

DOI 10.31718/2077-1096.23.4.203

УДК 616.716.4-018.4-089.168.1

Хатту В.В., Бойко І.В., Гаврильєв В.М., Буханченко О.П., Локес К.П.

## ІНТЕНСИВНІСТЬ КАТАБОЛІЗМУ КОЛАГЕНУ ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ДЕФЕКТУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ

Полтавський державний медичний університет

Операція видалення зуба є найпоширенішим оперативним втручанням у світі. На процеси ремоделювання та мінералізації новоутвореної кісткової тканини впливає значна низка факторів. Запропоновані різні методи, які сприяють мінімізації післяопераційних наслідків. Кріоекстракт плаценти має виражені антиоксидантні властивості та протизапальну дію. Кверцетин є препаратом з антиоксидантними та мембраностабілізуючі властивостями, що може оптимізувати процеси репаративної остеорегенерації. Мета дослідження. Оптимізувати профілактику запальних ускладнень та стимуляцію остеогенезу нижньої щелепи після видалення зуба шляхом місцевого введення кріоконсервованої плаценти як монотерапії, так і у комбінації з кверцетином. Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 90 пацієнтів, яким було проведено видалення зуба, які були розподілені на три групи по 30 осіб: 1 група – місцеве застосування кріоконсервованої плаценти у лунці видаленого зуба; 2 група – комбінація кріоконсервованої плаценти із внутрішньовенним введенням кверцетину; 3 група – контрольна. Для характеристики інтенсивності катаболізму колагену досліджували вміст гідроксипроліну в сечі. Результати дослідження. На 10-ту добу після видалення зуба вміст гідроксипроліну у сечі зазнавав суттєвого збільшення у всіх трьох групах на 40,6 %, 35,5 % та 57,8 % відповідно. Відносно контролю екскреція гідроксипроліну була нижчою на 10,2 % у першій групі та на 11,7 % - у другій. Через 20 діб відмічали зниження вмісту гідроксипроліну на 7,1 % у першій групі та на 11,2 % у другій групі. На 30-ту добу відмічали зниження екскреції гідроксипроліну у всіх групах на 12,5 %, 9,7 % та 16,5 %, а на 90-ту – на 13,9 %, 13,3 % та 16,8 % відповідно. Висновки. Екскреція гідроксипроліну була найвищою на 10-ту добу спостереження у всіх досліджуваних групах, що обумовлює високий рівень розпаду колагену при найменших коливаннях у групі, де стандартний протокол лікування доповнювався комбінованим використанням кріоконсервованої плаценти із кверцетином, що вказує на позитивний вплив на процеси заміщення малого кісткового дефекту нижньої щелепи.

Ключові слова: операція видалення зуба, кістковий дефект щелеп, кісткова тканина, репаративний остеогенез, біохімічні маркери.

Зв'язок із науковими тематиками та планами. Дослідження є фрагментом НДР кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії «Діагностика, хірургічне та медикаментозне лікування хворих із запальними захворюваннями щелепно-лицевої локалізації», номер державної реєстрації 0119U102862.

### Вступ

Операція видалення зуба є найпоширенішим оперативним втручанням у світі. Її проведення призводить до формування дефекту кісткової тканини, який активує процеси ремоделювання кісткової тканини щелепи, що, в свою чергу, призводить до скорочення її об'єму в різних напрямках, переважно протягом перших 3 місяців [1].

Утворення стійкого кров'яного згустку є першим етапом репаративної регенерації альвеоли, який розпочинається одразу після проведення видалення зуба (типового чи атипового). Всередині такого згустку створюється природна опорна структура, представлена переважно фібрином. Наступний етапом цього процесу є утворення остеїду і в подальшому його завапнення. Після цього розпочинається процес епітелізації лунки видаленого зуба, що сприяє остеорегенерації у даній ділянці щелепи [2]. Цей процес займає, за даними різних авторів, близько 120 діб; а через 180 діб можна спостерігати повну стабілізацію окістя [3, 4].

