

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-22

УДК: 616.314.165:616.833.15-08

## ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ НЕЙРОН-СПЕЦИФІЧНОЇ ЕНОЛАЗИ ТА ТИТРІВ БІЛКА S100 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ЯТРОГЕННО-КОМПРЕСІЙНО-ТОКСИЧНЕ УРАЖЕННЯ НИЖНЬОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВУ ЗА РІЗНОЇ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ

Погоріла А.В., Ходаківський О.А., Шінкарук-Диковицька М.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: ortovinn@yahoo.com

Статтю отримано 10 січня 2017 р.; прийнято до друку 26 лютого 2018 р.

**Анотація.** Оптимізація тактики ведення пацієнтів із ятрогенно-компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерву (ЯКТ НАН), є актуальною задачею сучасною медицини та, стоматологічної служби зокрема. Вирішення окресленої задачі може бути здійснено, шляхом залучення до терапевтичної тактики нейропротекторних засобів із блокувальною дією на надмірну активність НМДА-рецепторів. Це може запобігти подальшому ураженню нерву та нейронів трійчастого вузла і відновити діяльність тих клітин, що внаслідок ішемічно-гіпоксичного процесу знаходяться в стані гібернації. Мета - провести порівняльну динамічну (упродовж 30-ти діб) оцінку активності та рівня нейромаркерів (нейрон-специфічної енолази та білка S100) в сироватці крові пацієнтів із ятрогенно-компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерву за різної лікувальної тактики, у т.ч. із залученням до терапії амантадину гідрохлориду. У дослідженні брали участь пацієнти чоловічої статі, віком від 20 до 60 років, без супутньої стоматологічної патології з ЯКТ НАН, яке виникло на тлі потрапляння в нижньощелепний канал пломбувального матеріалу Foredent або AN-Plus. На 7-му, 14-ту та 30-ту добу патології в сироватці крові таких хворих здійснювали ізоферментне визначення активності енолази та зміни титрів білку S100 на тлі різної лікувальної тактики, у т.ч. при поєднанні стандартних видів терапії з нейропротектором Неомідантаном. Порівнюючи нейромаркерну динаміку у групах без нейропротекторної підтримки (II-га та III-тя) та в умовах призначення Неомідантану, можна зробити висновок, що саме останній препарат спричиняє максимально потужну деескалацію, і активності NSE, і титрів білку S100. Отже, Неомідантан проявляє нейропротекторну дію на систему нижній альвеолярний нерв/нейрони трійчастого вузла його призначення хворим із ЯКТ НАН сприяє збереженню морфо-функціональної цілісності в цій системі, що особливо проявилось на 30-ту добу терапії. Підводячи підсумок нейромаркерних змін при ЯКТ НАН на 30-ту добу спостереження, в залежності від лікувальної тактики можна побудувати наступний варіаційний ряд: ЯКТ НАН + протокольна терапія (II-га група) > ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування (III-тя група) > ЯКТ НАН + протокольна терапія + Неомідантан (IV-та група) > ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування + Неомідантан (V-та група).

**Ключові слова:** ятрогенно-компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерву, нейропротекція, нейромаркери, Неомідантан.

### Вступ

Оптимізація тактики ведення пацієнтів із ятрогенно-компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерву (ЯКТ НАН), є актуальною задачею сучасною медициною та, зокрема, стоматологічної служби [5, 7]. Це пов'язано із незадовільними результатами, що мають місце на тлі стандартної протокольної терапії, яка в ряді випадків включає активну хірургічну тактику, направлену на видалення з каналу пломбувального матеріалу, маючи за мету декомпресію нижнього альвеолярного нерву, поряд із призначенням протизапальної, десенсибілізуючої терапії та місцевого лікування (санация ротової порожнини) [2, 4, 6]. При цьому, лікар-стоматолог не бере до уваги факт наявної необоротної деструкції певного об'єму нервових волокон, що запускає пато-біохімічний каскад, який супроводжується глутаматною ексайтотоксичністю, активацією НМДА-рецепторів, оксидативним та нітрозативним стресом. Перераховані процеси спричиняють вторинну альтерацію в системі нижній альвеолярний нерв/нейрони трійчастого (Гасерового) вузла. Біологічно-активні речовини

та продукти клітинного розпаду (інтерлейкіни, цитокіни, лейкотрієни, метаболіти цитологічного походження, тощо), шляхом аксонального транспорту, через певний проміжок часу (упродовж 30-ти діб) потрапляють до трійчастого вузла, з послідовним ураженням його нечисельних нейронів. Все це призводить до порушення морфо-функціонального стану перерахованих нейронів складових і потребує медикаментозної корекції. Така корекція може бути здійснена, шляхом залучення до терапевтичної тактики нейропротекторних засобів, які можуть запобігти подальшому ураженню нерву та нейронів трійчастого вузла та відновити діяльність тих клітин, що внаслідок ішемічно-гіпоксичного процесу знаходяться в стані гібернації. В цьому плані, доречним є переривання ранніх реакцій пато-біохімічного каскаду через модуляцію надмірної активності НМДА-рецепторів [1]. Останнє, досягається призначенням блокаторів зазначеного рецепторного ансамблю, наприклад амантадину гідрохлориду, який впливає на поліаміновий сайт НМДА-рецепторів і володіє виразною нейропротектор-

ною активність при деструктивно-дегенеративних ураженнях ЦНС. У наших попередніх експериментальних дослідженнях на кролях із модельним ЯКТ НАН, було встановлено факт наявності у Неомідантану протекторного впливу на систему нижній альвеолярний нерв/нейрони трійчастого вузла [1, 3]. В якості критеріїв ефективності ми обрали ізоферментне визначення в сироватці крові пацієнтів із ЯКТ НАН за різної лікувальної такти активності та рівня відповідних нейромаркерів (енолаза та білок S100) із ціллю визначити оптимальні підходи до терапії даної патології.

**Мета** - провести порівняльну динамічну (упродовж 30-ти діб) оцінку активності та рівня нейромаркерів (нейрон-специфічної енолази та білка S100) в сироватці крові пацієнтів із ятрогенно-компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерву за різної лікувальної тактики, у т.ч. із залученням до терапії амантадину гідрохлориду.

