

## АНОТАЦІЯ

*Штибель Н.В.* Підвищення ефективності загоєння порожнинних кісткових дефектів нижньої щелепи шляхом застосування ударно-хвильової терапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 – Стоматологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

У дисертації викладено аналіз фахової літератури останніх років, що відображає досліджувану проблему та поглиблює знання про вплив екстракорпоральної ударно-хвильової терапії (ЕУХТ) на зубо-щелепну систему. На основі аналізу рентгенологічних та морфологічних змін в експерименті вивчено вплив ударно-хвильової терапії (УХТ) на загоєння післяопераційних порожнинних кісткових дефектів (ПКД) на нижній щелепі (НЩ), надано порівняльну характеристику різним протоколам застосування УХТ в залежності від кількості імпульсів, їхньої потужності, кратності сеансів та матеріалу, яким виповнено дефект. Також дано клінічну оцінку застосуванню радіальної ЕУХТ у лікувальному процесі післяопераційних ПКД НЩ.

Пошук літературних джерел здійснювався у електронних базах PubMed, Elsevier та Google Scholar за комбінацією ключових слів «bone defects», «bone healing» та «EStim», «LIPUS», «ESWT», «PEMF», «LLLT» та їх синонімів відповідно, серед систематичних оглядів, мета-аналізів та оригінальних досліджень, опублікованих у період з 2010 по 2019 роки. Було відібрано 96 публікацій, що відповідали критеріям включення та виключення. Результати опублікованих досліджень було систематизовано та викладено у вигляді літературного огляду.

У експерименті було задіяно 27 статевозрілих кроликів віком від 6 місяців та масою  $2,5 \pm 0,2$  кг. Піддослідних тварин було стратифіковано на 3 рівні групи: основна група А – загоєння ПКД шляхом аплікацій ЕУХТ зі сталою величиною максимального тиску на фронті хвилі ( $n=18$  дефектів); основна група В – загоєння ПКД шляхом аплікацій ЕУХТ зі зростаючою величиною

максимального тиску на фронті хвилі (n=18 дефектів); контрольна група С - загоєння ПКД лише під кров'яним згустком без застосування фізичної стимуляції (n=18 дефектів). Дослідження проводилось із дотриманням принципів біоетики у відповідності з положеннями Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986р.), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», що підтверджено Протоколом №5 засідання комісії з питань етики при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького від 23.02.2017р.).

Під комбінованим знечуленням внутрішньоротовим доступом білатерально на НЩ моделювали ПКД (загалом 54) діаметром 4мм та глибиною 3мм в межах лінгвальної та вестибулярної кортикальних пластинок. Тварини двох дослідних груп тричі, з тижневим інтервалом між процедурами, отримували ЕУХТ по 500 імпульсів частотою 5 Гц та величиною максимального тиску на фронті хвилі 1,2 Бар або із збільшенням цього параметру (від 1,2 Бар до 1,6 Бар) на ділянку змодельованих дефектів з використанням апарату Storz Medical Master Plus MP100 (Німеччина). Дефекти у контролі гоїлись під кров'яним згустком.

Було проведено прижиттєву конусно-променеву комп'ютерну томографію (КПКТ) голови усім тваринам на 2-гу, 15-ту, 45-ту, 90-ту добу після формування ПКД за допомогою апарату PointNix Combi500 (Південна Корея) із введенням кістково еквівалентного фантома в поле сканування. Було застосовано уніфіковані налаштування: об'єм сканування 9x12 см, величина вокселя 0,18 мм. Також, в усіх серіях сканувань, використовувались однакові показники роботи рентгенівської трубки, а саме 7 мА та 62 кВ, що було необхідним для нівелювання можливих оптичних похибок для визначення щільності кісткової тканини (ЩКТ). Рендеринг отриманих сканів здійснювався на платформі програми PointNix RealScan 2.0. Вимірювання ЩКТ в ділянці ПКД проводилось за оцінкою одиниць градацій сірого та оптичної щільності із калібруванням значень відповідно до відхилень рентгенологічної щільності фантома за

виведеними дисертантом формулами. Визначали абсолютні значення та приріст щільності. Для кращої наочності порівнювались відсоткові значення приросту відносно нормальної рентгенологічної щільності інтактної кісткової тканини на відповідному рівні.

Тварин виводили з експерименту на 15, 45 та 90 добу, після чого здійснювали білатеральний забір фрагментів кістки НЩ розміром 0,5x1x1,5см, які фіксували у 10% нейтральному розчині формаліну. Після декальцинації, обезводнення, парафінізації та мікротомування, отримані зрізи фіксували на предметних скельцях, депарафінізували та забарвлювали гематоксиліном Бемера з еозином та трихромно за Масоном.