Але слід відмітити, що на процеси ремоделювання та мінералізації новоутвореної кісткової тканини впливає значна низка екзо- та ендогенних факторів, які призводять до суттєвих змін, які відображаються у якості та термінах загоєння

кісткової рани, які в різних пацієнтів можуть сильно відрізняються і часто бувають непередбачуваними у кожному конкретному випадку [5,6,7].

Адекватна кількість і якість кісткової тканини є необхідною умовою для успіху дентальної імплантації. Навіть за умов інших видів незнімного та знімного протезування, якість остеорепаративних процесів після проведення операції видалення зуба є важливим компонентом для отримання оптимального функціонального та естетичного ефекту, якого прагне абсолютна більшість пацієнтів, що на сучасному етапі розвитку стоматологічної науки є вкрай актуальним [8,9,10].

Величезна когорта вчених, як вітчизняних так і зарубіжних, пропонують різні методи, як локального, так і загального характеру, направлені на оптимізацію процесів репаративної остеорегенерації після проведення операції видалення зуба. Запропоновані різні методи, які сприяють мінімізації післяопераційних наслідків, такі як використання збагаченого тромбоцитами фібрину, використання лазеро- та кріотерапія під час проведення екстракції, проведення ін'єкцій різноманітних медикаментозних засобів та формування різноманітної форми слизово-окісних клаптів при проведенні атипового видалення зуба [11,-12]. Запропоновано використання внутрішньоальве-

олярних апікацій 0,2% хлоргексидину або 1% гіалуронової кислоти у вигляді біоадгезійних після видалення зубів, що призводить до зниження частоти післяопераційних ускладнень [13]. Широко розповсюдженим є використання L-PRF, в тому числі і в поєднанні з гіалуроновою кислотою [14].

Доведеним є той факт, що виражені антиоксидантні властивості та протизапальну дію має кріоекстракт плаценти, що в результаті стимуляції фізіологічної антиоксидантної системи, сприяє мінімізації прозапальної модуляції реакцій системи крові активними формами кисню та продуктів перекисного окислення ліпідів [15]. Описані біологічні ефекти плаценти людини включають модуляцію імунної відповіді організму, захист і регенерацію гепатоцитів, регуляцію гормонального балансу, вплив на активність моноаміноксидази мозку, антикоагуляцію, покращення загоєння ран і пігментацію шкіри тощо. Доведеним є той факт, що даний препарат має потенційний вплив на процеси імунного захисту, екстракт плаценти здатний знижувати надмірне утворення антитіл [16]. Також був встановлений позитивний вплив даного препарату на перебіг одонтогенних флегмон та на формування післяопераційних рубців щелепно-лицевої локалізації [17, 18].

Одним із препаратів, який має антиоксидантні та мембраностабілізуючі властивості є кверцетин, який, в тому числі, має протизапальний ефект завдяки блокаді ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженню синтезу лейкотрієнів, серотоніну та інших медіаторів запалення, що може бути використаним для оптимізації процесів репаративної остеогенерації після операції видалення зуба [19].

#### Мета дослідження

Оптимізувати профілактику запальних ускладнень та стимуляцію остеогенезу кісткової тканини нижньої щелепи після видалення зуба шляхом місцевого введення кріоконсервованої плаценти як монотерапії так і у комбінації з кверцетином.

#### Матеріали та методи дослідження

Для оцінки результатів оптимізації репаративного остеогенезу нижньої щелепи було обстежено 90 пацієнтів, яким було проведено операцію видалення зуба на базі лікувально-хірургічного відділення КП «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна клінічна поліклініка» ПОР та щелепно-лицевого відділення КУ «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського» ПОР. Всі пацієнти були розподілені на 3 клінічні групи:

1 група – було проведено місцеве застосування кріоконсервованої плаценти після проведення видалення зуба (30 пацієнтів);

2 група – місцеве застосування кріоконсерво-

ваної плаценти після проведення видалення зуба у комбінації із парентеральним введенням кверцетину (30 пацієнтів);

3 група (контрольне) – проведення операції видалення зуба, із загоєнням лунки під кров'яним згустком (30 пацієнтів).

Для характеристики інтенсивності катаболізму колагену досліджували вміст гідроксипроліну в сечі, оскільки він є основним маркером розпаду колагену. Вміст гідроксипроліну визначали за реакцією окислювальної поліконденсації з парадиметилбензальдегідом в присутності окислювача хлораміну [20].