### Матеріали та методи

У дослідженні брали участь пацієнти чоловічої статі, віком від 20 до 60 років, без супутньої стоматологічної патології. Потрапляння пломбувального матеріалу (не зважаючи якого складу Foredent або АН-Plus) у нижньо-щелепний канал, із послідувачим контактом із нижнім альвеолярним нервом, неодмінно супроводжувалось розвитком його ятрогенно-компресійно-токсичного ураження. Ґрунтуючись на власні експериментальні дані стосовно динаміки розвитку ЯКТ НАН у кролів, де за критерій наявності даної патології ми обрали активність та рівень відповідних сироваткових нейромаркерів (нейрон-специфічна енолаза (NSE) та білок S100) [1], у групи спостереження потрапили тільки ті пацієнти, у котрих титр NSE був в середньому вищим за 22,0 нг/мл, а титр білку S100 перевищував позначку 18,0 нг/мл. На нашу думку, такий підхід до виявлення, та подальшої первинної рандомізації хворих на групи є доречним, оскільки візуально і на основі скарг та анамнезу встановити діагноз ЯКТ НАН не можливо. Для цього, обов'язково усім пацієнтам виконувалась рентгенографічне обстеження, яке дало змогу встановити сам факт виходу пломбувального матеріалу за межі верхівки кореня зуба. Однак, при цьому неможливо виявити вже наявне ураження нижнього альвеолярного нерву, що верифікується імуноферментним шляхом, визначаючи активність та титри відповідних нейромаркерів. Отримані ізоферментні нейромаркерні параметри ми екстраполювали в клінічні умови та сформувавши групи по 5 пацієнтів, у котрих дані критерії було дотримано. Також, експериментально нам вдалось встановити критичний період розвитку ЯКТ НАН, який становив 14-ть діб з моменту моделювання патології [1, 3]. У цей період, на відміну від більш ранніх строків спостереження (7-ма доба, наприклад), спостерігалась максимальна ескалація нейромаркерної активності, з послідуваючою стабілізацією та статистично вірогідним зменшенням їх

рівня на 30-ту добу експерименту. Ці строки ми також екстраполювали на клінічний перебіг ЯКТ НАН, як періоди, в котрі здійснювався забір крові та імуноферментне виявлення активності NSE та рівня білка S100. Таким чином було сформовано 8 груп пацієнтів з ЯКТ НАН, у котрих сироваткові маркери були не нижчі ніж: NSE за 22,0 нг/мл та S100 - 18,0 нг/мл відповідно. Забір крові проводився на 7-му, 14-ту та 30-ту добу терапії ЯКТ НАН. Перша група (I-ша) - це обстежені без наявної візуально та рентгенологічно верифікованої стоматологічної патології, в яких з анамнезу відомо про відсутність захворювань центральної або периферичної нервової системи. При цьому нейромаркерна активність в крові NSE та білка S100 не перевищувала за 0,422±0,012 на початку та 0,428±0,008 нг/мл у кінці спостереження (30-та доба). Друга група (II-га) - пацієнти із рентгенологічно підтвердженим ЯКТ НАН, у сироватці крові котрих активність NSE при пломбуванні пастою Foredent або АН-Plus була в середньому 25,524±0,549 та 27,068±0,351 нг/мл, а титр білка S100 коливався в межах 18,430±0,284 та 18,492±0,280 нг/мл відповідно. Таким хворим проводилась стандартна протокольна терапія ЯКТ НАН, котра не передбачала хірургічне втручання, а мала на меті лише медикаментозне, що включало призначення високоселективного інгібітора циклооксигенази 2-го типу німесулід ("Німесулід-Дарниця", Україна) по 100 мг двічі на добу та полоскання ротової порожнини. Третя група (III-тя) - хворі із рентгенологічно підтвердженим ЯКТ НАН, у сироватці котрих активність NSE при пломбуванні пастою Foredent або АН-Plus була в середньому 24,908±0,437 та 27,418±0,334 нг/мл, а титр білка S100 коливався в межах 18,942±0,240 та 19,066±0,258 нг/мл відповідно. Після верифікації діагнозу їм проводилась медикаментозна терапія, аналогічна другій групі та, паралельно, виконувалось хірургічне втручання. Останнє передбачало розбломбування каналу та видалення матеріалу з метою декомпресії нерву. Четверта та п'ята групи (IV-та та V-та) - хворі із рентгенологічно підтвердженим ЯКТ НАН із титрами нейромаркерів, що відповідають критеріям відбору, які отримували стоматологічну допомогу аналогічну II-ій та III-ій групі пацієнтів, однак їм в якості терапії додатково призначали амантадину гідрохлорид у таблетованій формі ("Неомідантан" Олайнфарм, Латвія) по 100 мг/добу. До IV-ї групи увійшли пацієнти із сироватковим рівнем активності NSE в межах 25,248±0,653 нг/мл за умови використання пломбувальної пасти Foredent, або 26,404±0,432 нг/мл при пломбуванні матеріалом АН-Plus. При цьому середній рівень білка S100 становив відповідно 18,444±0,261 та 18,420±0,298 нг/мл.

Стоматологічне обстеження пацієнтів та їх лікування і спостереження здійснювали на базі терапевтичної стоматології ВНМУ ім. М.І. Пирогова згідно договору про співпрацю із ВУЗом.

Нейромаркерну активність верифікували у сироватці із крові, отриманої при пункції ліктвової вени, мето-

дом твердофазного імуоферментного (ізоферментного аналізу). Нейрон-специфічної енолази - із використанням набору NSE ELISA KIT (DAI, США), а білку - S100ELISAKIT (Fujirebio Diagnostics Inc., Швеція) на базі Науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова.

Робота виконана в межах Науково-дослідної роботи терапевтичної стоматології ВНМУ ім. М. І. Пирогова у рамках теми "Особливості перебігу, лікувально-діагностична тактика та профілактика захворювань твердих тканин зубів, пародонту і слизової порожнини рота при дії місцевих та загальних факторів" (номер реєстрації 011U006438). Для всіх пацієнтів отримана письмова згода про участь у дослідженні та на використання їх персональних даних.

Результати обробляли за допомогою статистичної програми StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Ст'юдента, непараметричний критерій W Уайта, парний критерій К Вілкоксона - для визначення значущих змін у динаміці всередині групи.

