

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікована наукова  
праця на правах рукопису

**ПОЧТАР ВІКТОРІЯ МИКОЛАЇВНА**

УДК 616.31-039.71:616.31-002

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З**  
**БАГАТОФОРМНОЮ ЕКСУДАТИВНОЮ ЕРИТЕМОЮ**  
**СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА**

14.01.22 – стоматологія

Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

---

Науковий консультант: Шнайдер С.А. доктор медичних наук, професор

Одеса – 2017

## АНОТАЦІЯ

*Почтар В.М.* Патогенетичні аспекти лікування хворих з багатоформною ексудативною еритемою слизової оболонки порожнини рота. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 «Стоматологія» (221 – стоматологія). – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2017.

Вперше вивчені регіональні особливості поширення багатоформної ексудативної еритеми та встановлено, що найбільш часто хворіють молоді люди у віці 21-30 років (22,15 %) та жінки (в 1,5 рази частіше, ніж чоловіки).

Вперше розроблено концепцію розвитку багатоформної ексудативної еритеми слизової оболонки порожнини рота як системної дизрегуляційної імунодефіцитної патології інфекційно-запального, токсико-алергічного і дисбіотичного генезу, що вимагає комплексного підходу до її лікування.

Доповнено наукові дані про патогенетичні механізми імуно-запальних і токсико-алергічних реакцій гіперчутливості сповільненого типу, важливим елементом яких є ендотеліальна дисфункція, яка супроводжувалася активацією і проліферацією рухомих макрофагів (моноцитів), актуалізацією і мобілізацією ендотеліоцитів, індуктивним синтезом і викидом ендотеліну-1, стійким зниженням активності NO-синтази, морфологічними змінами та лімфоїдною інфільтрацією судинної стінки, дизрегуляцією тонузу вазоконстрикторів і вазодилататорів.

Встановлено, що у хворих з гіпоактивним станом імунологічної реактивності організму в період загострення багатоформної ексудативної еритеми відбувається достовірне зниження в 2 рази вмісту натуральних кілерів (CD3CD16/CD56), цитолітичних лімфоцитів (CD3CD15/56) в 2,5 рази, В-лімфоцитів (CD19) в 1,8 рази, фагоцитарної активності гранулоцитів в 2,8 рази, імуноглобулінів класів А в 1,7 рази і підвищення відносної кількості

активованих Т-лімфоцитів CD3+HLA-DR+ в 1,7 рази, і циркулюючих імунних комплексів в 1,4 рази, а при гіперреактивному перебігу – спостерігається в 1,5 рази вище лейкоцитоз, відносний і абсолютний лімфоцитоз в 1,7 рази, зниження вмісту Т-цитотоксичних-супресорів (CD3CD8) в 1,6 рази, натуральних кілерів (CD3CD16/56) в 1,8 рази, цитолітичних лімфоцитів (CD3CD15/56) в 1,7 рази, фагоцитарної активності гранулоцитів, більш виразний перебіг хвороби, ніж при гіпореактивному стані, підвищення імунорегуляторного індексу в 3,3 рази, активованих Т-лімфоцитів (CD3HLA-DR) в 2 рази, достовірне підвищення В-лімфоцитів (CD19) в 1,8 рази, вмісту імуноглобулінів класів А в 2,5 рази, М і циркулюючих імунних комплексів – в 2 рази.

Виявлено у стані ремісії багатоформної ексудативної еритеми дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, збільшення числа Т-хелперів CD3+CD4+ в 36,6 % спостережень, зниження цитотоксичних лімфоцитів CD3+CD8+ – в 30 %, що у 36,7 % хворих є причиною підвищення індексу CD3+CD4+/CD3+CD8+. Даний факт підтверджується гіперреактивним характером імунної відповіді, як алергійної сенсibilізації, хронізації інфекційного процесу.

Запропоновано алгоритм прогнозування у пацієнтів з багатоформною ексудативною еритемою тяжкості перебігу, хронізації запального процесу, а також розвитку аутоімунного запалення. Молекулярно-генетичні дослідження показали, що понад 50-80 % обстежених хворих з БЕЕ мають генотипи мутантних алелів генів TRL-2, IL17A/G197A, GSTM1/+(0), VEGFA/C634G, TP53/Pro72Arg.

Вперше проведено аналіз взаємозв'язку показників імунограми і молекулярно-генетичних маркерів та показано їх діагностичну значимість. Встановлено, що в 59,5 % спостережень в основі частих рецидивів лежать зміни генотипу IL17A/G197A, які обтяжують перебіг або зумовлюють розвиток аутоімунного процесу, що може бути використано для прогнозування ефективності лікування і ризику розвитку ускладнень

багатоформної ексудативної еритеми.

На основі проведеного компарування 12-и експериментальних моделей стоматиту у щурів обґрунтовано закономірність розвитку системної запальної реакції і дисбіотичних порушень на введення будь-якого ксенобіотику, що слід враховувати при формуванні патогенетично визначених схем лікування.

Вперше шляхом моделювання гіперчутливості сповільненого типу у експериментальних тварин встановлена патогенетична роль ендотеліальної системи в розвитку імунологічного запалення: підвищення рівня ендотеліну-1 в крові експериментальних тварин на 43,9 %, збільшення кількості ендотеліоцитів в вираженій стадії апоптозу в 2,9 рази, що визначає необхідність використання патогенетично аргументованих вазоендотеліальних коректорів при лікуванні багатоформної ексудативної еритеми.

Реалізація диференційованого підходу до проведення патогенетично орієнтованого лікування при гіпо- та гіперреактивному клінічному перебігу багатоформної ексудативної еритеми дозволила досягти нормалізації показників імунологічного статусу хворих, нормалізувати біохімічні і біофізичні показники ротової рідини, тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота, мікрокапілярного русла ясен, клітин букального епітелію.

Розроблені нові патогенетично обґрунтовані методи лікування багатоформної ексудативної еритеми в залежності від гіпо-, гіперреактивного показника типу імунної відповіді хворих з токсико-алергічною та інфекційно-алергічною формами БЕЕ дозволяють істотно підвищити ефективність лікування: скорочення терміну епіталізації СОПР при застосуванні солкосерилу в комбінації з циклофероном в 2,9 рази, солкосерилу в комбінації з преднізолоном – в 3,3 рази, відсоток епітелізації ерозії СОПР склав 100 %.

Доведено, що досліджені біохімічні показники можуть бути використані в якості чутливих інформативних біомаркерів для діагностики, оцінки мікробіоценозу та ефективності лікування уражень слизової оболонки порожнини рота при БЕЕ.

**Ключові слова:** багатоформна ексудативна еритема, імунологічний стан, молекулярно-генетичний статус, експеримент, діагностика, лікування.

## ANNOTATION

**Pochtar V.N. Pathogenetic aspects of treatment of patients with multiform exudative erythema of the oral mucosa. - Manuscript.**

Thesis for a doctor degree in Medicine by specialty 14.01.22 «Stomatology» (221 – stomatology). – State Establishment «Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery of NAMS Ukraine», Odesa, 2017.

For the first time, there have been studied regional peculiarities of the erythema exudativum multiforme exudative prevalence and it has been found that young people aged 21-30 (22,15 %) and women (1,5 times more often than men) are most often ill.

For the first time, there has been worked out the concept of development of erythema exudativum multiforme of the mucous membrane of the oral cavity as a systemic dysregulatory immunodeficiency pathology of infectious-inflammatory, toxic-allergic and dysbiotic genesis, which requires a comprehensive approach to its treatment.

The scientific data have been supplemented with the pathogenetic mechanisms of the immune-inflammatory and toxic-allergic reactions of the delayed-type hypersensitivity, the important element of which is endothelial dysfunction, which was accompanied by activation and proliferation of moving macrophages (monocytes), updating and mobilization of endothelial cells, inductive synthesis and endothelin-1 release, stable decrease of the activity of NO-synthase, morphological changes and lymphoid infiltration of the vascular wall, dysregulation of vascular tone and vasodilators.

It was established that patients with a hypoactive state of immunological reactivity of the organism in the period of the exacerbation of erythema multiforme

there have got a significant reduction of the content of natural killers (CD3CD16/CD56) twice, cytolytic lymphocytes (CD3CD15/56) by 2,5 times, B-lymphocytes (CD19) by 1,8 times, phagocytic activity of granulocytes by 2,8 times, immunoglobulins of classes A by 1,7 times, and an increase of the relative number of activated T-lymphocytes CD3+ HLA-DR+ by 1,7 times, and circulating immune complexes by 1,4 times, and at hyper-reactive flow it is observed that leukocytosis is by 1,5 times higher, relative and absolute as well as lymphocytosis is by 1,7 times, decrease in the content of T-cytotoxic suppressors (CD3CD8) by 1,6 times, natural killers (CD3CD16/56) by 1,8 times, cytolytic lymphocytes (CD3CD15/56 ) by 1,7 times, phagocytic activity of granulocytes, a more distinct course of the disease than in a hyporeactive state, an increase of the immunoregulatory index by 3,3 times, activated T-lymphocytes (CD3HLA-DR) by 2 times, a significant increase in B-lymphocytes (CD19) by 1,8 times, the content of immunoglobulins of classes A by 2,5 times, M and circulating immune complexes – by 2 times.