Мікрофотографування гістопрепаратів проводили при збільшенні 40x, 100x, 200x та 400x за допомогою світлового мікроскопа моделі MEIJI TECHNO MT4300L (Японія) із фотонасадкою Canon EOS 550D (Японія) та програмним забезпеченням Darktable версії 2.0.3. Гістоморфометричний аналіз проводився на платформі програми ImageJ. Визначали співвідношення площ міжклітинного матриксу і/або пухкої сполучної тканини, кровоносних судин, остеоїду та кісткових балок.

Проведено ретроспективний аналіз 1275 історій хвороб пацієнтів, що знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні щелепно-лищевої хірургії КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» (ЩЛХ ЛОКЛ) за період 2012-2016 р.р. До уваги брались планові операційні втручання, які передбачали утворення післяопераційних ПКД або наявність таких дефектів на момент звернення. Дефекти гілки та кута НЩ, а також дефекти, що мали сполучення із порожнинами носа, верхньощелепного синусу та НЩ каналу були виключені з дослідження для забезпечення однорідності вибірки.

Враховувались локалізація дефекту (на верхній чи нижній щелепі, в ділянці фронтальної чи дистальної групи зубів), розміри дефекту (згідно Колонської класифікації дефектів щелепних кісток, 2013), частота застосування конкретних матеріалів (окремо для дефектів різних розмірів), склад матеріалів, що використовувались, особливості показань до їхнього застосування.

Для визначення клінічної ефективності застосування ЕУХТ в ділянці післяопераційних ПКД було обстежено та ліковано 24 пацієнтів основної групи (14 жінок та 10 чоловіків) віком від 21 до 46 років (медіана 27,5 (25,25; 34,25)), які перебували на лікуванні у відділенні ЩЛХ ЛОКЛ з приводу ретенції та дистопії третіх нижніх молярів та їх ускладнень. Контрольну групу склали 12 пацієнтів (6 жінок та 6 чоловіків) віком від 23 до 35 років (середнє значення віку  $27,2 \pm 2,9$  років) з такими ж нозологіями.

Операційні втручання проводились за модифікованою методикою S. Asanami та Y. Kasazaki, перед ушиванням усі дефекти виповнювались колагеновою губкою, імпрегрованою гідроксиапатитом кальцію та бета-трикальцій фосфатом. У післяопераційному періоді пацієнти основної групи отримували курс ЕУХТ по 500 імпульсів частотою 5 Гц та наростаючою величиною максимального тиску на фронті хвилі від 1,2 Бар на ділянку змодельованих дефектів з використанням апарату Storz Medical Master Plus MP100 (Німеччина). Курс включав у себе 3 вищеописані процедури з інтервалом 1 тиждень.

КПКТ НЩ проводилась після 4-ої післяопераційної доби, на 30-ту та 90-ту добу після видалення третіх молярів за допомогою апарату Vatech Green 16 (Vatech, Південна Корея) із введенням кістково еквівалентного фантома в поле сканування. На основі КПКТ проводилась кількісна (визначення товщини та відносної площі) та якісна (визначення оптичної ЩКТ та характер гістограм ЩКТ) оцінка регенерату в ділянках з компактизованою та губчастою основою. Також визначали рівень втрати маргінальної кісткової тканини.

Отримані результати дослідження були опрацьовані способом описової статистики за допомогою програми StatSoft Statistica 10 із застосуванням параметричного критерію Мана-Уїтні та коефіцієнта кореляції Пірсона ( $\chi^2$ ) при довірчому інтервалі репрезентативності  $p < 0,05$ . Середні значення приросту було подано у відсотках із вказанням стандартного відхилення (SD).

З'ясовано, що для широкого клінічного застосування таких методів фізичного впливу на процеси остеорепації, як електростимуляція, LIPUS-терапія, низькоінтенсивна лазеротерапія та магнітотерапія необхідна більша

кількість контрольованих досліджень, оскільки описані в літературі результати клінічних спостережень є суперечливими. Також суттєвим недоліком вище згаданих методів є велика кількість сеансів, необхідна для досягнення ефекту. Єдиним поширеним методом фізичного впливу, про ефективність застосування якого свідчить значна кількість різногалузевих досліджень, є ЕУХТ.