### Результати. Обговорення

У обстежених без наявного ЯКТ НАН активність та рівень нейромаркерів у сироватці крові була незмінною, що видно з таблиць 1 та 2. У пацієнтів із рентгенологічно підтвердженим ЯКТ НАН, котрим проводилась стандартна протокольна терапія, яка включала призначення німесулідів та полоскання ротової порожнини рота, відмічались динамічні зміни нейромаркерної активності упродовж усього терміну спостереження. Аналогічним чином мали склалась ситуація і в інших групах спостереження, однак, співпадаючи за вектором ескалації/деескалації, сила (активність та рівень титрів) вірогідно відрізнялась (табл. 1, 2).

Призначення нестероїдного протизапального засобу (НПВЗ) німесулідів на 7-му добу спостереження, супроводжувалось зниженням відносно середніх вихідних значень активності NSE при пломбуванні каналу пастою Foredent в середньому в 1,75 рази, а за використання пломбувального матеріалу AN-Plus у 2,30 рази відповідно. При комбінованому із німесулідом використання активної хірургічної тактики, направленої на декомпресію нерву (III-тя група), відмічалось зменшення активності вказаного маркера нейродеструкції в середньому в 4,09 та 5,35 рази відповідно. Залучення до терапії препарату Неомідантан вірогідно краще ніж монотерапія німесулідом зменшувала активність NSE у вказаний період. Досліджуваний маркер у цій групі (IV-та), на 7-му добу лікування ЯКТ НАН, викликаного потраплянням в канал матеріалу Foredent був у 3,32 рази, а при пломбуванні пастою AN-Plus у 4,79 рази меншим за вихідний рівень. При цьому, як видно із табл. 1, вірогідної різниці між III та IV в обох випадках (паста Foredent або AN-Plus) не має. Отже, комбінація НПВЗ з блокаторм НМДА-рецепторів, який володіє нейротектор-

ною активністю за величиною протекторної дії на нижній альвеолярний нерв зіставна з хірургічною декомпресією. В унісон до цього факту, нами відмічені достовірні відмінності між II-ою та IV-ю, незважаючи на матеріал, котрий викликав ЯКТ НАН. Так, при пломбуванні каналу кореня зуба пастою Foredent або AN-Plus, активність NSE була в середньому в 1,92 та, відповідно у 2,13 рази нижчою при залученні до терапії досліджуваного блокатора НМДА-рецепторів. Тобто у перші 7-м діб за величиною активності NSE прийом хворими Неомідантану, останній проявляє протекторний ефект на нижній альвеолярний нерв на рівні із хірургічною тактикою. Це, дає змогу припустити можливість заміни хірургічної декомпресії, коли виконання такої процедури неможливо, призначенням Неомідантану.

Аналіз рівня іншого сироваткового нейромаркера - білку S100 (табл. 2) показав, що призначення НПВЗ, та-

**Таблиця 1.** Динаміка активності нейрон-специфічної енолази у сироватці крові хворих на ятрогенно-компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерву за різної лікувальної тактики упродовж 30-ти діб терапії (M±m, n=8).

Групи (I-IV)	Строки (доба)	Рівень активності NSE (нг/мл)	
I без ЯКТ НАН	Вихідний стан	0,422±0,012	
	30	0,428±0,008	
		Пломбувальний матеріал	
		Foredent	AN-Plus
II ЯКТ НАН + протокольна терапія	Вихідний стан	25,524±0,549*	27,068±0,351*
	7	14,588±0,213*	11,730±0,105**
	14	15,836±0,167**	13,026±0,085**
	30	10,910±0,161**	8,542±0,085**
III ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування	Вихідний стан	24,908±0,437*	27,418±0,334*
	7	6,084±0,105**	5,124±0,038**
	14	9,726±0,137**	8,338±0,111**
	30	4,442±0,069**	2,794±0,050**
IV ЯКТ НАН + протокольна терапія + Неомідантан	Вихідний стан	25,248±0,653*	26,404±0,432*
	7	7,614±0,088**	5,508±0,096**
	14	10,302±0,007**	7,652±0,048**
	30	4,750±0,092**	2,420±0,111**
V ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування + Неомідантан	Вихідний стан	25,558±0,440*	27,178±0,540*
	7	4,542±0,064** <sup>αβ</sup>	3,26±0,063** <sup>αβ</sup>
	14	7,58±0,116** <sup>αβ</sup>	5,392±0,050** <sup>αβ</sup>
	30	2,290±0,104** <sup>αβ</sup>	1,394±0,032** <sup>αβ</sup>

**Примітки:** ЯКТ НАН - ятрогенно-компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерву; NSE - нейрон-специфічна енолаза; \* - p<0,05 щодо I групи хворих; # - щодо II групи хворих; α - щодо III групи хворих; β - щодо IV групи хворих; ° - щодо 7 доби; °° - щодо 14 доби.

кож як і при оцінці енолазної активності, сприяє його зниженню незалежно від виду пломбувального матеріалу. Так, на 7-му добу спостереження у II-їй групі хворих із ЯКТ НАН на тлі Foredent або АН-Plus, рівень білку S100 у сироватці крові зменшився відносно його середніх вихідних значень відповідно в 1,22 та у 1,48 рази. Хірургічна декомпресія разом із НПВЗ (III-тя група) супроводжувалась вірогідно більшою деескалацією рівня білка S100 - титр останнього був меншим проти його вихідних значень в середньому у 2,16 та 2,40 рази відповідно. Залучення до лікувальної тактики, яка проводилась пацієнтам III-ої групи нейропротектора Неомідантану (IV-та група) перешкоджало наростанню рівня білку S100, хоча це, на відміну від моніторингу у цих же хворих активності NSE, було вірогідно менш значущим, ніж призначення НПВЗ разом із хірургічною тактикою. Отже, зменшення рівня білку S100 в IV-їй групі пацієнтів із

ЯКТ НАН відносно його вихідного рівня становило в середньому 1,76 та 2,60 рази відповідно. Достеменно перевага Неомідантану проявилась перед монотерапією НПВЗ (II-га група). У цьому випадку, рівень білку S100 виявився меншим за титри у II-їй групі на 7-му добу терапії в середньому у 1,45 та 1,71 рази відповідно ( $p < 0,05$ ).