Для статистичної обробки результатів дослідження використовували параметричний t-критерій Стюдента. Для статистичної та графічної обробки результатів використовували програмне забезпечення Statistica for Windows версії 8.0 (StatSoft Inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

#### Результати дослідження

Рівень екскреції гідроксипроліну у пацієнтів із післяопераційними дефектами кісткової тканини нижньої щелепи на першу добу спостереження не зазнавав достовірних відмінностей при порівнянні між групами (таблиця).

Проте на 10-ту добу після проведення оперативного втручання даний показник зазнавав суттєвого збільшення у всіх трьох досліджуваних групах на 40,6 %, 35,5 % та 57,8 % відповідно. При порівнянні із результатами контролю екскреція гідроксипроліну була статистично значимо нижчою на 10,2 % у першій клінічній групі та на 11,7 % - у другій. Такі дані свідчать про процеси розпаду колагену на даному етапі спостереження.

Через 20 днів після хірургічного лікування відмічали поступове, проте статистично значуще зниження вмісту досліджуваного показника на 7,1 % у першій клінічній групі та на 11,2 % у другій групі. При відсутності достовірних змін даного показника у групі контролю. Також слід відмітити, що екскреція гідроксипроліну за умов комбінованого використання кріоконсервованої плаценти із кверцетином достовірно знижувалася на 15,2 % відносно контрольних даних.

На 30-ту добу репаративного остеогенезу відмічали зниження добової екскреції гідроксипроліну у всіх досліджуваних групах на 12,5 %, 9,7 % та 16,5 % відповідно. Що обумовлено зменшенням процесів розпаду колагену на даному етапі спостереження.

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

Таблиця  
Вміст гідроксипроліну у добовій сечі пацієнтів з післяопераційними дефектами щелеп на тлі запальних процесів (M±m, мг/добу)

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

Примітки: \* –  $p \leq$  відносно попереднього терміну;  
\*\* –  $p \leq$  відносно контролю (3-тя група).

На 180-ту добу після проведення хірургічного лікування коливання рівнів екскреції гідроксипроліну не носили статистично значущого характеру у всіх групах спостереження.

### Обговорення одержаних результатів

На основі отриманих даних можна відмітити відсутність достовірних змін рівня гідроксипроліну у сечі на першу добу спостереження, що може бути обумовленим тим, що на даному етапі ще не було проведено лікування даних пацієнтів. Найвищий рівень гідроксипроліну, який ми спостерігали на 10-ту добу після проведення видалення зуба, що характеризувало максимальний рівень розпаду колагену за увесь термін спостереження, що відповідало термінам загоєння лунки видаленого зуба, які описані у численній літературі [1, 6, 7]. При цьому, найвищий показник відмічали у групі контролю, де загоєння лунки видаленого зуба відбувалося під кров'яним згустком. Статистично значуще зниження даного маркеру відносно групи контролю у першій та другій клінічних групах свідчить про позитивний вплив запропонованих методів профілактики ускладнень екстракції зуба на даний термін спостереження.

На інші терміни спостереження відмічали поступове зниження вмісту досліджуваного показника, для першої та другої клінічних груп на 20-ту, 30-ту та 90-ту добу після проведення оперативного втручання. А для групи контролю вміст гідроксипроліну почав статистично значуще зниження тільки з 30-ї доби спостереження. Для усіх груп на 180-ту добу спостереження не відмічали достовірних змін порівняно із попереднім терміном спостереження.

Слід зазначити, що порівняно із групою контролю на 20-ту добу спостереження відмічали зниження досліджуваного маркеру лише у другій клінічній групі, у якій пацієнтам застосовували комбінацію місцевого введення кріоконсервованої плаценти із парентеральним введенням кверцетину, що підтверджує думку про позитивний вплив на процеси репаративної остеорегенерації запропонованої комбінації препаратів, що відповідає результатам лікування пацієнтів, в тому числі, із іншою нозологією [17, 18].