Згідно результатів оцінки КПКТ встановлено, що оптична ЩКТ в ділянці ПКД змінювалась залежно від ділянки вимірювання та обраного методу лікування. На 15-ту добу спостереження приріст ЩКТ в групах А та В значуще не відрізнявся між ділянками дослідження, проте був вищим у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ). На 45-ту добу приріст ЩКТ був найбільш виражений у групі В у ділянці дна кісткового дефекту (КД) та становив  $+77,3 \pm 17,2\%$  ( $p < 0,05$ ). На противагу, в групі контролю на 45-ту добу спостереження значущого зростання ЩКТ не відбулось ( $p > 0,05$ ). На 90-ту добу спостереження у групах А та В достовірно визначення локалізації КД не було можливим у зв'язку з відсутністю будь-яких КТ-ознак порушення цілісності НЩ у 75% випадків спостережень. Рівномірність значень оптичної ЩКТ на усій протяжності досліджуваної ділянки як інтактної кістки, так і місця попередньо існуючого КД, свідчить про «рентгенологічне» загоєння. Натомість, у групі контролю показники щільності тканин залишались незмінними ( $p < 0,05$ ).

В дисертації описано гістологічні зміни кісткового регенерату при застосуванні ЕУХТ як зі сталою величиною максимального тиску на фронті хвилі, так і зі зростаючою. Виявлено, що загоєння у групах А і В перетікало без формування хондроїдної тканини, з незначно вираженим запаленням та заміщенням дефектів зрілою кістковою тканиною на останньому терміні спостереження з тою різницею, що у зразках групи В спостерігалось формування кортикальної пластинки у субперіостальній третині, коли дефекти в групі А були заміщені лише трабекулярною кістковою тканиною. Водночас, на 15-ту, 45-ту та 90-ту добу КД у групі контролю здебільшого були виповнені незмінною пухкою сполучною тканиною із розсіяною круглоклітинною лімфоцитарно-макрофагальною інфільтрацією. Незважаючи на появу поодиноких дрібних

маломінералізованих кісткових балок, змодельовані післяопераційні ПКД в групі контролю не підлягали спонтанній репарації.

Вперше описано гістоморфометричні зміни при загоєнні КД в залежності від ділянки дефекту при виборі відмінних протоколів лікування. В основних групах А та В у всіх ділянках післяопераційного ПКД спостерігалось поступове збільшення площі кісткової тканини із зменшенням площі остеоїду. У середній та базальній третинах площа кісткової тканини у період від 45 до 90 доби спостереження зросла незначно, тоді як послідовне зменшення площі остеоїду було статистично значущим ( $p < 0,05$ ). Значущої різниці між ділянками дослідження та часом спостереження для відносної площі судин встановлено не було ( $p > 0,05$ ). Співвідношення структурних елементів КД в контрольній групі значуще не відрізнялося впродовж усього періоду спостереження з переважанням пухкої сполучної тканини. Тканини в ділянці ПКД у тварин, що отримували аплікації ЕУХТ в післяопераційному періоді, на різних порівнюваних етапах були більш зрілими та гістологічно спорідненими до інтактних тканин у порівнянні із контролем ( $p < 0,05$ ).

Ретроспективно встановлено, що у пацієнтів відділення ЩЛХ ЛОКЛ у період з 2012 по 2016 роки у 2,5 рази частіше спостерігались випадки ураження верхньої щелепи (71,8%), ніж нижньої (28,2%). Статистично значущої різниці між локалізацією дефектів у ділянках фронтальної та дистальної груп зубів виявлено не було (55,8 випадків на 100 звернень та 57,9 випадків на 100 звернень відповідно,  $p < 0,05$ ). Найчастіше зустрічались дефекти великого ( $> 8$  мм) та середнього (4-8 мм) розміру із часткою 47,1% та 41,1% відповідно. В той час, як частка дефектів малого розміру ( $< 4$  мм) становила 11,8%.

Виявлено, що незалежно від розмірів КД, серед тактик заміщення післяопераційних ПКД переважало загоєння під кров'яним згустком. Частота аугментації при дефектах малих розмірів становила 22%, середніх – 37,7%, великих - 46,8%. Аналізуючи протоколи операційних втручань, встановлено, що застосовувались наступні типи матеріалів: 1) препарати синтетичних фосфатів кальцію, імпрегнованих на колагені тваринного походження; 2) ксеногенні кістково-пластичні матеріали; 3) синтетичні кістково-пластичними матеріали; 4)

препарати збагаченого тромбоцитами фібрину, отриманим за технологіями PRF, A-PRF та їхні комбінацією з аутологічною кістковою стружкою, а також кістково-пластичними матеріалами із вираженими остеокондуктивними властивостями; 5) автоклітинний тромбоцитарний концентрат PRGF (плазма збагачена факторами росту), отриманим за технологією PRGF-Endoret та його поєднанням із аутологічною кісткою та ксеногенними кістково-пластичними матеріалами. Описаних випадків використання фізіотерапевтичних методів стимуляції остеогенезу виявлено не було.

