения в лечебно-диагностическом процессе

1. Наименование предложения: способ повышения эффективности лечения флегмон челюстно-лицевой области путем дополнительного использования цитофлавина.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Клинико-лабораторная оценка эффективности использования антиоксидантов в комплексной терапии больных флегмонами челюстно-лицевой области".
3. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Швец Оксана Вячеславовна.
4. Научный руководитель: заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, доктор медицинских наук, профессор Т.В. Гайворонская.
5. Научный консультант: профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, доктор биологических наук, доцент Е.Е. Есауленко.
6. Дата использования предложения: с ноября 2020 года
7. Эффективность внедрения:  
Усовершенствованный способ комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области позволил сократить сроки экссудации, очищения и появления грануляций в операционной ране и уменьшить продолжительность стационарного лечения больных на  $4,4 \pm 0,6$  суток.

Зав. кабинетом хирургической стоматологии

В.Н. Ловлин

Автор предложения

О.В. Швец

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по УиВР

ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России, д.м.н., профессор



Т.В. Гайворонская

« 12 » января 20 21 г.

## АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

1. Наименование предложения: лабораторный практикум для студентов стоматологического факультета по курсу биохимии ротовой и десневой жидкости.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Клинико-лабораторная оценка эффективности использования антиоксидантов в комплексной терапии больных флегмонами челюстно-лицевой области".
3. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Швец Оксана Вячеславовна.
4. Научный руководитель: заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, доктор медицинских наук, профессор Т.В. Гайворонская.
5. Научный консультант: профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, доктор биологических наук, доцент Е.Е. Есауленко.
6. Дата использования предложения: с декабря 2019 года.
7. Эффективность внедрения: материалы диссертационного исследования используются для чтения лекций и проведения практических занятий со студентами 2-го курса стоамтологического факультета в рамках модуля «Биохимия ротовой и десневой жидкости» дисциплины «Биологическая химия».

Заведующий кафедрой  
фундаментальной и клинической биохимии  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России  
д.м.н., профессор

И.М. Быков

Автор предложения

О.В. Швец

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по УиВР  
ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России, д.м.н., профессор



Т.В. Гайворонская

« 18 » 12 20 20 г.

## АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

1. Наименование предложения: методические рекомендации по проведению практических занятий со студентами стоматологического факультета по курсу челюстно-лицевой хирургии.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Клинико-лабораторная оценка эффективности использования антиоксидантов в комплексной терапии больных флегмонами челюстно-лицевой области".
3. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Швец Оксана Вячеславовна.
4. Научный руководитель: заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, доктор медицинских наук, профессор Т.В. Гайворонская.
5. Научный консультант: профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, доктор биологических наук, доцент Е.Е. Есауленко.
6. Дата использования предложения: с ноября 2019 года.
7. Эффективность внедрения: материалы диссертационного исследования используются для обсуждения современных аспектов проведения медикаментозной терапии в хирургической стоматологии.

Заведующая кафедрой  
хирургической стоматологии и  
челюстно-лицевой хирургии  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России  
д.м.н., профессор

Т.В. Гайворонская

Автор предложения

О.В. Швец