### Висновки

Тож, можна відмітити, що екскреція гідроксипроліну була найвищою на 10-ту добу спостере-

ження у всіх досліджуваних групах, що обумовлює високий рівень розпаду колагену на даному етапі спостереження. Даний показник продовжував зазнавати високих значень і на 20-ту добу, а на 90-ту добу після проведення оперативного лікування – вже був наближеним до вихідних даних у всіх групах спостереження. При цьому найменші коливання даного показника відмічали у групі, де стандартний протокол лікування доповнювався комбінованим використанням кріоконсервованої плаценти із кверцетином, що вказує на позитивний вплив даного протоколу лікування на процеси заміщення малого кісткового дефекту нижньої щелепи.

### Особистий внесок авторів

Хатту В.В. - надання матеріалів для дослідження, збір та узагальнення даних, аналіз та інтерпретація результатів, написання рукопису; Бойко І.В. – концепція та дизайн написання рукопису; Гаврильєв В.М. – аналіз та інтерпретація результату; Буханченко О.П. – написання рукопису, адміністративна підтримка; Локес К.П. – редагування рукопису, остаточне затвердження рукопису.

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### References

- Hao T, Pang J, Liu Q, Xin P. A systematic review and network meta-analysis of virtual reality, audiovisuals and music interventions for reducing dental anxiety related to tooth extraction. BMC Oral Health. 2023 Sep 22;23(1):684.
- Schnutenhaus S, Martin T, Dreyhaupt J, et al. Dimensional changes of the soft tissue after alveolar ridge preservation with a collagen material. A Clinical Randomized Trial. Open Dent J. 2018; 12: 389–99.
- Masaki C, Nakamoto T, Mukaibo T, et al. Strategies for alveolar ridge reconstruction and preservation for implant therapy. J Prosthodont Res. 2015;59(4):220–8.
- Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological bone remodeling: systemic regulation and growth factor involvement. Physiology (Bethesda). 2016;31(3):233–45.
- Giannobile WV, Berglundh T, Al-Nawas B, et al. Biological factors involved in alveolar bone regeneration: Consensus report of Working Group 1 of the 15 th European Workshop on Periodontology on Bone Regeneration. J Clin Periodontol. 2019;46(21):6–11.
- Hato H, Sakata KI, Watanabe H, et al. Potential relationship between the dosage of prednisolone and delayed healing at tooth extraction: A retrospective study. J Dent Sci. 2023 Oct;18(4):1765–1770.
- Mozzati M, Tumedei M, Gallesio G, et al. Healing of alveolar sockets treated with concentrated growth factors: a split-mouth study. Materials (Basel). 2022 Jul 12;15(14):4859.
- Ichikawa H, Yoda N, Ogawa T, et al. Impact of implant location on load distribution of implant-assisted removable partial dentures: a