Клінічно встановлено, що достовірно значний ( $p < 0,05$ ) приріст товщини кісткового регенерату спостерігався в усіх ділянках вимірювання в основній групі пацієнтів із післяопераційними ПКД. Водночас, виявлено статистично значущу різницю між цими ділянками всередині груп: при порівнянні вираженості репаративного остеогенезу, закономірним є встановлене автором його переважання в ділянках КД із губчастою основою, що первинно зумовлено кращою трофікою регенерату та більшою кількістю вистилаючих остеобластів на поверхнях кісткових балок. Через 3 місяці після втручання КД контрольної групи було виповнено лише на 60,16%, натомість, в основній групі спостерігалось заміщення до 98,15% дефекту ( $p < 0,05$ ).

Вертикальна редукція становила до  $1,6 \pm 1,0$  мм в усіх досліджуваних випадках незалежно від групи ( $p > 0,05$ ), при цьому ознаки горизонтальної втрати маргінальної кістки були відсутні. Таким чином встановлено відсутність зв'язку між застосуванням ударних хвиль та змінами висоти альвеолярного гребеня.

Встановлено, що в основній групі приріст оптичної ЩКТ був достовірно більшим, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів основної групи спостерігалась структурна спорідненість регенерату до інтактної кісткової тканини: в ділянках з губчастою основою у 91,7% переважав гетерогенний регенерат ( $p < 0,05$ ), а в ділянках з компактизованою основою структура регенерату у 75% була більш гомогенною ( $p < 0,05$ ). При цьому в контрольній групі спостерігався гомогенний регенерат із градієнтом щільності, що зменшувалась до середини дефекту.

Таким чином, згідно отриманих результатів досліджень, дисертантом було встановлено, що додаткове застосування ЕУХТ в експерименті сприяє реституції

КД та значно стимулює процеси загоєння післяопераційних ПКД у пацієнтів у порівнянні із усталеними методами лікування.

**Ключові слова:** нижня щелепа, ударно-хвильова терапія, післяопераційні дефекти, кісткові дефекти, кісткове загоєння, щелепно-лицева ділянка, конусно-променева комп'ютерна томографія, морфометрія.



## ANNOTATION

*Shtybel N.V.* Improving the healing efficiency of cavitory bone defects on mandible using shock wave therapy. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a doctor of Philosophy degree in specialty 221 – Dentistry. Danylo Halytsky Lviv National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The dissertation presents an analysis of the professional scientific literature of recent years, which reflects the research problem and deepens the knowledge about the impact of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) on the maxillofacial system. Based on the analysis of radiological and morphological changes in the experiment, it was studied the effect of shock wave therapy (ESWT) on the healing of postoperative cavitory bone defects in the mandible and given a comparative description of different protocols for the application of SWT depending on the number of pulses, their power, the frequency of sessions and the material with which the defect is filled. Furthermore, it was given clinical assessment of the use of radial ESWT in the treatment process of postoperative cavitory bone defects (CBD) of the mandible.

Review research was performed in the PubMed, Elsevier, and Google Scholar databases using a combination of key words ‘bone defects’ ‘bone healing’ and ‘EStim’, ‘LIPUS’, ‘ESWT’, ‘PEMF’, ‘LLLT’ and their synonyms respectively among systematic reviews, meta-analyzes and original studies published between 2010 and 2019. Due to the inclusion and exclusion criteria 96 publications were selected. The results of the published studies have been systematized and presented in the form of proposed literature review.

The experiment involved 27 adult rabbits aged 6 months and weighing  $2.5 \pm 0.2$  kg. Animals were stratified as follows: group A - CBD healing under ESWT applications with constant maximum wavefront pressure (n=18 defects); group B – healing of CBD under ESWT applications with increasing maximum pressure (n=18 defects); group C – control: CBD healing under a blood clot only (n=18 defects). The study was conducted in accordance with the principles of bioethics die to the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for

Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council, Law of Ukraine №3447-IV “Protection of animals from cruel treatment”, which is confirmed by the Protocol №5 meeting of the ethics commission at the Danylo Halytsky Lviv National Medical University from 23.02.2017).