In the remission of erythema exudativum multiforme, there has been an imbalance of the subpopulation composition of T-lymphocytes, an increase of the number of T-helper cells CD3+CD4+ at 36,6 % observations, a decrease in cytotoxic lymphocytes CD3+CD8+ is at 30 %, and at 36,7 % patients there is a reason of increase in the CD3+CD4+/CD3+CD8+. This fact is confirmed by the hyperergic nature of the immune response, as an allergic sensitization, chronic infectious process.

The prediction algorithm is proposed in patients with erythema exudativum multiforme of severity of the course, chronic inflammatory process, as well as the development of autoimmune inflammation. Molecular genetic studies showed that more than 50-80 % of the examined patients with EEM have genotypes of the mutant alleles of the TRL-2, IL17A/G197A, GSTM1/(0), VEGFA/C634G, TP53/Pro72Arg genes.

For the first time, there has been performed the analysis of the relationship between the immunograms and molecular genetic markers and have been shown their diagnostic significance. It was found that 59,5 % of observations on the basis

of frequent relapses there are changes in the IL17A/G197A genotype, which aggravates the course or predetermine the development of the autoimmune process, which can be used to predict the effectiveness of treatment and the risk of complications of erythema exudativum multiforme.

On the basis of the comparison of 12 experimental models of stomatitis in rats it was ground, the regularity of the development of systemic inflammatory reaction and dysbiotic disorders for the administration of any xenobiotic, which should be taken into account when forming the pathogenetically determined regimens of treatment.

For the first time the pathogenetic role of the endothelial system in the development of immunological inflammation has been determined by simulating the delayed type hypersensitivity in experimental animals: an increase of the level of endothelin-1 in the blood of experimental animals by 43,9 %, an increase of the number of endothelial cells in the marked stage of apoptosis by 2,9 times, which determines the need the use of pathogenetically substantiated vasoendothelial correctors in the treatment of erythema exudativum multiforme.

The implementation of a differentiated approach to pathogenetically oriented treatment in the hypo- and hyper-reactive clinical course of erythema exudativum multiforme allowed to achieve the normalization of the parameters of the immunological status of patients, to normalize the biochemical and biophysical parameters of oral fluid, periodontal tissues and oral mucosa, microcapillary gum beds, and buccal epithelium cells.

The have been worked out new pathogenetically grounded methods of treating of erythema exudativum multiforme, depending on the hypo-, hyperergic indicator of the immune response type of patients with toxic-allergic and infectious-allergic forms of EEM, wich can significantly improve the effectiveness of treatment: reduction of the term of mucous membrane of the oral cavity with the use of solcoseryl in combination with cycloferon by 2,9 times, solcoseryl in combination with prednisolone – 3,3 times, the percentage of epithelization of erosion of mucous membrane of the oral cavity was 100 %.

It is proved that the studied biochemical parameters can be used as sensitive informative biomarkers for the diagnosis, evaluation of microbiocenosis and the effectiveness of treatment of lesions of oral mucosa in the EEM.

**Keywords:** exudative erythema multiforme, immunological state, molecular genetic status, experiment, diagnostics, treatment.

## СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Левицкий А.П. Перекисная модель стоматита / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, В.Н. Почтарь // Вісник стоматології. – 2005. – №4. – С. 7-10. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
2. Почтарь В.Н. Лечебное действие про-, пре- и синбиотиков при экспериментальном стоматите / В.Н. Почтарь // Український стоматологічний альманах. – 2012. – №4. – С. 12-14.
3. Почтарь В.Н. Вплив про-, пре- і синбіотиків на стан антиоксидантно-прооксидантної системи слизової оболонки порожнини рота щурів з експериментальним стоматитом / В.Н. Почтарь // Медичний журнал. – 2012. – №2(130). – С. 8-11.
4. Почтарь В.Н. Дисбиотические механизмы патогенеза токсических стоматитов / В.Н. Почтарь // Вісник стоматології. – 2012. – №2(79). – С. 47-49.
5. Почтарь В.Н. Влияние Квертулина на состояние слизистой оболочки полости рта крыс с преднизолоновым иммунодефицитом / В.Н. Почтарь // Journal of Health Sciences of Radom University in Radom (Польша). – 2014. – Vol. 4, №4. – С. 64-70.
6. Левицкий А.П. Влияние биологически активных веществ винограда на воспалительные и дисбиотические процессы в слизистой щеки крыс с преднизолоновым иммунитетом / А.П. Левицкий, В.Н. Почтарь, И.В. Гинжун // Journal of Health Sciences of Radom University in Radom (Польша). – 2014. – Vol. 4, №5. – С. 85-92. *Участь здобувача полягає у проведенні*



*експериментальних досліджень, заборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

7. Почтарь В.Н. Взаимосвязь показателей иммунограммы и полиморфизма гена интерлейкина 17A G-197A у больных многоформной экссудативной эритемой слизистой оболочки полости рта / В.Н. Почтарь // Вісник стоматології. – 2015. – №2(91). – С. 38-42.

8. Почтарь В.Н. Мукозопротекторное действие оральных фитогелей при экспериментальном иммунодефиците / В.Н. Почтарь // Вісник стоматології. – 2015. – №3(92). – С. 9-13.

9. Почтарь В.Н. Диагностическое значение содержания тромбоцитов у больных с многоформной экссудативной эритемой слизистой оболочки полости рта / В.Н. Почтарь // East European Scientific Journal. – 2016. – Vol. 1, №5(9). – С. 93-99.

10. Почтарь В.Н. Биохимические исследования ротовой жидкости пациентов с многоформной экссудативной эритемой / В.Н. Почтарь, А.П. Левицкий, С.А. Шнайдер // Клиническая стоматология (Москва). – 2016. – №2(78). – С. 22-27. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

11. Почтарь В.Н. Влияние сочетанного применения Солкосерила, Лизомукоида, Квертулина на микробиоценоз ротовой полости у больных с МЭЭ / В.Н. Почтарь, А.П. Левицкий, О.А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2016. – №2. – С. 22-27. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

12. Почтарь В.Н. Особенности течения процессов регенерации травмы слизистой ротовой полости крыс, развивающейся на фоне гиперчувствительности замедленного типа / В.Н. Почтарь // Journal of Education, Health and Sport (Польша). – 2016. – Vol. 6, №6. – С. 579-586.

13. Почтарь В.Н. Биофизические показатели клеток буккального

эпителия при многоформной экссудативной эритеме / В.Н. Почтарь, Э.М. Деньга, С.А. Шнайдер // Australian Journal of Education and Science (Австралия). – 2016. – №1(17). – С. 565-574. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

14. Почтарь В.Н. Структурно-функциональные изменения эндотелия при экспериментальной гиперчувствительности иммунитета замедленного типа / В.Н. Почтарь, Е.В. Третьякова, Б.А. Нисибуллин, Л.М. Шафран // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2016. – Vol. 27. – С. 34-39. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, зборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

15. Почтарь В.Н. Функциональное состояние микрокапиллярного русла десны в процессе лечения многоформной экссудативной эритемы / В.Н. Почтарь, Э.М. Деньга, С.А. Шнайдер // Modern Science (Чехия). – 2016. – №2. – С. 155-159. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

16. Почтарь В.Н. Структурно-функциональные изменения в организме крыс при развитии экспериментальной гиперчувствительности организма и возможность коррекции их введением Солкосерила / В.Н. Почтарь, Б.А. Нисибуллин // Journal of Education, Health and Sport (Польша). – 2016. – Vol. 6, №9. – С. 276-284. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

17. Почтарь В.Н. Особенности иммунологического статуса пациентов с многоформной экссудативной эритемой и эффективность применения патогенетически ориентированной терапии / В.Н. Почтарь // The Scientific Heritage –Scientific journal of Hungary (Угорщина). – 2017. – №8(8). – С. 58-63.

18. Почтарь В.Н. Структурно-метаболические изменения в стенке тонкой кишки у белых крыс при экспериментальной гиперчувствительности замедленного типа / В.Н. Почтарь, Б.А. Нисибуллин, Л.М. Шафран, Е.В.

Третьякова // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. – №1(135). – С. 178-183. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

19. Почтарь В.Н. Проницаемость слизистой полости рта при многоформной экссудативной эритеме / В.Н. Почтарь, Э.М. Деньга, С.А. Шнайдер // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2017. – №1(47). – С. 137-142. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

20. Почтарь В.Н. Распространенность и особенности протекания многоформной экссудативной эритемы / В.Н. Почтарь // Інновації в стоматології. – 2016. – №4(14). – С. 50-53.

21. Почтарь В.Н. Оценка эпителизации эрозий и язв слизистой оболочки полости рта при использовании патогенетически ориентированного лечения больных с многоформной экссудативной эритемой / В.Н. Почтарь // Journal of Education, Health and Sport (Польща). – 2016. – Vol. 6, №11. – С. 835-849.

22. Почтарь В.Н. Комплексное лечение многоформной экссудативной эритемы слизистой оболочки полости рта / В.Н. Почтарь, А.Б. Македон // Клиническая стоматология (Москва). – 2009. – №4. – С. 48-52. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

23. Почтарь В.Н. Алгоритм местной терапии многоформной экссудативной эритемы слизистой оболочки полости рта / В.Н. Почтарь, А.Б. Македон, В.Я. Скиба // Клиническая стоматология (Москва). – 2010. – №2. – С. 34-36. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

24. Патент на корисну модель № 16048, Україна, МПК (2006) А61В 5/00. Спосіб оцінки дисбактеріозу порожнини рота / О.В. Деньга, С.В. Гончарук, І.О. Селіванська, В.М. Почтар, О.А. Макаренко, А.П. Левицький - № u 2006 01643; заявл.17.02.06; опубл. 17.07.06. - Бюл. №7.