Найбільш суттєве в абсолютному значенні, вірогідне перед усіма групами пацієнтів із ЯКТ НАН, зниження рівня білку S100 проявилось в умовах комбінації НПВЗ та хірургічної декомпресії поряд із паралельним призначенням Неомідантану. Схожу динаміку нейромаркерної деескалації ми вже відмічали в аналогічних умовах при оцінці активності NSE, що було описано вище (табл. 1, 2). Так у V-їй групі хворих із ЯКТ НАН на 7-му добу терапії рівень сироваткового білку S100 знизився відносно початкових титрів в середньому в 2,47 та 3,41 рази відповідно. За подібною динамікою по титрам білку S100, терапія в V-їй групі пацієнтів переважала за своєю ефективністю і монотерапію НПВЗ (II-га група), і за умов приєднання до німесулідів хірургічної тактики (III-тя група). Так, в першому випадку перевага була у 2,03 (Foredent) та 1,71 (АН-Plus), а у другому - у 1,17 (Foredent) та 1,47 (АН-Plus) рази відповідно,  $p < 0,05$ . Паралельно з цим, відмічалась достеменно перевага над IV-ою групою пацієнтів, котрим давали німесулід та Неомідантан, однак не застосовували хірургічну декомпресію нижнього альвеолярного нерву.

Узагальнюючи отриманий фактологічний матеріал стосовно нейромаркерних змін у пацієнтів із різною лікувальною тактикою, досліджувані групи можна розташувати у наступний варіаційний ряд: ЯКТ НАН + протокольна терапія (II-га група) > ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування (III-тя група) > ЯКТ НАН + протокольна терапія + Неомідантан (IV-та група) > ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування + Неомідантан (V група). Таким чином, найбільш виразний нейропротекторний ефект при ЯКТ НАН на систему нижній альвеолярний нерв-трійчастий вузол, відмічався при застосуванні поряд із хірургічною тактикою німесулідів (НПВЗ) та блокатора НМДА-рецепторів Неомідантану (табл. 1 та 2).

У всіх дослідних групах пацієнтів із ЯКТ НАН, котрим проводилась будь-яка терапія із запланованих видів, включаючи призначення Неомідантану, відмічалось пікове, "свічкоподібне" наростання активності та титрів обох нейромаркерів, що носило вірогідний характер відносно попереднього терміну (7-ої доби), (табл. 1, 2). Це цілком співпадає із власними експериментальними даними, отриманими при моделюванні ЯКТ НАН у кролів за різних лікувальних режимів. Було встановлено, що саме на 14-ту добу даної патології відмічається максимальне зростання досліджуваних показників [1, 3]. Навіть на тлі найбільш ефективної нейропротекторної терапії активність NSE та рівень білку S100 були підвищеними порівняно із попереднім строком спостереження. Тобто у патогенезі розвитку ЯКТ НАН, цей період є критич-

**Таблиця 2.** Динаміка титру білка S100у сироватці крові хворих на ятрогенно-компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерву за різної лікувальної тактики упродовж 30-ти днів терапії ( $M \pm m$ ,  $n=8$ ).

Групи (I-V)	Строки (доби)	Рівень білка S100 (нг/мл)	
I без ЯКТ НАН	Вихідний стан	0,496±0,019	
	30	0,514±0,010	
		Пломбувальний матеріал	
		Foredent	АН-Plus
II ЯКТ НАН + протокольна терапія	Вихідний стан	18,430±0,284*	18,492±0,280*
	7	15,110±0,109*	12,460±0,093*
	14	15,502±0,150* <sup>⊙</sup>	13,772±0,042* <sup>⊙</sup>
	30	10,762±0,226* <sup>⊙⊙</sup>	8,206±0,127* <sup>⊙⊙</sup>
III ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування	Вихідний стан	18,942±0,240*	19,066±0,258*
	7	8,754±0,062* <sup>#</sup>	7,942±0,110* <sup>#</sup>
	14	12,350±0,163* <sup>#⊙</sup>	10,528±0,121* <sup>#⊙</sup>
	30	6,31±0,105* <sup>#⊙⊙</sup>	5,660±0,072* <sup>#⊙⊙</sup>
IV ЯКТ НАН + протокольна терапія + Неомідантан	Вихідний стан	18,840±0,133*	18,936±0,125*
	7	10,440±0,081* <sup>#⊙</sup>	7,288±0,0319* <sup>#</sup>
	14	14,302±0,117* <sup>#⊙</sup>	10,548±0,042* <sup>#⊙</sup>
	30	6,256±0,029* <sup>⊙⊙</sup>	4,470±0,115* <sup>⊙⊙</sup>
V ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування + Неомідантан	Вихідний стан	18,444±0,261*	18,420±0,298*
	7	7,460±0,084* <sup>#α</sup>	5,40±0,091* <sup>#α</sup>
	14	8,726±0,166* <sup>#αβ</sup>	7,306±0,052* <sup>#αβ</sup>
	30	2,994±0,042* <sup>αβ⊙⊙</sup>	1,956±0,054* <sup>αβ⊙⊙</sup>

**Примітки:** ЯКТ НАН - ятрогенно-компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерву; NSE - нейрон-специфічна енолаза; \* -  $p < 0,05$  щодо I групи хворих; # - щодо II групи хворих; α - щодо III групи хворих; β - щодо IV групи хворих; ⊙ - щодо 7 доби; ⊙⊙ - щодо 14 доби.