Under combined anesthesia CBD with a diameter of 4 mm and a depth of 3 mm were modeled bilaterally in the mandible within the lingual and vestibular cortical plates by intraoral approach. Three times, with a 3-day interval between procedures, animals of the two experimental groups received ESWT 500 pulses with a frequency of 5 Hz and a maximum pressure at the wavefront of 1.2 Bar or with an increase in this parameter (from 1.2 Bar to 1.6 Bar) per site simulated defects using the device Storz Medical Master Plus MP100 (Germany). CBD in the control group was healing under the blood clot.

In vivo cone-beam computed tomography (CBCT) of the head was performed on all animals on the 2nd, 15th, 45th, 90th days using the PointNix Combi500 device (South Korea) with the introduction of a bone-equivalent phantom in the scanning field. Unified settings were applied: scan volume 9x12 cm, voxel size 0.18 mm. Also, in all series of scans, the same X-ray tube performance was used, namely 7 mA and 62 kV, which was necessary to eliminate possible optical errors to determine bone density (BD). The resulting scans were rendered on the PointNix RealScan 2.0 platform. Measurement of BD in the area of CBD was performed by estimating the units of grayscale and optical density with calibration of values in accordance with the deviations of the radiological density of the phantom according to the formulas derived by the dissertation. Absolute values and density gain were determined. For better clarity, the percentage values of the radiological density increase relative to the normal radiological density of intact bone tissue at the appropriate level were compared.

Animals were sacrificed on 15th, 45th and 90th day by 10-fold overdose of 2% Sol. Nalbufini, followed by bilateral extraction of fragments of the mandibular bone 0.5x1x1.5 cm in size for histological examination. After decalcification, dehydration, paraffinization and microtoming, the resulting sections were fixed on slides, dewaxed and stained with Bemer's hematoxylin with eosin and trichrome by Mason's trichrome.

Microphotography of histopreparations was performed at a magnification of 40x, 100x, 200x and 400x using a light microscope model MEIJI TECHNO MT4300L (Japan) with Canon EOS 550D (Japan) and Darktable software version 2.0.3. Histomorphometry was performed using ImageJ application. The ratio of the areas of separate tissues as soft connective tissue, blood vessels, osteoid and cancellous bone were measured.

A retrospective analysis of 1275 clinical histories of patients who were hospitalized in the Maxillofacial Surgery department of Lviv Regional Clinical Hospital for the period 2012-2016. Planned surgical interventions were taken into account, which provided for the formation of postoperative CBD or the presence of such defects at the time of treatment. Defects of the mandibular branch and angle, as well as defects associated with the nasal cavities, maxillary sinus, and mandibular canal, were excluded from the study to ensure sample homogeneity.

In the account were taken the localization of the defect (on the upper or lower jaw, in the area of the frontal or distal group of teeth), the size of the defect (according to the Colon classification of defects of the jaw bones, 2013), the frequency of specific materials (separately for defects of different sizes), the composition of materials used, features of indications for their use.

To determine the clinical efficacy of ESWT in the area of CBD, 24 patients of main group (14 women and 10 men) aged 21 to 46 years (mean 27.5 (25.25; 34.25)) were examined and treated. They were treated in the Maxillofacial Surgery department of Lviv Regional Clinical Hospital for retention and dystopia of the third lower molars and their complications. The control group consisted of 12 people (6 women and 6 men) aged 23 to 35 years (mean age  $27.2 \pm 2.9$  years) with the same nosologies.

Surgical interventions were performed according to the modified method of S. Asanami and Y. Kasazaki; before suturing all defects were filled with collagen sponge impregnated with calcium hydroxyapatite and beta-tricalcium phosphate. In the postoperative period, patients of the main group received a course of ESWT of 500 pulses with a frequency of 5 Hz and an increasing value of the maximum pressure at the wavefront from 1.2 Bar per area of simulated defects using the device Storz Medical

Master Plus MP100 (Germany). The course included 3 procedures with an interval of 1 week.

CBCT of the mandible was performed after the 4th postoperative day, on the 30th and 90th day after removal of the third molars using the device Vatech Green 16 (Vatech, South Korea) with the introduction of a bone-equivalent phantom in the scan field. Quantitative (determination of thickness and relative area) and qualitative (determination of optical BD and peculiarities of density histograms) evaluation of regenerate in areas with compact and spongy base were performed on the basis of CBCT. The level of marginal bone loss was also determined.