25. Патент на корисну модель № 31012, Україна, МПК (2008) А61Р 31/00. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / І.О. Селіванська, Ю.В. Цісельський, В.Т. Гулавський, В.М. Почтар, А.П. Левицький, Л.М. Розсаханова - № и 2007 11609; заявл.22.10.07; опубл. 25.03.08. - Бюл. №6.

26. Третьякова Е.В. Исследование эндотелиальной системы при развитии иммунологического воспаления / Е. В. Третьякова, В. Н. Почтарь, Л. М. Шафран, Е. А. Потапов // Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції : VII Націон. конгрес патофізіологів України з міжнар. участю, м. Харків, 5-7 жовтня 2016 р.: тези допов. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – С. 233. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних написанні тез.*

27. Почтарь В. Н. Исследование взаимосвязи показателей иммунограммы и молекулярно-генетических маркеров у пациентов с герпесассоциированной многоформной экссудативной эритемой слизистой оболочки полости рта / В. Н. Почтарь, С. А. Шнайдер // Бюллетень XIV чтений им. В.В. Подвысоцкого (Актуальні питання фундаментальної медицини : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Одеса, 27-28 травня 2015 р.: тези допов.). – Одеса, 2015. – С. 176-178. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	17
ВСТУП .....	19
РОЗДІЛ 1 ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ БАГАТОФОРМНОЇ ЕКСУДАТИВНОЇ ЕРИТЕМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	27
1.1. Етіологія та клінічні прояви багатоформної ексудативної еритеми. ....	27
1.2. Сучасні аспекти імунопатогенезу багатоформної ексудативної еритеми. .....	31
1.3. Герпес-асоційована багатоформна еритема і сучасні підходи до її лікування.....	33
1.4. Роль факторів ендотеліальної дисфункції у патогенезі системних ускладнень .....	38
1.5. Вплив дисфункції на мікробіоценоз слизової оболонки порожнини рота при багатоформній ексудативній еритемі .....	43
1.6. Сучасні підходи в діагностиці та прогнозі клінічного перебігу БЕЕ на основі показників поліморфізму генів .....	47
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	57
2.1. Обґрунтування мети дослідження .....	57
2.2. Загальна характеристика досліджень (дизайн).....	58
2.3. Методи дослідження.....	66
2.3.1. Епідеміологічні методи дослідження.....	66
2.3.2. Клінічні методи дослідження.....	66
2.3.3. Експериментальні методи дослідження.....	67
2.3.4. Імунологічні методи дослідження.....	70
2.3.5. Молекулярно-генетичні дослідження.....	73
2.3.6. Біохімічні методи дослідження.....	74
2.3.7. Біофізичні та оптичні методи дослідження.....	75
2.3.8. Морфологічні методи дослідження.....	75

2.3.9. Статистичні методи дослідження.....	76
<b>РОЗДІЛ 3 ПОШИРЕНІСТЬ І ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БАГАТОФОРМНОЇ ЕКСУДАТИВНОЇ ЕРИТЕМИ.....</b>	<b>77</b>
3.1. Епідеміологічний аналіз поширеності багатоформної ексудативної еритеми слизової оболонки порожнини рота у Одеському регіоні за період 2006-2016 рр. ....	77
3.2. Вивчення закономірностей і особливостей перебігу багатоформної ексудативної еритеми, розробка алгоритму діагностики .....	85
3.3. Діагностичне значення вмісту тромбоцитів у хворих з багатоформною ексудативною еритемою слизової оболонки порожнини рота .....	95
3.4. Вивчення імунологічного статусу організму у хворих багатоформною ексудативною еритемою при гіпореактивному і гіперреактивному перебігу захворювання .....	103
3.5. Оцінка імунологічних показників і стану багатоформної ексудативної еритеми в період ремісії.....	113
3.6. Молекулярно-генетичний статус хворих з багатоформною ексудативною еритемою і прогнозування розвитку аутоімунного запалення .....	117
3.7. Кореляційний аналіз результатів імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень при багатоформній ексудативній еритемі.....	127
3.8. Розробка схем лікування при різних формах багатоформної ексудативної еритеми в залежності від тяжкості перебігу захворювання	130
<b>РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ІМУНО-БІОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ СТОМАТИТУ.....</b>	<b>135</b>
4.1. Зміна маркерів запалення, мікробного обсіменіння, неспецифічного антимікробного захисту в слизовій оболонці щоки щурів при експериментальних моделях стоматиту .....	135
4.2. Мукозопротекторна ефективність про-, пре- і синбіотиків при місцевому і внутрішньошлунковому застосуванні на тлі експериментального стоматиту .....	137

4.3. Мукозопротекторна дія оральних фітогелей при експериментальному імунodefіциті .....	148
4.4. Вплив препарату «Квертулін» на стан слизової оболонки порожнини рота при експериментальному імунodefіциті .....	157
<b>РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВПЛИВУ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ СПОВІЛЬНЕНОГО ТИПУ .....</b>	<b>163</b>
5.1. Розробка експериментальної моделі гіперчутливості сповільненого типу на тваринах .....	163
5.2. Дослідження ефективності застосування різних фармакологічних препаратів при моделюванні пошкодження слизової оболонки порожнини рота на тлі гіперчутливості сповільненого типу. ....	165
5.3. Роль ендотеліальної системи, як маркерного показника системного запального процесу по типу гіперчутливості сповільненого типу.....	177
5.4. Структурно-функціональна характеристика змін в організмі щурів при моделюванні пошкодження слизової оболонки порожнини рота на тлі розвитку гіперчутливості сповільненого типу і її корекції фармакопрепаратами.....	181
<b>РОЗДІЛ 6 КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ БАГАТОФОРМНОЇ ЕКСУДАТИВНОЇ ЕРИТЕМИ З ГІПО-, ГІПЕРРЕАКТИВНИМ ІМУННИМ ПРОФІЛЕМ.....</b>	<b>208</b>
6.1. Вплив комплексної профілактики і лікування багатоформної ексудативної еритеми на стоматологічний статус пацієнтів .....	208
6.2. Оцінка епітелізації ерозій і виразок слизової оболонки порожнини рота при використанні патогенетично орієнтованого лікування хворих з багатоформною ексудативною еритемою різного ступеня тяжкості.....	210
6.3. Оцінка ефективності лікування багатоформної ексудативної еритеми з використанням функціональних проб за методом Ясиновського .....	217

6.4. Ефективність поєданого впливу препаратів «Солкосерил», «Лізомукоїд», «Квертулін» на мікробіоценоз ротової порожнини і біохімічні показники ротової рідини у хворих багатоформною ексудативною еритемою .....	221
6.5. Особливості імунологічного статусу у хворих з багатоформною ексудативною еритемою після проведеної патогенетично обґрунтованої терапії.....	228
6.6. Особливості функціонального стану мікрокапілярного русла слизової оболонки порожнини рота в процесі лікування багатоформної ексудативної еритеми .....	240
6.7. Біофізичні показники клітин букального епітелію у хворих багатоформною ексудативною еритемою.....	245
6.8. Проникність слизової оболонки порожнини рота пацієнтів в процесі лікування багатоформної ексудативної еритеми.....	251
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	259
ВИСНОВКИ.....	286
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	289
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	291
ДОДАТОК А.....	332
ДОДАТОК Б .....	339



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
АФК	– активні форми кисню
БВВ	– борошно з виноградної вичавки
БЕЕ	– багатоформна ексудативна еритема
ВПГ	– вірус простого герпесу
ВРО	– вільнорадикальне окислення
ГАБЕЕ	– герпес-асоційована багатоформна ексудативна еритема
ГСТ	– гіперчутливість сповільненого типу
ГПІ	– гематологічний показник інтоксикації
ГпР	– гіпореактивний
ГР	– гіперреактивний
ДБФ	– дибутилфталат
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕС	– ендотеліальна система
ЗПА	– загальна протеолітична активність
ІД	– імунодефіцит
ІЛ	– інтерлейкін
ІЛШОЕ	– індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ
ІРІ	– імунорегуляторний індекс
ІРО	– індекс резистентності організму
ІСЛМ	– індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів
ІСЛЕ	– індекс співвідношення лімфоцитів до еозинофілів
ІСМЕ	– індекс співвідношення моноцитів і еозинофілів
ІСНЛ	– індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів
ІСНМ	– індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів
ІФН	– інтерферон
ЧПЛ	– червоний плоский лишай
ЛІ	– лейкоцитарний індекс інтоксикації
ЛІм	– модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації
ЛІр	– модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації Б.А. Рейса
ЛПС	– ліпополісахарид
ЛХК	– літохолева кислота
МДА	– малоновий діальдегід
МЛПК	– мононуклеарні лейкоцити периферичної крові
МФ	– макрофаги
НИК	– низькомолекулярні імунні комплекси

ПАФ	– повний ад'ювант Фрейнда
ПК	– природні кілери
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
РР	– ротова рідина
РГФ	– реактанти гострої фази
РСАЛ	– реакція специфічної агломерації лейкоцитів
СД	– ступінь дисбіозу
СОПР	– слизова оболонка порожнини рота
ССД	– синдром Стівенса-Джонсона
ТА / ГА	– токсико-алергічна / герпес-асоційована
ФНП- $\alpha$	– фактор некрозу пухлини альфа
ЦК	– циркулюючі імунні комплекси
ЦП	– церулоплазмін
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
CMV	– цитомегаловірус
EBV	– Epstein-Barr
GST	– глутатіон-S-трансфераза
ICAM	– антиген адгезія
IFN $\gamma$	– інтерферон-гамма
IgA	– імуноглобулін А
IgG	– імуноглобулін G
IgM	– імуноглобулін M
HSV	– Herpes Simplex
MPV	– Mean platelet volume
VCA	– капсидний антиген вірусу Епштейна-Барр

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Проблема вивчення механізмів розвитку, моніторингу, розробки нових методів лікування і профілактики багатоформної ексудативної еритеми слизової оболонки порожнини рота (СОПР) залишається актуальною в сучасній стоматологічній практиці [3, 67, 117, 138, 228, 327, 331].