- review of in vitro model and finite-element analysis studies. *Int J Implant Dent.* 2023 Sep 19;9(1):31.
9. Wittneben JG, Molinero-Mourelle P, Hamilton A, et al. Clinical performance of immediately placed and immediately loaded single implants in the esthetic zone: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2023 Sep;34 Suppl 26:266-303.
  10. Voloshyna LI, Skikevych MH, Avetikov DS, et al. Pro neobkhdnist' spil'noho planuvannya ortopedychnoyi stomatolohichnoyi dopomohy v kompleksnomu likuvanni patsiyentiv iz defektamy shchelepno-lytsevoyi lokalizatsiyi [On the necessity of joint planning of orthopedic dental care in complex treatment with defects of maxillofacial localization]. *Ukrayins'kyi stomatolohichnyy al'manakh.* 2016;3(1):18–21. (Ukrainian).
  11. Gonçalves FC, Mascaro BA, Oliveira GJPL, et al. Effects of red and infrared laser on post extraction socket repair in rats subjected to alendronate therapy. *Braz Oral Res.* 2023 May 29;37:e048.
  12. Lahham C, Ta'a MA, Lahham E, et al. The effect of recurrent application of concentrated platelet-rich fibrin inside the extraction socket on the hard and soft tissues. a randomized controlled trial. *BMC Oral Health.* 2023 Sep 19;23(1):677.
  13. Muñoz-Cámara D, Pardo-Zamora G, Camacho-Alonso F. Postoperative effects of intra-alveolar application of 0.2% chlorhexidine or 1% hyaluronic acid bioadhesive gels after mandibular third molar extraction: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2021;25(2):617-25.
  14. Afat IM, Akdoğan ET, Gönül O. Effects of leukocyte- and platelet-rich fibrin alone and combined with hyaluronic acid on pain, edema, and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(5):926-32.
  15. Hladkykh FV. The effect of meloxicam and cryopreserved placenta extract on initial inflammatory response - an experimental study. *Ceska Slov Farm.* 2021;70(5):179-85.
  16. Kim SM, Diao WJ, An W, et al. Effect of porcine placental extract mixture on alcohol-induced hepatotoxicity in rats. *Curr Issues Mol Biol.* 2022;44(5):2029-37.
  17. Avetikov DS, Lychman VO, Lokes KP, et al. Treatment of odontogenic phlegmons in patients taking into account the biorhythm of life. *Wiad Lek.* 2021;74(6):1346-1348.
  18. Toropov OA, Lokes KP, Faustova MO, et al. The role of chronotype of patients and cryoextract of placenta in the activity of antioxidant enzymes in facial scar. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2023;11:8-14.
  19. Di Petrillo A, Orrù G, Fais A, Fantini MC. Quercetin and its derivatives as antiviral potentials: A comprehensive review. *Phytother Res.* 2022 Jan;36(1):266-278.
  20. Morozenko DV, Leontyeva FS. Metody doslidzhennya markeriv metabolizmu spoluchnoyi tkanyny u klinichniy ta eksperymentalny medytsyni [Methods of researching markers of connective tissue metabolism in clinical and experimental medicine]. *Molodyy vcheny.* 2016; 2 (29): 168–72. (Ukrainian).

### Summary

#### ASSESSMENT OF COLLAGEN CATABOLISM INTENSITY IN THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE DEFECTS IN MANDIBULAR BONE TISSUE

Hattou V.V., Boyko I.V., Gavriliev V.M., Bukhanchenko O.P., Lokes K.P.

Key words: tooth extraction operation, bone defect of jaws, bone tissue, reparative osteogenesis, biochemical markers.

Tooth extraction is the most common surgery in the world. A significant number of factors influence the processes of remodeling and mineralization of newly formed bone tissue. Various methods contributing to the minimization of postoperative consequences have been proposed. Placenta cryoextract has pronounced antioxidant properties and anti-inflammatory effect. Quercetin is a drug with antioxidant and membrane-stabilizing properties that is able to improve the processes of reparative osteoregeneration.

The aim of this study is to improve the prevention of inflammatory complications and stimulation of mandibular osteogenesis after tooth extraction by local administration of cryopreserved placenta as monotherapy and in combination with quercetin.

Materials and methods. We examined 90 patients who underwent tooth extraction and categorized them into three groups of 30 individuals each: group 1 received local application of cryopreserved placenta in the alveolus of the extracted tooth; group 2 underwent a combination of cryopreserved placenta and intravenous administration of quercetin; group 3 served as the control. To assess the intensity of collagen catabolism, we studied the hydroxyproline content in urine.

Results. On the 10th day after tooth extraction, the content of hydroxyproline in urine was significantly increased in all three groups by 40.6%, 35.5%, and 57.8%, respectively. Compared to the control, the excretion of hydroxyproline was lower by 10.2% in the group 1 and by 11.7% in the group 2. After 20 days, a decrease in the content of hydroxyproline by 7.1% in the group 1 and by 11.2% in the group 2 was observed. On the 30th day, a decrease in hydroxyproline excretion was noted in all groups by 12.5%, 9.7% and 16.5%, and on the 90th - by 13.9%, 13.3% and 16.8%, respectively.

The highest excretion of hydroxyproline was observed on the 10th day of observation in all studied groups, signifying a notable level of collagen breakdown. Notably, the group receiving the standard treatment protocol supplemented with the combined use of cryopreserved placenta and quercetin exhibited the smallest fluctuations. This suggests a positive impact on the processes involved in the replacement of small mandibular bone defects.