ним за максимальним наростанням нейромаркерних величин, що віддзеркалює значну деструкцію нижнього альвеолярного нерву та нейронів трійчастого вузла. Таке масивне зростання активності NSE та рівня білку S100 не може бути спричинено лише ураженням нерву, а значить, за рахунок аксонального транспорту цитотоксичні біологічно-активні речовини, зокрема, продукти оксидативного та нітрозативного стресу потрапляють до трійчастого вузла з послідуочим пошкодженням його нейронів. Таким чином, можна зробити висновок, що 14-ть діб - це термін достатній для генералізації процесу з периферії (нерв) до центру (трійчастий вузол). Разом із цим, у всіх групах, застосована лікувальна тактика супроводжувалась вірогідним зниженням нейромаркерної активності відносно вихідних значень, які були зафіксовано до початку терапії (табл. 1, 2). Вона різнилась лише за своєю величиною. Так, аналізуючи активність NSE при ЯКТ НАН, викликаному потраплянням у нижньощелепний канал пасти Foredent можна зробити висновок про її деескалацію у II-ї, III-ї, IV-ї та V-ї групі пацієнтів відносно початкових рівнів в середньому у 1,61, 2,56, 2,45, та 3,37 рази,  $p < 0,05$  (табл. 1). При міжгруповій оцінці по іншому нейромаркеру - білку S100, видно, що у зазначений період ЯКТ НАН відбувалось зниження рівня останнього в сироватці крові пацієнтів II-ї, III-ї, IV-ї та V-ї групи відносно вихідних значень (титрів до лікування) в середньому у 1,19, 1,53, 1,32 та 2,11 рази відповідно ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Схожі зміни відмічались і при оцінці сироваткових нейромаркерів в умовах ЯКТ НАН, що виник на тлі потрапляння у нижньощелепний канал пломбувального матеріалу AN-Plus. Так, на 14-ту добу ЯКТ НАН, оцінюючи активність NSE, можна зробити висновок про її зниження у II-ї, III-ї, IV-ї та V-ї групі пацієнтів відносно відповідних початкових значень в середньому у 2,07, 3,29, 3,45, 5,04 рази відповідно,  $p < 0,05$  (табл. 1). За іншим нейромаркером - білком S100, відмічалась подібна динаміка: у II-ї, III-ї, IV-ї та V-ї групі пацієнтів титр досліджуваного ензиму був нижчим відносно рівнів, що були зареєстровані до початку відповідної терапії, в середньому в 1,34, 1,81, 1,80, 2,52 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Отже, незважаючи на "свічкоподібне" наростання активності NSE та титрів білка S100 порівняно із 7-ою добою терапії ЯКТ НАН, вектор варіаційного ряду деескалації нейромаркерів відносно початкових значень подібний до попереднього періоду. При цьому, як і у попередній термін (7-ма доба), найбільшу нейропротекторну дію на нижній альвеолярний нерв та нейрони Гасерового вузла було відмічено при поєднанні хірургічної тактики та за перорального прийому НПВЗ та Неомідантану. Причому, підвищення нейропротекторної активності забезпечувалось включенням в терапію саме блокатора НМДА-рецепторів. На користь такого твердження вказувало зниження нейромаркерної активності

не тільки відносно початкових рівнів (до лікування), а й відносно значень у III-ї групи хворих, котрим в якості лікування ЯКТ НАН проводилась хірургічна декомпресія нерву поряд із призначенням НПВЗ без залучення Неомідантану. Так, за енолазною активністю у пацієнтів ЯКТ НАН внаслідок потрапляння до каналу пасти Foredent або AN-Plus, Неомідантан забезпечував зменшення активності NSE порівняно із значеннями у III-ї групі хворих в середньому у 1,28 та 1,55 рази відповідно,  $p < 0,05$  (табл. 1). Подібна картина відмічалась при аналізі змін рівня білку S100, де залучення до схеми терапії, яку отримували хворі III-ї групи препарату Неомідантан, супроводжувалось зниженням рівня цього ензиму у сироватці крові пацієнтів із ЯКТ НАН в середньому у 1,66 (Foredent), 1,44 (AN-Plus) рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таким чином, варіаційний ряд на 14-ту добу має вигляд, подібний до попереднього періоду: ЯКТ НАН + протокольна терапія (II-га група) > ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування (III-тя група) > ЯКТ НАН + протокольна терапія + Неомідантан (IV-та група) > ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування + Неомідантан (V-та група).

На жаль, із біоетичних міркувань, ми не мали змогу оцінити абсолютну нейропротекторну активність терапії, яку проводили, у т.ч. ті переваги, які відбуваються при приєднанні до стандартних протоколів терапії ЯКТ НАН Неомідантану, оскільки в дослідженні не фігурує група пацієнтів без лікування (медикаментозного, хірургічного, або їх поєднання). Проте, отриманих даних достатньо, щоб зробити висновок про наявну у Неомідантану нейропротекторну дію, і на нижній альвеолярний нерв, і на нейрони трійчастого вузла. Найбільшою мірою це проявилось на 30-ту добу терапії. Це період ЯКТ НАН, коли деструктивні процеси в самому нерві вшухають, а зміни, що мають місце, перебігають переважно в нейронах трійчастого вузла. Ураження останніх, як вже відмічалось, відбувається за рахунок потрапляння до цієї структури нейротоксичних біологічно-активних речовин та продуктів оксидативного і нітрозативного стресу, що утворились при первинній компресії нижнього альвеолярного нерву. Отже наростання активності енолази та підвищення титру білку S100 має нейрональну природу і центральне походження з нейронів трійчастого вузла. Кількість нейронів у Гасеровому вузлі вимірюється декількома тисячами, тому необоротна деструкція навіть невеликої частини може мати несприятливі наслідки на морфо-функціональний стан системи трійчастий вузол/нижній альвеолярний нерв. І навпаки, збереження ураженого масиву та захист сусідніх клітин від дії альтеруючого чинника, розглядається виключно позитивно, і підпадає під термін нейропротекція, а у більш пізній період, як от на 30-ту добу ЯКТ НАН, як нейрореставрація. Останнє поняття в зазначений строк більш адаптоване саме до нижнього альвеолярного нерву, оскільки в цей термін в ньому відбуваються запальні про-

цеси та активація нейроглії.

Отже у II-ій групі хворих із ЯКТ НАН, сформованого внаслідок потрапляння до нижньощелепного каналу паст Foredent або АН-Plus порівняно, як із вихідним рівнем, так і з попередніми строками (7-ма та 14-та доба) рівень енолазної активності був достеменно нижчим (табл. 1). Так, порівняно із початковими значеннями активності NSE її показники на 30-ту добу ЯКТ НАН виявились меншими в середньому у 2,34 (Foredent) та 3,17 рази (АН-Plus), на 7-мудобу в 1,34 (Foredent) та 1,83 (АН-Plus) рази, а на 14-ту добу в 1,45 (Foredent) та 1,52 (АН-Plus) рази відповідно ( $p < 0,05$ ). Подібним чином, за своїм напрямком мали зміни сироваткових титрів іншого нейромаркера - білку S100. На 30-ту добу даної патології його рівні виявились вірогідно меншими за вихідні показники, які було отримано до проведення терапії в середньому у 1,71 (Foredent) та 2,25 (АН-Plus) рази. Порівняно із 7-ою добою відмічена деескалація рівнів досліджуваного білка у 1,40 (Foredent) та 1,52 (АН-Plus) рази відповідно, а на 14-ту добу за величиною гальмування наростання титрів ензиму була перевага у 1,44 (Foredent) та 1,68 (АН-Plus) рази (табл. 2).