Багатоформна ексудативна еритема (БЕЕ) (*erythema exudativum multiforme*) – захворювання з гострим циклічним перебігом, схильне до рецидивів, що виявляється поліморфізмом висипань на шкірі і СОПР [49-51]. Єдиної точки зору на етіологію і патогенез БЕЕ на даний час немає. Ряд авторів вважають її поліетіологічним захворюванням, інші – вірусної природи, але більшість приходить до висновку, що алергічний генез в патогенезі БЕЕ має провідну роль [244, 275]. Сенсibiliзація може розвиватися під дією алергенів білкової і небілкової природи, токсинів, продуктів проміжного обміну, аліментарних факторів, лікарських препаратів [72, 316, 343]. Важливим патогенетичним механізмом у розвитку БЕЕ визнаються також аутоімунні реакції, пов'язані з дією ендотоксинів [281].

На даний час встановлен чіткий взаємозв'язок інфекційних і аутоімунних процесів. При цьому, розвиток аутоімунних станів асоціюють з кишковими інфекціями [262]. Серед ймовірних причин розвитку БЕЕ вказуються герпетична і мікоплазменна інфекції [270], медикаментозна гіперчутливість [347].

За даними деяких авторів, до 50 % випадків виникнення інфекційно-алергічної форми БЕЕ має герпес-вірусна природа. Є відомості про виникнення БЕЕ після перенесеного грипу, парагрипу, інфекційного мононуклеозу [340].

В останні роки публікуються багато експериментальних і клінічних робіт, присвячених ролі ендотеліальної дисфункції у виникненні та прогресуванні ряду захворювань [200, 213]. При запаленні ендотеліальні

клітини індукують експресію адгезивних молекул ICAM і VCA, під впливом яких відбувається посилення процесів імунної адгезії, порушення мікроциркуляції і, як наслідок, порушення умов репарації епітелію СОПР [234].

До теперішнього часу невідомі фактори, що лежать в основі ураження СОПР при БЕЕ різної етіології, не вивчений їх взаємозв'язок з гіпо-, гіперактивністю імунітету, не розроблені методи ефективного лікування цієї патології. Все вищевикладене свідчить про актуальність даної проблеми та про важливість подальшого вивчення порушення функціонування епітелію СОПР і пошуку диференційованих методів діагностики і лікування БЕЕ з корекцією ендотеліальної дисфункції судинної системи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»: «Дослідити механізм лікувально-профілактичної дії фітоадаптогенів при стоматологічній патології» (Шифр АМН.065.07; № ДР 0107U000904); «Дослідити порушення стану тканин ротової порожнини за умов системної ендотоксинемії та розробити методи їх корекції» (Шифр АМН.081.11; № ДР 0111U000511); «Дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики стоматологічних ускладнень за умов імунодефіциту» (Шифр НАМН.092.14; № ДР 0114U000379). Дисертант був виконавцем окремих фрагментів зазначених тем.

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи була розробка та клініко-експериментальне обґрунтування нової патогенетично спрямованої концепції лікування хворих з багатоформною ексудативною еритемою, яка передбачає застосування додаткових методів діагностики та використання імунологічних модуляторів, антиоксидантів, вазоендотеліальних коректорів, цито-регенеративних мукозальних гелів і еліксирів.

Для реалізації зазначеної мети були визначені такі основні завдання:

1. Провести аналіз регіональних епідеміологічних особливостей поширеності багатформної ексудативної еритеми, визначити її місце серед інших видів уражень і захворювань слизової оболонки порожнини рота.
2. Вивчити закономірності, основні етапи та особливості клінічного перебігу різних форм захворювання для диференціальної діагностики і лікування БЕЕ слизової оболонки порожнини рота.
3. Оцінити стан імунного статусу хворих при гіпо- і гіперактивній формах багатформної ексудативної еритеми та його динаміку для аналізу закономірностей патогенезу і обґрунтування диференційованих схем лікування захворювання.
4. Визначити особливості молекулярно-генетичного статусу хворих із багатформною ексудативною еритемою та їх роль в прогнозуванні ефективності лікування і ризику розвитку системного запалення аутоімунного генезу.
5. Провести багатфакторний регресійний аналіз генетичних та імунологічних показників у хворих з БЕЕ і оцінити можливість його використання в діагностиці та прогнозуванні перебігу захворювання.
6. Дослідити в експерименті динаміку токсико-алергічного, імунно-запального, дисбіотичного процесів слизової оболонки щокі щурів за умови преднизолонового імунодефіциту та ефективність їх корекції оральними фітогелями.
7. Вивчити в експерименті роль ендотеліальної дисфункції у розвитку патологічних змін СОПР і оцінити можливість використання відповідних біохімічних, імунологічних, молекулярно-генетичних, цитологічних, морфологічних показників як інформативних високочутливих біомаркерів системного запального процесу при реакціях гіперчутливості сповільненого типу.
8. Розробити систему комплексного лікування різних форм БЕЕ з використанням імуномодуляторів, антиоксидантів, вазоендотеліальних

коректорів у поєднанні з циторегенеративними мукозальними гелями, еліксирами і оцінити її ефективність.

*Об'єкт дослідження* – багатоформна ексудативна еритема.

*Предмет дослідження* – патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з багатоформною ексудативною еритемою.

*Методи дослідження:* епідеміологічні, клінічні, імунологічні, молекулярно-генетичні, біохімічні, гістологічні, гістохімічні, цитологічні, біофізичні і статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше вивчені регіональні особливості поширення багатоформної ексудативної еритеми та встановлено, що найбільш часто хворіють молоді люди у віці 21-30 років (22,15 %) та жінки (в 1,5 рази частіше, ніж чоловіки).

Вперше розроблено концепцію розвитку багатоформної ексудативної еритеми слизової оболонки порожнини рота як системної дизрегуляційної імунодефіцитної патології інфекційно-запального, токсико-алергічного і дисбіотичного генезу, що вимагає комплексного підходу до її лікування.

Доповнено наукові дані про патогенетичні механізми імуно-запальних і токсико-алергічних реакцій гіперчутливості сповільненого типу, важливим елементом яких є ендотеліальна дисфункція, яка супроводжувалася активацією і проліферацією рухомих макрофагів (моноцитів), актуалізацією і мобілізацією ендотеліоцитів, індуктивним синтезом і викидом ендотеліну-1, стійким зниженням активності NO-синтази, морфологічними змінами та лімфоїдною інфільтрацією судинної стінки, дизрегуляцією тонузу вазоконстрикторів і вазодилітаторів.

Встановлено, що у хворих з гіпоактивним станом імунологічної реактивності організму в період загострення багатоформної ексудативної еритеми відбувається достовірне зниження в 2 рази вмісту натуральних кілерів (CD3CD16/CD56), цитолітичних лімфоцитів (CD3CD15/56) в 2,5 рази, В-лімфоцитів (CD19) в 1,8 рази, фагоцитарної активності гранулоцитів в 2,8

рази, імуноглобулінів класів А в 1,7 рази і підвищення відносної кількості активованих Т-лімфоцитів CD3+HLA-DR+ в 1,7 рази, і циркулюючих імунних комплексів в 1,4 рази, а при гіперреактивному перебігу – спостерігається в 1,5 рази вище лейкоцитоз, відносний і абсолютний лімфоцитоз в 1,7 рази, зниження вмісту Т-цитотоксичних-супресорів (CD3CD8) в 1,6 рази, натуральних кілерів (CD3CD16/56) в 1,8 рази, цитолітичних лімфоцитів (CD3CD15/56) в 1,7 рази, фагоцитарної активності гранулоцитів, більш виразний перебіг хвороби, ніж при гіпореактивному стані, підвищення імунорегуляторного індексу в 3,3 рази, активованих Т-лімфоцитів (CD3HLA-DR) в 2 рази, достовірне підвищення В-лімфоцитів (CD19) в 1,8 рази, вмісту імуноглобулінів класів А в 2,5 рази, М і циркулюючих імунних комплексів – в 2 рази.

Виявлені у стані ремісії багатоформної ексудативної еритеми дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, збільшення числа Т-хелперів CD3+CD4+ в 36,6 % спостережень, зниження цитотоксичних лімфоцитів CD3+CD8+ – в 30 %, що у 36,7 % хворих є причиною підвищення індексу CD3+CD4+/CD3+CD8+. Даний факт підтверджується гіперреактивним характером імунної відповіді, як алергійної сенсibilізації, хронізації інфекційного процесу.