The obtained results were processed by the method of description statistics using the program StatSoft Statistica 10 applying the parametric Mann-Whitney test and Pearson's correlation coefficient ( $\chi^2$ ) at a confidence interval of representativeness  $p < 0,05$ . Mean increments were given as a percentage with standard deviation (SD).

Contradictory clinical observations, insufficient controlled trials, and a lack of evidence have shown that clinical use of physical therapy methods such as electrical stimulation, LIPUS therapy, low-intensity laser therapy, and magnetic therapy is clinically questionable. Also, a significant disadvantage of the above methods is the large number of sessions required to achieve the effect. The only common method of physical exposure, the effectiveness of which is evidenced by a large number of multidisciplinary studies, is ESWT.

According to the results of CBCT assessment, it was found that the optical BD of bone tissue in the area of CBD varied depending on the measurement area and the chosen method of treatment. On the 15th day of observation, the increase in BD in groups A and B did not differ significantly between study areas, but was higher compared to the control ( $p < 0,05$ ). On the 45th day, the increase in BD was most pronounced in group B in the area of the bottom of CBD and was  $+ 77.3 \pm 17.2\%$  ( $p < 0,05$ ). In contrast, in group C on the 45th day, no significant increase in density was observed ( $p > 0,05$ ). On the 90th day of observation in groups A and B, a reliable determination of the location of defects was not possible due to the absence of any CBCT signs of mandibular integrity in 6 of 8 cases. The uniformity of optical BD values along the entire length of the studied area of both intact bone and the site of a

pre-existing CBD, indicates "radiological" healing. Instead, in group C, tissue density indicators remained almost unchanged ( $p < 0,05$ ).

The dissertation describes histological changes of bone regenerate with the use of ESWT both with a constant value of the maximum pressure at the wave front, and with increasing. It was found that healing in groups A and B proceeded without the formation of chondroid tissue, with mild inflammation and replacement of CBD by mature bone tissue at the last observation period, with the difference that in group B samples the formation of cortical plate in the subperiosteal third, when defects in group A were replaced only by trabecular bone tissue. At the same time, on the 15th, 45th and 90th day, bone defects in group C were mostly filled with unchanged loose connective tissue with scattered round-cell lymphocytic-macrophage infiltration. Despite the appearance of single small low-mineralized bone beams, the simulated postoperative CBD in the control group were not subject to spontaneous repair.

For the first time described histomorphometry changes in the healing of CBD depending on the area of the defect when choosing different treatment protocols. In the main groups A and B in all areas of the postoperative CBD there was a gradual increase of bone area with decreasing osteoid area. In the middle and basal thirds, the area of bone tissue in the period from 45 to 90 days of observation increased slightly, while the consistent decrease in the area of osteoid was statistically significant ( $p < 0,05$ ). No significant difference was found between the study areas and the observation time for the relative vascular area. The ratio of structural elements of CBD in the control group did not differ significantly throughout the observation period with a predominance of loose connective tissue. Tissues in the area of bone defect in animals that received applications of ESWT in the postoperative period, at different comparable stages were more mature and histologically related to intact tissues compared to control ( $p < 0,05$ ).

In retrospect, it was found that patients in the Department of Maxillofacial Surgery of the Lviv Regional Clinical Hospital in the period from 2012 to 2016 were 2.5 times more likely to have injuries of the upper jaw (71.8%) than the lower (28.2%). There was no statistically significant difference between the localization of defects in the areas of the frontal and distal groups of teeth (55.8 cases per 100 appeals and 57.9 cases per 100 appeals, respectively ( $p < 0,05$ )). The most common defects were large ( $>$

8 mm) and medium (4-8 mm) with a share of 47.1% and 41.1%, respectively. While the proportion of small defects (<4 mm) was 11.8%.

It was found that regardless of the size of the defect, among the tactics of replacement of postoperative CBD, healing under a blood clot prevailed. The frequency of augmentation in defects of small size was 22%, medium - 37.7%, large - 46.8%. Analyzing the protocols of surgical interventions, it was found that the following types of materials were used: 1) synthetic calcium phosphates impregnated with collagen of animal origin; 2) xenogenic bone-plastic materials; 3) synthetic bone-plastic materials; 4) platelet-riched fibrin obtained by PRF, A-PRF technologies and their combination with autologous bone chips, as well as bone-plastic materials with pronounced osteoconductive properties; 5) autacellular platelet concentrate PRGF (plasma riched with growth factors), obtained by PRGF-Endoret technology and its combination with autologous bone and xenogenic bone-plastic materials. The described cases of using physiotherapeutic methods of stimulation of osteogenesis were not revealed.