Аналіз енолазної активності у III-ій групі пацієнтів з ЯКТ НАН, яким здійснювалось протокольне хірургічне та терапевтичне лікування дає змогу стверджувати про вірогідні переваги над медикаментозною монотерапією (НПВЗ), що максимально проявилось на 30-ту добу спостереження. У цей період, активність NSE була меншою відносно початкових рівнів у середньому в 5,61 (Foredent) та 9,81 (АН-Plus) рази, при переважанні над показниками на 7-му та 14-ту добу у 1,37 (Foredent) і 1,83 (АН-Plus) та 2,19 (Foredent) і 2,98 (АН-Plus) рази відповідно (табл. 1). Резюмуючи, можна зробити висновок, що станом на 30-ту добу, за величиною зменшення активності NSE, включення до схеми терапії активної хірургічної тактики дало зменшення ферментативної активності у 2,46 (Foredent) та 3,06 (АН-Plus) рази, порівняно із призначенням виключно НПВЗ (табл. 1).

Аналогічним чином, за силою та спрямованістю до деескалації відносно початкових значень та рівнів, у попередні строки мало місце зменшення титрів білку S100 у III-ій групі пацієнтів (табл. 2). Так, на 30-ту добу терапії, рівень даного ензиму зменшився відносно вихідних цифр в середньому в 3,0 (Foredent) та 3,37 (АН-Plus) рази відповідно,  $p < 0,05$ . За даним показником, наприкінці спостереження перевага у III-ій групі над значеннями білку S100 у II-ій групі пацієнтів була в середньому відповідно у 1,71 (Foredent) та 1,45 (АН-Plus) рази,  $p < 0,05$  (табл. 2).

Залучення до терапії ЯКТ НАН блокатора НМДА-рецепторів Неомідантану, так як це мало місце в IV-ій та V-ій групах пацієнтів, носило виключно позитивний характер, що проявилось достовірним зменшенням енолазної активності та титрів білку S100, як відносно початкових даних, так і відносно значень у II-ій та III-ій групах. Причому, найбільшу нейромаркерну деескала-

цію за активністю та рівнем досліджуваних ензимів ми отримали саме в V-ій групі хворих, де терапія ЯКТ НАН включала поряд із хірургічною декомпресією нерву, одночасне синхронне призначення НПВЗ (німесулід) та Неомідантану в якості нейропротекторного засобу (табл. 1, 2).

У IV-ій групі пацієнтів енолазна активність зменшилась на 30-ту добу лікування відносно початкових значень в середньому в 5,31 (Foredent) та 10,91 (АН-Plus), що є достеменно кращим за своєю абсолютною величиною ніж у попередніх групах та у більш ранні строки (7-ма та 14-та доба) терапії. Схожим чином відбувались зміни і при дослідженні динаміки сироваткового білку S100. Наприкінці спостереження, його рівень виявився вірогідно меншим за початковий в середньому у 3,01 (Foredent) та 4,23 (АН-Plus) рази відповідно. Як і у попередньому випадку (аналіз активності NSE), за величиною зменшення в сироватці крові хворих із ЯКТ НАН рівня білку S100, динаміка на 30-ту добу терапії в IV-ій групі була достеменно кращою ніж зміни які мали місце в групах, де хворі не приймали Неомідантан (II-га та III-тя група), (табл. 1, 2).

Найбільш виразна динаміка нейромаркерної деескалації на 30-ту добу спостереження мала місце у V-ій групі пацієнтів із ЯКТ НАН, котрим одночасно проводили хірургічну декомпресію нерву, призначили протизапальну (німесулід) та нейропротекторну терапію (Неомідантан). Причому, ці зміни носили виключно вірогідний характер та проявились, як відносно початкових рівнів, так і відносно попередніх груп, включаючи IV-ту, де пацієнти отримували лише медикаментозну терапію (НПВЗ + Неомідантан).

Так, за рівнем енолазної активності, динаміка на 30-ту добу терапії переважала вихідні значення в середньому в 11,16 (Foredent) та 19,50 (АН-Plus) рази відповідно, що є кращим ніж нейромаркерні значення в IV-ій групі хворих у 2,07 (Foredent) та 1,74 (АН-Plus),  $p < 0,05$ , показники якої, до аналізу змін у V-ій групі були вірогідно ліпшими ніж на тлі традиційного протокольного лікування ЯКТ НАН (II-га та III-тя групи) (табл. 1 та 2).

Аналогічно до енолазної 30-ти денної динаміки у V-ій групі пацієнтів із ЯКТ НАН відбувалась деескалація рівня білку S100, титри якого наприкінці спостереження виявились меншими за вихідні в середньому в 6,16 (Foredent) та 9,42 (АН-Plus) рази ( $p < 0,05$ ). Подібна динаміка за своєю силою переважала величину деескалації рівня досліджуваного ензиму лише за умови терапевтичної тактики ведення хворих із ЯКТ НАН (НПВЗ + Неомідантан (IV-та група)) в середньому в 2,01 (Foredent) та 2,29 рази (АН-Plus),  $p < 0,05$  (табл. 2).