Запропоновано алгоритм прогнозування у пацієнтів з багатоформною ексудативною еритемою тяжкості перебігу, хронізації запального процесу, а також розвитку аутоімунного запалення. Молекулярно-генетичні дослідження показали, що понад 50-80 % обстежених хворих з БЕЕ мають генотипи мутантних алелів генів TRL-2, IL17A/G197A, GSTM1/+(0), VEGFA/C634G, TP53/Pro72Arg.

Вперше проведено аналіз взаємозв'язку показників імунограми і молекулярно-генетичних маркерів та показано їх діагностичну значимість. Встановлено, що в 59,5 % спостережень в основі частих рецидивів лежать зміни генотипу IL17A/G197A, які обтяжують перебіг або зумовлюють розвиток аутоімунного процесу, що може бути використано для

прогнозування ефективності лікування і ризику розвитку ускладнень багатформної ексудативної еритеми.

На основі проведеного компарування 12-и експериментальних моделей стоматиту у щурів обґрунтовано закономірність розвитку системної запальної реакції і дисбіотичних порушень на введення будь-якого ксенобіотику, що слід враховувати при формуванні патогенетично визначених схем лікування.

Вперше шляхом моделювання гіперчутливості сповільненого типу у експериментальних тварин встановлена патогенетична роль ендотеліальної системи в розвитку імунологічного запалення: підвищення рівня ендотеліну-1 в крові експериментальних тварин на 43,9 %, збільшення кількості ендотеліоцитів в вираженій стадії апоптозу в 2,9 рази, що визначає необхідність використання патогенетично аргументованих вазоендотеліальних коректорів при лікуванні багатформної ексудативної еритеми.

Реалізація диференційованого підходу до проведення патогенетично орієнтованого лікування при гіпо- та гіперреактивному клінічному перебігу багатформної ексудативної еритеми дозволила досягти нормалізації показників імунологічного статусу хворих, нормалізувати біохімічні і біофізичні показники ротової рідини, тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота, мікрокапілярного русла ясен, клітин букального епітелію.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблені нові патогенетично обґрунтовані методи лікування багатформної ексудативної еритеми в залежності від гіпо-, гіперреактивного показника типу імунної відповіді хворих з токсико-алергічною та інфекційно-алергічною формами ББЕ дозволяють істотно підвищити ефективність лікування: скорочення терміну епіталізації СОПР при застосуванні солкосерилу в комбінації з циклофероном в 2,9 рази, солкосерилу в комбінації з преднізолоном – в 3,3 рази, відсоток епітелізації ерозії СОПР склав 100 %.

Доведено, що досліджені біохімічні показники можуть бути використані в якості чутливих інформативних біомаркерів для діагностики, оцінки



мікробіоценозу та ефективності лікування уражень слизової оболонки порожнини рота при БЕЕ.

Результати проведених досліджень впроваджені у клінічну практику консультативно-поліклінічного відділу ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Медичного центру дитячого стоматологічного здоров'я ОНМедУ, відділенні стоматології № 3 Університетської клініки ОНМедУ, КУ «Міська стоматологічна поліклініка № 3» м. Одеси, ДУ «Басейнова стоматологічна поліклініка МОЗ України» м. Одеси, Клініки сімейної медицини «Дент Хаус» (м. Одеса), Стоматологічного центру «ОВАСАК» та включені в учбовий процес кафедр терапевтичної стоматології Одеського національного медичного університету та ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

За матеріалами дисертації надруковано методичні рекомендації: «Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков» (Київ, 2007); «Применение мукозальных гелей в стоматологии» (Одеса, 2012); «Экспериментальные методы воспроизведения стоматита» (Одеса, 2015).

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно визначено напрямки роботи, сформульована мета і завдання досліджень. Проведено інформаційно-патентний пошук, відібрана і проаналізована наукова література по темі, написані статті та дисертація.

Клінічні, експериментальні, біохімічні, біофізичні, токсикологічні, гістологічні, гістохімічні, імунологічні, молекулярно-генетичні та морфологічні дослідження виконані автором спільно зі співробітниками консультативно-поліклінічного відділу, лабораторії біохімії, сектора біофізики ДУ «ІСЦЛХ НАМН України», ДП «Український НДІ медицини транспорту» МОЗ України, НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України, сертифікованих медичних лабораторій «Сінево» і «Діла», лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» та лабораторії «Гермедтех».

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати дисертаційної роботи повідомлені і обговорені на V науково-практичній конференції Асоціації стоматологів Придністров'я «Предиктивность в фундаментальной и клинической стоматологии» (Тираспіль, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фундаментальної медицини» (XIV читання ім. В.В. Підвисоцького) (Одеса, 2015); VII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (Харків, 2016); на семінарах «Нові технології в стоматології» (Одеса, грудень, вересень 2016).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 27 друкованих праць, з яких 23 статті, з них 10 статей у наукових фахових виданнях України та 13 статей у наукових виданнях інших країн (в тому числі 2 огляди літератури), 2 тези у матеріалах науково-практичних конференцій різного рівня, отримано 2 патенти України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 331 сторінці друкованого тексту, містить 71 таблицю, 32 рисунка і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (355 джерел, з них 93 латиницею) і додатків.

## РОЗДІЛ 1

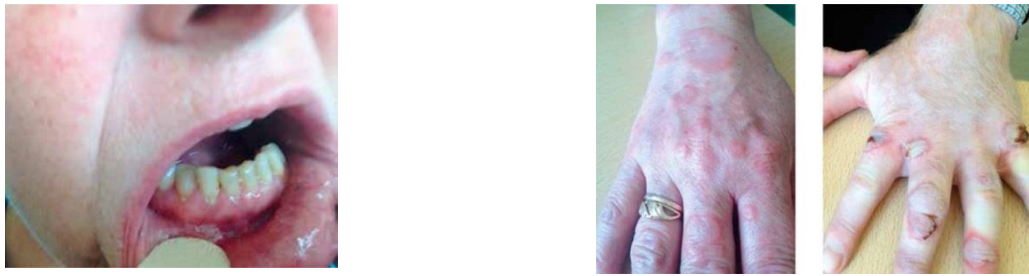
### ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ БАГАТОФОРМНОЇ ЕКСУДАТИВНОЇ ЕРИТЕМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1. Етіологія та клінічні прояви багатоформної ексудативної еритеми.

Багатоформна ексудативна еритема (*erythema exudativum multiforme*) слизової оболонки порожнини рота – складне мультифакторне гострозапальне захворювання, що характеризується поліморфними висипаннями на слизовій оболонці порожнини рота, статевих органів і шкірі, схильне до рецидивів [18, 138, 244, 265, 269, 322]. В основі БЕЕ лежать такі етіологічно патогенетично значущі компоненти, як генетичні особливості хворого, вплив факторів зовнішнього середовища, запальні і імунозапальні реакції, сенсibiliзація (токсико-алергічна і інфекційно-алергічна форми), а також дисбіотичні порушення в організмі [23, 40, 46, 78, 115, 122, 154, 208, 223, 225, 241, 242, 247, 316]. Джерелом сенсibiliзації і загострення БЕЕ є осередки хронічної інфекції, зниження реактивності організму внаслідок гіповітамінозу, переохолодження, вірусних інфекцій, стресів [25, 35].

Відзначено, що багатоформна ексудативна еритема діагностується при мінімальному віці 12 років і максимальному – 78 років, з піком захворюваності між 20-40 років (37,5 % випадків) [283].

Клінічні прояви БЕЕ характеризуються гострим початком з порушенням загального стану, підвищенням температури тіла 37,3<sup>0</sup>; 38<sup>0</sup> до 40<sup>0</sup>С, ревматозними болями. Через 1-3 дні з'являються висипання на слизовій оболонці порожнини рота і шкірі (рис. 1.1), а також можуть локалізуватися на розгинальній поверхні кінцівок, тильній стороні кистей і стоп, долоні, підшви, тулуба, рідко на волосистій частини голови [322, 343].

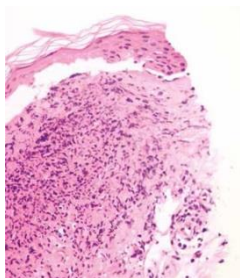


а) - виразки порожнини рота при БЕЕ    б) - типові ураження шкіри на руках

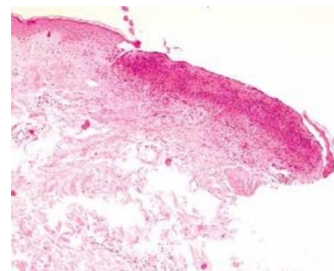
Рис.1.1. Приклади ураження слизових і шкірних покривів у хворих БЕЕ

У пацієнтів присутні плями, пустули, пухирі, рідше зустрічаються елементи по типу «пальпуємої пурпури». При розмаїтті «палітри» кольору елементів мають рожевий або фіолетовий відтінок, ймовірно, пов'язаний з переважанням лімфоцитів.

Основними елементами ураження СОПР є субепітеліальний міхур (в результаті тромбозу капілярів підслизового шару, некрозу, ексудації), а також енантема-еритема (рис. 1.2.) [290].



а) - епідермальний некроз кератиноцитів у злущеному епідермальному фрагменті



б) - накопичення запальних клітин (лімфоцитів, нейтрофілів, еозинофілів) у нижній частині виразки при обмеженому ураженні

Рис. 1.2. Основні елементи ураження СОПР

Симптом Нікольського – негативний. Тяжкість лікування БЕЕ обумовлена характером і площею ураження СОПР [290, 296].