It was clinically established that a significantly considerable ( $p < 0,05$ ) increase in the thickness of bone regenerate was observed in all areas of measurement in the main group of patients with postoperative CBD. At the same time, a statistically significant difference was found between these areas within groups: when comparing the severity of reparative osteogenesis, it is natural that the author found its predominance in areas of the defect with a spongy base, which is primarily due to better regenerate trophism and more lining osteoblasts on the surfaces of bone beams. Three months after the intervention, CBD of the control group were filled only on 60.16%, while in the main group there was a replacement up to 98.15% of the defect ( $p < 0,05$ ).

The vertical reduction was up to  $1.6 \pm 1.0$  mm in all studied cases, regardless of the group ( $p > 0,05$ ), with no signs of horizontal bone loss. Thus, there is no connection between the use of shock waves and changes in the height of the alveolar ridge.

It was found that in the main group the increase in the optical BD of bone regenerate was significantly greater than in the control ( $p < 0,05$ ). In patients of the main group, the structural affinity of the regenerate to intact bone tissue was observed: in areas with a spongy base, heterogeneous regenerate prevailed (91.7%,  $p < 0,05$ ), and in

areas with a compact base, the structure of the regenerate was more homogeneous (75%,  $p < 0,05$ ). A homogeneous regenerate with a density gradient decreasing to the middle of the defect was observed in the control group.

Thus, according to the results of research, was found that the additional use of ESWT in the experiment promotes the restitution of CBD and significantly stimulates the healing of postoperative CBD in patients compared with established treatments.

**Key words:** bone defects, bone healing, cone-beam computed tomography, mandible, maxillofacial area, morphometry, postoperative defects, shock wave therapy.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Штибель НВ.** Вплив ударно-хвильової терапії (УХТ) на загоєння кісткових дефектів за умов їх заміщення колагеновою губкою (експериментальне дослідження). Український науково-медичний молодіжний журнал. 2015;3(90):43.
2. Варес ЯЕ, **Штибель НВ.** Сучасні фізичні методи стимуляції процесів загоєння кісткової тканини. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019; 6 (22): 9-15. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.06.009> (Дисертантом проведено пошук та аналіз літературних джерел, підготовлено статтю до друку)
3. Варес ЯЕ, **Штибель НВ**, Кучер АР, Студент ВО, Дудаш АП. Морфологічні зміни післяопераційного кісткового дефекту під впливом екстракорпоральної ударно-хвильової терапії. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 4(153): 214-7. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-214-217 (Дисертант провів аналіз літературних джерел, сформулював мету дослідження, змодельовав післяопераційні дефекти, брав участь у проведенні післяопераційного лікування тварин та рентгенологічному дослідженні, провів аналіз та статистичну обробку результатів дослідження, підготував статтю до друку)
4. Vares YE, **Shtybel NV**, Dudash AP. Does Extracorporeal Shock Wave Therapy leads to Restitution of Postoperative Bone Defect on Mandible? An Experimental Study in Rabbit Model. Romanian Journal of Oral Rehabilitation. Oct-Dec 2019; 11(4): 234-41. <http://www.rjor.ro/wp-content/uploads/2019/12/DOES-EXTRACORPOREAL-SHOCK-WAVE.pdf> (Web of Science). (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, змодельовано в експерименті кісткові порожнинні дефекти та проведено сеанси ударно-хвильової терапії, проаналізовано результати дослідження та сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку)



5. Варес ЯЕ, Штибель НВ, Логаш МВ, Штибель ДВ. Гістоморфометрична оцінка загоєння післяопераційних кісткових дефектів нижньої щелепи під впливом екстракорпоральної ударно-хвильової терапії. *Український журнал біології, медицини та спорту*. 2020; 5(4): 71-8. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.04.071> \_\_\_\_\_ (Дисертантом особисто поставлено експеримент, проведено забір гістологічного матеріалу, його оцифрування та статистичний аналіз, підготовано статтю до друку)
6. Варес ЯЕ, Штибель НВ. Клінічна оцінка ефективності застосування екстракорпоральної ударно-хвильової терапії при післяопераційних порожнинних кісткових дефектах щелеп. *Клінічна стоматологія*. 2020; 2: 33-42. DOI 10.11603/2311-9624.2020.2.11257 (Дисертант визначив мету та обрав методи дослідження, брав участь в лікувальному процесі пацієнтів, провів статистичний аналіз результатів дослідження, сформулював висновки, підготував статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. **Shtybel N**, Vares Y. The effect of shock wave treatment on mandibular bone defect healing in experiment. In: *Tribuna Medica LXVII. Abstract book of XIV International Congress of Medical Sciences*; 2015 May 7-10; Sofia, Bulgaria. Sofia, BG: Sofia Medical University; 2015. p. 264. (Дисертантом змодельовано дефекти НЩ та проведено рентгенологічне дослідження, аналіз та статистичну обробку результатів дослідження, підготовано стендову доповідь)
8. **Shtybel N**, Shtybel D, Vares Y. Experimental healing of postoperative mandibular bone defects using shock wave therapy. In: Kostova G, editor. *Book of abstracts 2016. Proceedings of 39th International Medical Scientific Congress*; 2016 May 7-10; Ohrid, Macedonia. Skopje: Medical faculty, Macedonian medical students' association, 2016. p.91. (Дисертантом змодельовано післяопераційні дефекти, частково проведено післяопераційне лікування тварин, проведено рентгенологічне