Таким чином, підводячи підсумок нейромаркерних змін при ЯКТ НАН на 30-ту добу спостереження, в залежності від лікувальної тактики можна побудувати наступний варіаційний ряд: ЯКТ НАН + протокольна терапія (II-га група) > ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування (III-га група) > ЯКТ НАН + про-

токольна терапія + Неомідантан (IV-та група) > ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування + Неомідантан (V-та група). Порівнюючи його із попередніми строками, наприклад 7-ю або 14-ю добою ЯКТ НАН, відмінностей не виявлено, так і у ці періоди побудовані ряди автентичні між собою. Зміни виявляються при порівнянні абсолютних значень активності та рівнів обраних нейромаркерів (табл. 1, 2). Найбільш потужна динаміка деескалації активності NSE та титрів білку S100, мала місце на 30-ту добу спостереження у V-ій групі пацієнтів із ЯКТ НАН, яким паралельно із хірургічною тактикою проводили медикаментозну терапію у вигляді протизапальних засобів (немесулід) та залучали препарат із нейропротекторною активністю (Неомідантан), (табл. 1, 2). Синхронно до власних експериментальних даних стосовно глибини та ступеню важкості ураження нерву при моделюванні ЯКТ НАН у кролів при використанні різного пломбувального матеріалу Foredent або AN-Plus [3], ми дійшли висновку, що максимальні деструктивно-дегенеративні зміни у морфо-функціональному стані в системі нижній альвеолярний нерв/нейрони трійчастого вузла мають місце при використанні пасти Foredent, яка чинить більш токсичну, порівняно із AN-Plus, дію. Ця теза знайшла своє припущення і в клінічних умовах.

### Список посилань

1. Погоріла, А. В., Шинкарук-Диковицька, М. М. & Ходаківський, О. А. (2016). Скринінг наявності та оцінка величини нейропротекторного ефекту серед деяких препаратів з антиоксидантною дією або модулювальною активністю на формування глутаматної ексайтотоксичності при модельному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва у кролів. *Світ медицини та біології*, 4 (58), 119-123.
2. Політун, А. М. & Значкова, О. А. (2013). Функціональний метод дослідження стану нижнього альвеолярного нерва при ускладненнях ендодонтичного пломбування. *Современная стоматология*, 3, 15-18.
3. Походенько-Чудакова, І. О., Вилькицкая, К. В. & Попова, І. І. (2014). Изменение биохимических показателей сыворотки крови при различных видах комплексного лечения травматического токсического повреждения нижнего альвеолярного нерва в эксперименте. *Вісник проблем біології і медицини*, 2 (108), 89-103.
4. Сирак, С. В. & Будзинский, С. В. (2013). *Хирургическая помощь в амбулаторной стоматологии*. Практическое руководство для врачей-стоматологов, Ставрополь: (б.и.).
5. Тимофеев, А. А. & Весова, Е. П. (2010). Клинико-патологические подходы к классификации поражений в системе тройничного нерва. *Современная стоматология*, 4, 100-101.
6. Ali, Keleş & Cangül, Keskin. (2017). Apical Root Canal Morphology of Mesial Roots of Mandibular First Molar Teeth with Vertucci Type II Configuration by Means of Micro-Computed Tomography. *Journal of Endodontics*, 3 (43), 481-485.
7. Smith, J. H. & Cutrer, F. M. (2011). Numbness matters: A clinical review of trigeminal neuropathy. *Cephalalgia*, 31 (10), 1131-1144.

### References

1. Pohorila, A. V., Shinkaruk-Dykovytska, M. M. & Khodakivskyi, O. A. (2016). Skryninh naiavnosti ta otsinka velychynty

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Порівнюючи нейромаркерну динаміку у групах без нейропротекторної підтримки (II-га та III-тя) та в умовах призначення Неомідантану, можна зробити висновок, що саме останній препарат спричиняє максимально потужну деескалацію, і активності NSE, і титрів білку S100. Отже, Неомідантан проявляє нейропротекторну дію на системі нижній альвеолярний нерв/нейрони трійчастого вузла і його призначення хворим із ЯКТ НАН сприяє збереженню морфо-функціональної цілісності в цій системі, що особливо проявилось на 30-ту добу терапії.

Використані нами в дослідженні нейромаркери (енолаза та білок S100), доречно запропонувати для клінічного використання, наприклад, як додатковий до рентгенологічного обстеження критерій не тільки наявного ЯКТ НАН, а як маркер, що дає змогу кількісно і якісно виявити ступінь та глибину деструктивно-дегенеративного ураження в системі нижній альвеолярний нерв/нейрони трійчастого вузла. По-друге, маючи показники нейромаркерної активності в динаміці, є змога оцінити ефективність терапії ЯКТ НАН. Виявлення критичного періоду максимальних-деструктивних змін на 14-ту добу ЯКТ НАН, дає змогу змоделювати той чи інший вид терапії, відповідно до клінічних умов.

1. neuroprotektornoho efektu cered deiakykh preparativ z antioksydantnoiu diieiu abo moduliuvanoi aktivnistiu na formuvannia hlutamatnoi eksaitotoksychnosti pry modelnomu yatrogenomu kompresiiino-toksychnomu urazhenni nyzhnogo alveoliarnoho nerva u kroliiv. [Availability screening and evaluation of the neuroprotective effect of some drugs with antioxidant action or modulatory activity on the formation of glutamate excitotoxicity in the model iatrogenic compression-toxic lesions of the lower alveolar nerve in rabbits]. *Svit medytsyny ta biolohii - World of Medicine and Biology*, 4 (58), 119-123.
2. Politun, A. M. & Znachkova, O. A. (2013). Funktsionalnyi metod doslidzhennia stanu nyzhnogo alveoliarnoho nerva pry uskladnenniakh endodontychnoho plombuvannia. *Sovremennaya stomatologiya - Modern dentistry*, 3, 15-18.
3. Pohodenko-Chudakova, I. O., Vilkickaya, K. V. & Popova, I. I. (2014). Izmenenie biokhimicheskikh pokazatelej syvorotki krovi pri razlichnykh vidah kompleksnogo lecheniya travmaticheskogo toksicheskogo povrezhdeniya nizhnogo alveolyarnogo nerva v eksperimente. [Change in biochemical parameters of blood serum for various types of complex treatment of traumatic toxic damage of the inferior alveolar nerve in the experiment]. *Visnyk problem biologii i medytsyny - Bulletin of Biology and Medicine*, 2 (108), 89-103.
4. Sirak, S. V. & Budzinskij, S. V. (2013). *Hirurgicheskaya pomosh v ambulatornoj stomatologii*. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachej-stomatologov. [Surgical care in outpatient dentistry. Practical guide for dentists]. Stavropol: (b.i.) - Stavropol: (without publishing house).
5. Timofeev, A. A. & Vesova, E. P. (2010). Kliniko-patofiziologicheskie podhody k klassifikacii porazhenij v sisteme trojnichnogo nerva. [Clinico-pathophysiological approaches to the classification of lesions in the trigeminal nerve system]. *Sovremennaya stomatologiya - Modern dentistry*, 4, 100-101.