Токсико-алергічна форма БЕЕ характеризується більш яскравою гіперемією, тенденцією до злиття вогнищ, частим ураженням слизової оболонки порожнини рота і геніталій [332]. Розвиток даної форми виключає, зі зрозумілих причин, фактор сезонності, і при ретельному зборі анамнезу

можна виявити «винний» препарат. Так, препарат «Crizotinib» викликав розвиток БЕЕ через тиждень після лікування раку легкого [333]. БЕЕ може розвиватися і після застосування антибіотиків з групи цефалоспоринів, препаратів з групи нестероїдних протизапальних засобів, сульфаніламідів, після введення сироваток або вакцин [3, 214].

Для цієї форми характерно переважно симетричне висипання елементів ураження на шкірі розгинальних поверхонь кінцівок [72]. Пляма або папула червоного кольору до 1-2 см в діаметрі. У центрі плями розташовується папула або бульбашка (кокардоформний елемент), регресія супроводжується вогнищами гіпер- або депігментацією. На слизовій оболонці порожнини рота ознаки гострого запалення – це поліморфні висипання, пухирі, які швидко розкриваються з утворенням хворобливих ерозій. По периферії ерозій є обривки епітелію. Іноді висипання можуть бути у вигляді папул, покритих білим, щільно фіксованими нальотом [304].

Інфекційно-алергічна форма частіше проявляється невеликими елементами, без тенденції до злиття. Пріоритет локалізації: слизова оболонка нижньої губи, верхньої, щік, дна порожнини рота, язика, м'якого піднебіння, а також на кінцівках [254, 255]. Першими проявами служать розлита або органічна еритема і набряк слизової оболонки, на тлі яких виникають субепітеліальні бульбашки різного розміру. Пухирці швидко розкриваються, утворюючи на слизовій оболонці хворобливі ерозії, покриті фібринозним нальотом. На червоній облямівці губ ерозії покриваються кров'яними кірками [301]. У перші дні після розтину бульбашок можна бачити залишки покришки бульбашок – сірувато-білого кольору. Гігієна порожнини рота – незадовільна. На слизовій оболонці порожнини рота ерозії покриваються товстим шаром жовтувато-сірого нальоту. З'являється наліт на зубах і язиці, неприємний запах з рота. Слиновиділення посилюється. Регіонарні лімфатичні вузли збільшені, болючі. Період триває 2-4 тижні. Ерозії епітелізуються 7-12 днів. Після загоєння рубців не залишається [74].

Для даної форми БЕЕ характерний рецидивуючий перебіг, що має характер сезонних загострень (весна-осінь) [336]. Її розвиток може бути

обумовлено наступними збудниками: вірусом простого герпесу, *Micoplasma pneumoniae*, вірусом Коксакі, гістоплазми, паротиту, туберкульозної палички, гемолітичного стрептококу, *Chlamidia trachomatis* та ін. [315].

Частина опублікованих на даний час робіт присвячена етіопатогенетичній ролі герпетиформних вірусів (Herpesviruses), різних типів вірусів Herpes Simplex (HSV), Epstein-Barr (EBV) і Cytomegalovirus (CMV) [270]. За даними деяких авторів, до 50% випадків виникнення інфекційно-алергічної форми має герпес-вірусну природу [269]. Є відомості про виникнення БЕЕ після перенесеного грипу, парагрипу, інфекційного мононуклеозу [346].

Синдром Стівена-Джонсона – важка форма БЕЕ, характеризується гострим початком, температурою тіла до 40<sup>0</sup>С, рясним плямисто-папульозний висипом на шкірі грудей, долонях, підошвах. Одночасно уражаються всі слизові оболонки організму людини – порожнини рота, очей, носа, статевих органів [15, 32, 45, 312, 348, 352].

Деякі автори вважають лікарську токсикодермію початковим проявом БЕЕ і пояснюється це тим, що провокуючими факторами для розвитку даного захворювання є ліки, хімічні речовини. У клінічній картині так само, як при БЕЕ, відзначається поліморфізм. Відмінною особливістю лікарської токсикодермії є те, що висипання при даному захворюванні зливаються аж до ерітродермічного ураження, закінчується клінічна картина виникненням на місці висипань крупнопластинчатого лущення. Часта локалізація – тулуб і кінцівки. Суб'єктивно хворих турбують свербіж, печіння. Перебіг даного дерматозу за умови скасування ліків-алергенів – нетривалий (7-10 днів) [138].

Описано також випадок фотоалергічної токсидермії, викликаній лікарським препаратом Tocilizumab, що представляє собою ураження, подібне багатформній еритемі. Це протиревматичний препарат, біологічно модифікує захворювання, призначений для ІЛ-6 рецепторів і використовується для лікування аутоімунних захворювань [296].

## 1.2. Сучасні аспекти імунопатогенезу багатоформної ексудативної еритеми.

БЕЕ є іммуноопосередкованим захворюванням [184, 283, 296, 308, 315, 331, 332]. З позиції алергології БЕЕ – змішана реакція з рисами гіперчутливості негайного та сповільненого типу [292, 314, 325]. Фон багатоформної ексудативної еритеми – атопія, що виражається у підвищенні загального IgE, персистенція хронічної інфекції у організмі, зниження іммуноглобуліну А (IgA). Мікробні токсини сприяють гіперпродукції IgE і тим самим посилюють готовність організму хворого до гіперреактивної реакції на антигенне навантаження [172, 240, 323, 344, 346, 347, 355].

У патогенезі БЕЕ велике значення відводиться алергічних реакцій III типу (іммунокомплексний тип), при цьому важливу роль відіграє цитотоксична дія лімфоцитів на клітини епідермісу [3, 4, 79, 177, 178, 202, 321, 336]. Патогенні властивості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в значній мірі визначаються співвідношенням концентрацій антигену і специфічних антитіл [276, 317]. Низькомолекулярні агрегати погано активують комплемент і слабо взаємодіють з FC-рецепторами лейкоцитів. Великі – добре пов'язують комплемент, легко прилипають до еритроцитів і виводяться системою мононуклеарних фагоцитів. Через активацію початкових етапів класичного шляху системи комплементу імунні комплекси формують C3-конвертазу і ковалентно фіксують її продукт – C3b. CR1-рецептори, присутні на еритроцитах, пов'язують молекули C3b, а з ними і імунні комплекси. Під дією присутнього в плазмі крові фактора 1 відбувається інактивація C3b. Він перетворюється в iC3b, що має низьку афінність взаємодії з CR1, але високу спорідненість до рецепторів макрофагів CR3 і CR4 (рис. 1.3). В результаті при контакті еритроцитів з макрофагами печінки і селезінки імунні комплекси залишають еритроцити і фіксуються на фагоцитах [131].

Оцінка вмісту циркулюючих імунних комплексів у хворих БЕЕ і виявлення підвищення їх рівня може бути показником схильності цієї категорії хворих до розвитку аутоімунних захворювань. У нормі ЦІК швидко

елімінуються з крові, але при тривалій дії антигенів рівень ЦК у крові підвищується [314, 317]. Також підвищення відбувається і при захворюваннях, що характеризуються розвитком аутоімунних процесів [5, 6, 7, 94, 319].

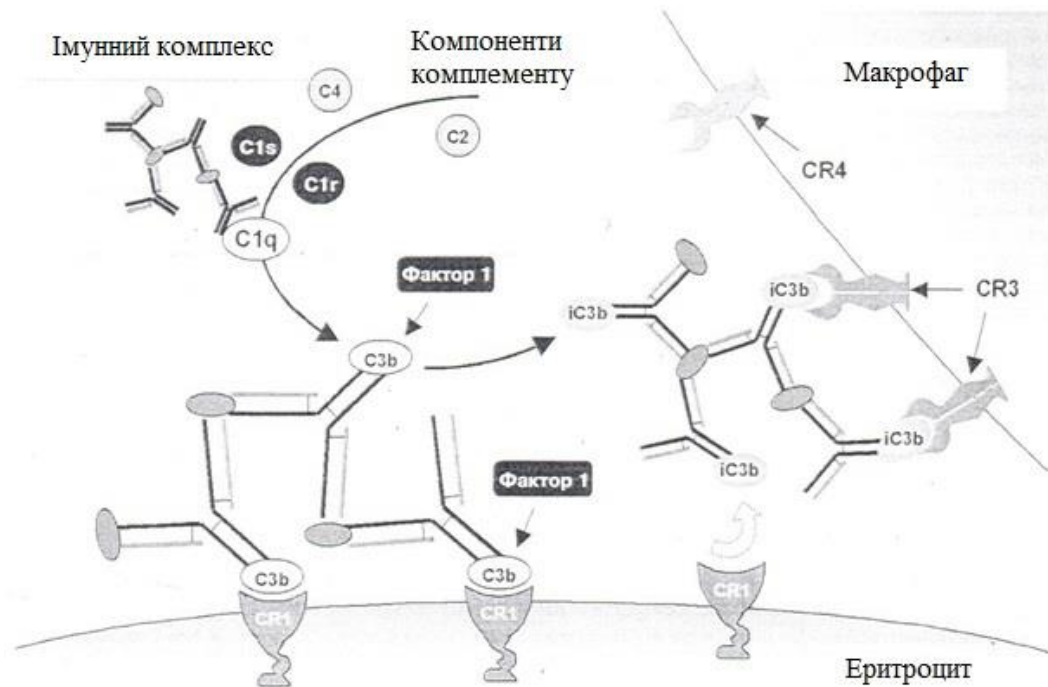


Рис. 1.3. Молекулярні механізми фіксації імунних комплексів на еритроцитах і подальшого їх переміщення з еритроцитів на макрофаги

Підвищення вмісту ЦК випадків може свідчити про розвиток гуморальної імунної відповіді на антиген. Далі опсонізація імунних комплексів призводить до утворення анафілатоксину C3a і C5a [308], ініціюючи вивільнення гістаміну, протеаз, TNF- $\alpha$  і приводячи до підвищення судинної проникності [310].