*дослідження, аналіз та статистичну обробку результатів дослідження, підготовано стендову доповідь)*

9. **Штибель НВ**, Варес ЯЕ. Загоєння кісткових дефектів на нижній щелепі під впливом ударно-хвильової терапії в експерименті. В: Макєєв ВФ, редактор. Стоматологічні новини №14. Матер. міжнар. наук.-практ. конф. Актуальні проблеми стоматології; 2015; Львів. Львів: Стоматологічні новини; 2015. с.101-2. *(Дисертантом поставлено експеримент та проведено променеві дослідження, аналіз та статистичну обробку результатів, підготовано усну доповідь)*
10. **Штибель НВ**, Варес ЯЕ. Ударно-хвильова терапія як метод загоєння кісткових дефектів нижньої щелепи (тваринний експеримент). В: Рожко ММ, редактор. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. ІФНМУ Сучасні технології хірургічної стоматології і щелепно-лицевої хірургії; 2015 Вер 25; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: Видавництво ІФНМУ; 2015. с.96-7. *(Дисертантом змодельовано післяопераційні дефекти та частково проведено післяопераційне лікування, здійснено аналіз та статистичну обробку результатів дослідження, підготовано тези до друку)*
11. **Штибель НВ**, Штибель ДВ, Варес ЯЕ. Ударно-хвильова терапія як метод оптимізації загоєння порожнинних кісткових дефектів на нижній щелепі (тваринний експеримент). В: Смоланка ВІ, редактор. Матер. V міжнар.стомат.конф. Актуальні питання науково-практичної стоматології; 2016 Лют 26-27; Ужгород. Ужгород: Бреза; 2016. с.230-2. *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, змодельовано в експерименті кісткові порожнинні дефекти та проведено сеанси ударно-хвильової терапії, проаналізовано результати дослідження та сформульовано висновки, підготовлено тези до друку)*
12. **Штибель НВ**, Варес ЯЕ, Штибель ДВ, Дудаш ПЙ. Аналіз структурних змін кісткового регенерату нижньої щелепи експериментальних тварин після курсу ударно-хвильової терапії. В: Медична наука та практика XXI століття. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції; 2017 Лют 3-4; Київ. Київ: Київський медичний

науковий центр; 2017. с.71-6. *(Дисертантом особисто поставлено експеримент, проведено забір гістологічного матеріалу, його оцифрування та статистичний аналіз, підготовано тези до друку)*

**13.Штибель НВ**, Варес ЯЕ, Штибель ДВ. Удосконалення протоколу застосування екстракорпоральної ударно-хвильової терапії з метою загоєння порожнинних кісткових дефектів нижньої щелепи в експерименті. В: Рябоконт (відп.ред) та ін. Питання експериментальної та клінічної стоматології. Зб. наук. праць. Вип. 14. Харків: ФОП Бровін О.В.: 2019. с. 297-300. *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, змодельовано в експерименті кісткові порожнинні дефекти та проведено сеанси ударно-хвильової терапії, проведено рентгенологічне та статистичне дослідження, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку)*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

**14.Штибель НВ**, Голояд ЗР, Масна-Чала ОЗ. Вплив ударно-хвильової терапії на приживлення дентальних імплантатів в експерименті. В: Смоланка ВІ, редактор. Матер. IV міжнар.стомат.конф. Актуальні питання сучасної стоматології; 2015; Ужгород. Ужгород: 2015. с.10-1. *(Дисертантом поставлено експеримент та проведено променеві дослідження, аналіз та статистичну обробку результатів, підготовано усну доповідь).*