6. Ali, Kelec & Cangül, Keskin. (2017). Apical Root Canal Morphology of Mesial Roots of Mandibular First Molar Teeth with Vertucci Type II Configuration by Means of Micro-Computed Tomography. *Journal of Endodontics*, 3 (43), 481-485.
7. Smith, J. H. & Cutrer, F. M. (2011). Numbness matters: A clinical review of trigeminal neuropathy. *Cephalalgia*, 31 (10), 1131-1144.

**Погорелая А.В., Ходаковский А.А., Шинкарук-Диковицкая М.М.**  
**ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ НЕЙРОН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭНОЛАЗЫ И ТИТРОВ БЕЛКА S100 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЯТРОГЕННО-КОМПРЕССИОННО-ТОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ НИЖНЕГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКЕ**

**Аннотация.** Оптимизация тактики ведения пациентов с ятрогенно-компрессионно-токсическим поражением нижнего альвеолярного нерва (ЯКТ НАН), является актуальной задачей современной медицины и, стоматологической службы в частности. Решение обозначенной задачи может быть осуществлено путем привлечения к терапевтической тактике нейропротекторных средств с блокировочным действием на чрезмерную активность НМДА-рецепторов. Это может предотвратить дальнейшее поражение нерва и нейронов тройничного узла и возобновить деятельность тех клеток, в результате ишемическо-гипоксического процесса находятся в состоянии гибернации. Цель - провести сравнительную динамическую (в течение 30-ти суток) оценку активности и уровня нейромаркеров (нейрон-специфической энолазы и белка S100) в сыворотке крови пациентов с ятрогенно-компрессионно-токсическим поражением нижнего альвеолярного нерва при различной лечебной тактике, в т.ч. с привлечением к терапии амантадина гидрохлорида. В исследовании принимали участие пациенты мужского пола в возрасте от 20 до 60 лет, без сопутствующей стоматологической патологии с ЯКТ НАН, которое возникло на фоне попадания в нижнечелюстной канал пломбировочного материала Foredent или AH-Plus. На 7-е, 14-е и 30-е сутки патологии в сыворотке крови таких больных осуществляли изоферментные определения активности энолазы и изменения титров белка S100 на фоне различной лечебной тактики, в т.ч. при сочетании стандартных видов терапии с нейропротектором Неомидантаном. Сравнивая нейромаркерную динамику в группах без нейропротекторной поддержки (II-я и III-я) и в условиях назначения Неомидантана, можно сделать заключение, что именно последний препарат вызывает очень мощную деэскалацию, и активности NSE и титров белка S100. Итак, Неомидантан проявляет нейропротекторное действие на систему нижний альвеолярный нерв/нейроны тройничного узла и его назначение больным с ЯКТ НАН способствует сохранению морфо-функциональной целостности в этой системе, особенно проявилось на 30-е сутки терапии. Подводя итог нейромаркерных изменений при ЯКТ НАН на 30-е сутки наблюдения, в зависимости от лечебной тактики можно построить следующий вариационный ряд: ЯКТ НАН + протокольная терапия (II-я группа) > ЯКТ НАН + протокольное хирургическое и терапевтическое лечение (III-я группа) > ЯКТ НАН + протокольная терапия + Неомидантан (IV-я группа) > ЯКТ НАН + протокольное хирургическое и терапевтическое лечение + Неомидантан (V-я группа).  
**Ключевые слова:** ятрогенно-компрессионно-токсическое поражение нижнего альвеолярного нерва, нейропротекция, нейромаркеры, Неомидантан.

**Pogorila A.V., Khodakovsky A.A., Shinkaruk-Dykovytska M.M.**  
**DYNAMIC OF ACTIVITY OF NEURON-SPECIFIC ENOLASE AND TITRES OF PROTEIN S100 IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH IATROGENIC-COMPRESSION-TOXIC LESIONS OF THE LOWER ALVEOLAR NERVE FOR DIFFERENT THERAPEUTIC TACTICS**

**Annotation.** Optimization of the tactics for the patients with iatrogenic-compression-toxic lesions of the lower alveolar nerve (ICT LAN) - is an urgent task of modern medicine and dental service in particular. The solution of the above problem can be achieved by involving neuroprotective agents with a blocking effect on the excessive activity of NMDA receptors in the therapeutic tactics. This can prevent further nerve damage and trigeminal neurons site and restore the activity of the cells due to ischemic-hypoxic process in a state of hibernation. Objective - to conduct a comparative, dynamic (within 30 days) evaluation of the activity and level of neuromarkers (neuron-specific enolase and protein S100) in blood serum of patients with iatrogenic-compression-toxic lesions of the lower alveolar nerve for different therapeutic tactics, including with the addition of amantadine hydrochloride to therapy. The study involved male patients, aged 20 to 60 years, without concomitant dental pathology ICT LAN, which came with overfilling into the mandibular canal fillings material Foredent or AH-Plus. On the 7th, 14th and 30th days of the pathology in the blood serum of such patients, the isozyme determination of the enolase activity and the titration of the S100 protein were performed on the background of different therapeutic tactics, including when combining standard therapy with neuroprotector Neomidantan. Comparing neuromarker dynamics in groups without neuroprotective support (II and III) and in the conditions of appointment of Neomidantan, one can conclude that the last drug causes the most powerful de-escalation and activity of NSE and titers of the S100 protein. Therefore, Neomidantan shows neuroprotective effect on system inferior alveolar nerve/trigeminal neurons site and its function in patients with ICT LAN helps preserve morphological and functional integrity of this system, which is particularly manifested in the 30th day of therapy. Summing up the neuromarkers changes in the ICT LAN on the 30th day of observation, depending on the therapeutic tactic, the following variation series can be constructed: ICT LAN+ protocol therapy (II group) > ICT LAN+ protocol surgical and therapeutic treatment (III group) > ICT LAN + protocol therapy + Neomidantan (IV) > ICT LAN + protocol surgical and therapeutic treatment + Neomidantan (V group).  
**Keywords:** iatrogenic-compression-toxic lesions of the lower alveolar nerve, neuroprotection, neuromarkers, Neomidantan.