Тканинні макрофаги під дією анафілатоксинів активують ендотеліальні клітини, відповідно збільшуючи проникність судин для проникнення ЦК у периваскулярний простір [152].

Кілька досліджень показали, що патогенез БЕЕ узгоджується з реакцією сповільненої гіперчутливості [197]. Захворювання починається запаленням, яке ініціює інтерферонгамма (IFN- $\gamma$ ), який виділяється з клітин CD4 + у відповідь на вірусні антигени. Аутореактивні Т-клітини, викликані вірусною інфекцією, грають роль в патогенезі. Ініціюється запальний каскад, який



включає експресію IFN- $\gamma$  індукованих генів, збільшення поглинання циркулюючих лейкоцитів, моноцитів, природних кілерів (NK-клітини) і набір аутореактивних Т-клітин, що згенерований молекулярною мімікрією [210]. Встановлено, що при різних формах БЕЕ виявлено зниження вмісту в сироватці крові інтерферону- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), що обумовлювало компенсаторну проліферацію  $\beta$ -лімфоцитів і надлишкове вироблення антитіл [268].

Багатоформна ексудативна еритема, обумовлена впливом великої кількості тригерних факторів, характеризується множинними елементами, явищами загальної інтоксикації, частими і тривалими загостреннями, нерідко виникає в осіб жіночої статі. Перебіг захворювання супроводжується порушенням клітинноопосередкованих реакцій. Відзначено переважання активаційних процесів, про що свідчив приріст експресії маркерів активації CD25+ і CD71+ і HLA-DR, збільшення вмісту лімфоцитів з рецептором CD30+, що є маркером Th2-типу клітин, а також підвищений рівень В-клітин з високою здатністю до синтезу імуноглобулінів. Порушення в цитокіновому профілі, характеризувалися збільшенням рівня фактору некрозу пухлини альфа (ФНО- $\alpha$ ), ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-6, низький вміст IFN- $\gamma$  сприяв зниженню контролю за продукцією ІЛ-4. Спостерігалися пригнічення природної цитотоксичності і дисбаланс в системі інтерферону [116, 129, 333].

### **1.3. Герпес-асоційована багатоформна еритема і сучасні підходи до її лікування.**

Herpes viruses відносяться до персистуючих інфекцій, які тривалий час можуть перебувати у латентному стані, що змінюється періодами активної реплікації і можливими клінічними маніфестаціями [71, 72, 91, 117, 130, 164, 176, 218-222, 268, 272, 273, 290, 301].

Вірус простого герпесу (ВПГ) є найбільш поширеним попередником багатоформної еритеми, тому можливість ВПГ-індукованого захворювання слід розглядати у всіх пацієнтів. Історія уражень і пов'язаних з ними клінічних

даних забезпечує найбільш важливу інформацію для діагностики багатоформної еритеми [73, 74, 279, 303, 304, 335].

ВПГ вирізняється широкою поширеністю і, при наявності імунних порушень, схильністю до частих рецидивів. У ряді випадків герпетичний процес провокує розвиток герпес-асоційованої БЕЕ, яка характеризується дисімуноглобулінемією (IgA і IgE),  $\beta$ -лімфоцитозом, зниженням інтерферогенезу, напругою спонтанної і зниженням індукованої продукції інтерлейкінів (ІЛ-4 і ІЛ-6). Наявність цих ознак в імунограмі пацієнта з частими рецидивами лабіального герпесу говорить про високу ймовірність розвитку у нього БЕЕ, методом профілактики якій служить прийом системних ациклічних нуклеозидів і препаратів альфа-інтерферону, зокрема віферону [187, 193].

Герпес-асоційована БЕЕ (ГАБЕЕ) передбачає наявність в організмі постійного сенсibiliзуючого фактору, наслідком чого є зміна реактивності макроорганізму, можливо, по типу гіперреактивної реакції сповільненого типу, і цілком вірогідний розвиток алергічної реакції. У хворих ГАБЕЕ спостерігається підвищена продукція прозапальних цитокінів на фоні зниженої кількості основних імунорегуляторних клітин (лейкоцитів, лімфоцитів, CD3 позитивних клітин), що може бути потенційним фактором зриву роботи імунної системи в організмі. Часті рецидиви ГАБЕЕ, зниження рівня імунокомпетентних клітин, гіперпродукція цитокінів, що супроводжують виражені запальні явища на шкірі, можуть бути підставою для включення в терапію хворих препарату, що складається з імунорегуляторних пептидів [270].

Структурні та метаболічні зміни у лімфоцитах крові, а також порушення у функціональній активності нейтрофілів, що спостерігаються під час клінічного періоду ремісії у період рецидивуючої герпесвірусної інфекції, є причиною, що зумовлює рецидиви захворювання, і може розглядатися як критерій застосування імунної реабілітації [91].

Важливим кроком у лікуванні багатформної еритеми є виявлення та припинення, або запобігання контакту зі збудником. Оскільки немає ніяких конкретних діагностичних тестів, рання діагностика захворювання є необхідною для негайного належного лікування. Надаючи відповідну інформацію і навчаючи пацієнта, лікарі можуть грати певну роль у запобіганні рецидивів цих уражень [279].

Пацієнти повинні бути опитані про симптоми, що передують захворюванню, а також про застосування в недавньому часі будь-яких нових ліків. Клінічний курс лікування багатформної еритеми, як правило, самообмежений, розсмоктування відбувається протягом декількох тижнів без істотних ускладнень. Проте, в деяких випадках захворювання рецидивує часто протягом року. Більшості пацієнтів з багатформною еритемою можна призначати тільки симптоматичну терапію. Однак, пацієнтам з важкою формою багатформної еритеми може знадобитися госпіталізація для гідратації, знеболювання, протівірусної терапії і системних стероїдів [123].

Незважаючи на інтенсивний пошук ефективних способів лікування БЕЕ, єдина концепція в системній терапії БЕЕ відсутня, а опубліковані дані носять фрагментарний характер. Наводяться дані обстеження 23 хворих еритемами, з яких 19 хворих ГАБЕЕ і 4 хворих еритемою кільцеподібною відцентровою Дар'є. У хворих на початку дослідження і через 2 тижні після терапії препаратом протекфлазид проводилося визначення рівнів експресії TLRs в мононуклеарних лейкоцитах периферичної крові (МЛПК), в клітинах шкіри і клітинах епітелію зіву. Хворим також визначали вміст субпопуляцій лімфоцитів, що експресують поверхневі маркери CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD21+, CD23+, CD72+, CD25+, HLA-DR в периферичній крові методом проточної цитометрії [319]. Після лікування протекфлазидом у хворих ГАБЕЕ і еритемою кільцеподібною відцентровою Дар'є спостерігали нормалізацію Т-клітинного і В-клітинного ланок імунітету у вигляді підвищення загального числа лімфоцитів, CD3+, CD4+, CD21+, CD72+. При дослідженні рівнів експресії TLRs після імунотерапії спостерігається підвищення числа TLR 2, 3,

4, 7, 8, 9 на МЛПК, особливо виражене в відношенні TLR2, в епітелії слизової зіву і шкірі – підвищення експресії TLR3, 7, 9 [72].

Ю. Кузьмук-Хрустальова з співавт. [90] провели роботу по оцінці клініко-імунологічної ефективності та безпеки застосування панавіру у хворих БЕЕ. Е.В. Сорокіна з співавт. [228] спостерігали нормалізацію Т- і В-клітинних ланок імунітету у вигляді підвищення загального числа лімфоцитів на тлі лікування Протефлазідом [340]. Т.М. Соколова з співавт. [227] вперше показали, що препарати «Рідостін», «Циклоферон» і «Інгавірін», що володіють антивірусною і імунорегуляторною активністю, стимулюють транскрипцію генів TLR- і RLR-рецепторів і факторів сигнальної трансдукції в клітинах крові людини, що підвищує ефективність лікування. А.А. Забишний [67] для лікування БЕЕ з геморагічними проявами пропонує використовувати біофлавоноїди: рутин, аскорутин всередину, а масло шипшини, настій череди і іруксол – для місцевого лікування. Азам В.В. [2, 327] розглядає комплексне застосування противірусних препаратів (ацикловір, валацикловір) і імунопептиду «Суперлімф» у хворих з герпес-асоційованою БЕЕ, як більш ефективне [2, 343, 343]. П.В. Пігаревский з співавт. [152] провели аналіз імунозапальних реакцій в судинній стінці у людини, який показав, що для нестабільних атеросклеротичних уражень характерні численні мононуклеарно-клітинні інфільтрати. Нерідко в лікувальній практиці в комплексній базовій (антигістамінній, десенсибілізуючій, дезінтоксикаційній) терапії лікарями використовується також інтерферон і преднізолон.

Запропоновано методику лікування БЕЕ, яка включала валацикловір (20 мг на кг маси тіла), а також противірусний імуноглобулін, антигістамінні засоби і мембранний плазмофорез. Крім безпосередньої взаємодії з вірусними частинками, важливим лікувальним ефектом специфічних імуноглобулінів є їх імуномодулюючий ефект. Пацієнти групи порівняння отримували стандартну терапію (детоксикаційні, імунотропні, антигістамінні засоби). Частині пацієнтів призначали преднізолон в дозі 30 мг/добу. Епітелізація осередків ураження до 10-го дня лікування в основній групі спостерігалася у 39 (92,9±0,9 %); в групі порівняння– у 27 (67,5±1,6%)

( $p < 0,001$ ). Збільшення ФНО- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 в гостру фазу захворювання і зниження в фазу реконвалесценції вказувало на позитивний прогноз і зменшення ризику рецидивів. У пацієнтів з тяжким перебігом герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми рівень ІЛ-4 не відрізнявся від показників контрольної групи, що означало істотне порушення імунної відповіді [174]. Пропонована методика виявилася високоефективною при лікуванні стійких форм ГАБЕЕ. Застосування екстракорпоральних методів лікування герпес-асоційованих захворювань дозволяє нормалізувати імунні показники і знизити ризик розвитку аутоімунної патології [314].

В даний час, системні стероїди не рекомендуються для легкої форми БЕЕ, а для важкої – використовуються. Дози не повинні перевищувати 40-60 мг/добу (0,5-1 мг/кг). Альтернативна терапія на 7-10 днів [278].

Для лікування хворих з тяжкою рецидивуючою формою багатоформної еритеми рекомендується препарат азатіоприн (від 100 до 150 мг/добу або 2 мг/кг у хворих з нормальною активністю тіопурин метилтрансферази), імунодепресанти (1000 мг два рази на день), або дапсон (від 100 до 200 мг/добу) [222].

У хворих БЕЕ лікування препаратом «Іммуновак-ВП-4» сприяло достовірному ( $p < 0,05$ ) підвищенню рівня сироваткового ІFN $\gamma$ , незначному ( $p > 0,05$ ) підвищенню ІЛ-1 $\beta$  на тлі TGF- $\beta$ , який полегшує співпрацю клітин у імунній відповіді, і зниженню ІЛ-17. Лікування «Кагоцелом» призвело до підвищення ІЛ-4 ( $p > 0,05$ ), ІЛ-2, ІFN $\gamma$  ( $p < 0,05$ ) і зниження TGF $\beta$  і ІЛ-12 ( $p < 0,05$ ). При цьому базисна терапія сприяла достовірному підвищенню ІЛ-5 і зниженню ІЛ-6, ІЛ-12, ІFN $\gamma$  [338].

Запропоновано включати до курсу лікування препарат «Даназол», який використовується для лікування опосередкованих імунних захворювань. Препарат має слабку андрогенну активність, показаний при лікуванні як ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, так і аутоімунної тромбоцитопенії, пов'язаної із захворюваннями сполучної тканини [295].

Методи лікування, які мають здатність вибірково блокувати апоптоз кератиноцитів, мають значний потенціал для лікування синдрому Стівенса-Джонсона. Внутрішньовенний імуноглобулін містить антитіла проти Fas-рецептора, який може блокувати молекулярну взаємодію Fas-Fas ligand і, отже, апоптоз кератиноцитів. В даний час рекомендованим режимом лікування є 1 г/кг /добу внутрішньовенного імуноглобуліну протягом трьох днів, даючи, таким чином, загальну дозу 3 г/кг. Високі дози внутрішньовенного імуноглобуліну, мабуть, є доцільним і безпечним вибором серед специфічних способів лікування, наявних в даний час і попередньо пройшли випробування [32].

Патч тестування хлоргексидин діацетат і диглюконат хлоргексидину може бути корисним. Тестування для негайного типу алергії у пацієнтів з позитивним тестом патч реакції на хлоргексидин рекомендується. Продукти, що містять хлоргексидин, використовуються в медичних установах і в косметичці, є потенційними причинами сенсibiliзації і алергії. Повторне опромінення є звичайним явищем, підкреслюючи той факт, що пацієнти і медичний персонал повинні бути добре поінформовані про можливі джерела впливу [321].

В даний час в клінічній практиці для лікування гострих і хронічних запальних захворювань, що супроводжуються імунодефіцитним станом і порушенням репаративних процесів, використовується комплекс природних імунопептидів з активністю інтерлейкінів 1, 2, 6, фактору некрозу пухлини- $\alpha$ , трансформуючого фактору росту бета-фактору, інгібуючої міграції фагоцитів. Препарат знижує розвиток запальних реакцій, стимулює регенерацію та епітелізацію, регулює синтез колагену і проліферативну активність фібробластів шкіри, надає пряму противірусну та противобактеріальну дію [61-63, 66, 160, 339].

#### **1.4. Роль факторів ендотеліальної дисфункції у патогенезі системних ускладнень**

Патологічний процес, що супроводжується запальною реакцією, завжди включає судинний компонент, патофізіологічна роль якого визначається посиленням кровотоку, тенденцією до локальної та системної вазоконстрикції (або, рідше, вазодилатації), гіпертензії, гіпоксії, зміни гематокриту, активації і мобілізації лейкоцитів, макрофагів, ендотеліоцитів [9, 27, 64, 93, 118, 170, 173, 185, 200, 201, 215, 234, 258, 259, 326, 329]. Універсальний характер подібної реакції підтверджується численними даними клінічних спостережень і експериментальних досліджень, в яких її появу пов'язують з дією різноманітних за своєю природою і властивостями етіологічних факторів (фізичних, хімічних, мікробних, вірусних і навіть психофізіологічних) з локальними і системними стимулами [80, 205, 213, 236, 240, 306]. Ймовірно, це визначається поліфункціональністю самих ендотеліоцитів (вони здійснюють, як відомо, бар'єрну, метаболічну, біосинтетичну, транспортну, гомеостатичну, реологічну і репаративну функції). Разом з лейкоцитами, тромбоцитами і макрофагами, а також численними синтезуємими цими клітинами гуморальними факторами білкової і ліпопротеїдної природи ендотеліоцити утворюють ендотеліальну систему [30, 52]. У забезпеченні ефективного функціонування ендотеліальної системи, судинного і мікроциркуляторного гомеостазу, а також запобіганню ендотеліальної дисфункції провідна регуляторна роль належить вазодилататорам NOx, інтерлейкіну IL1, IL6, TNF, з одного боку, і вазоконстрикторів ендотеліну (переважно ET1), з іншого [68]. Слід звернути увагу на той факт, що вазоконстрикція забезпечується практично тільки одним синтезуємим ендотеліоцитом (і в набагато меншому ступені іншими учасниками системи) – ET. Ендотелін-1 є найпотужнішим з усіх ендогенних вазоконстрикторів, в 100 разів перевищує ефекти норадреналіну, в 10 разів – ангіотензину II. Однак, абсолютно не правомірно зводити поліфункціональність цього пептиду тільки до вазоконстрикції. Він володіє також вираженою протизапальною дією, викликає проліферацію гладких, епітеліальних і інших видів клітин, підвищує проникність мікросудинного русла, активує лейкоцити (перш за все, нейтрофіли), стимулює продукцію цитокінів, будучи одним з провідних

гуморальних регуляторів запальних і токсико-алергічних процесів. Фізіологічна роль ендотеліну, як і ступінь їх участі в патогенезі великого числа патологічних процесів різного генезу і локалізації, вивчена вкрай недостатньо і вимагає проведення подальших комплексних досліджень.

Ендотелій бере участь у регуляції тонуусу судин, гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові у судинну стінку, синтезі факторів запалення і їх інгібіторів, здійснює бар'єрну функцію. Дисфункція ендотелію – це порушення балансу взаємовідносин між вазоконстрикторними і вазодилаторними факторами, які секретуються ендотелієм судинної стінки. Найбільш значними вазоактивними сполуками є оксид азоту і ендотелін [134, 136, 274].

Підвищена продукція NO в нормі пригнічує синтез ендотеліну-1, тому інформативним маркером ендотеліальної дисфункції є утворення активного ендотеліну ET (1-21). Ендотелін є вазоконстрикторним пептидом, що складається з 21 амінокислотного залишку. У нормі активність даного ферменту дуже низька. Секрецію ET-1 з клітин стимулюють ІЛ-1, адреналін, цитокін ФНО-, іони кальцію, гіпоксія, стрес. ET-1 володіє мітогенною (рістстимулюючою) активністю щодо клітин ендотелію, і здатний викликати експресію молекул адгезії на ендотеліальних клітинах [274].

Серед причин ендотеліальної дисфункції найбільше значення мають: гемодинамічні фактори (пристіночна напруга зсуву, трансмуральний тиск), дисліпотеїнемія, гіпергомоцистеїнемія, гіперглікемія, вільнорадикальне пошкодження ендотелію [22, 31, 44, 56, 69, 70, 75, 84, 126, 139, 155, 209, 252, 349].

Традиційні фактори ризику серцево-судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, інсулінорезистентність, цукровий діабет, куріння) супроводжуються порушеннями нормальної функції ендотеліальних клітин [34, 128, 140, 267, 337]. Фактором ризику є також і вірус простого грипу, який вражає не тільки респіраторний тракт, але і інші органи, такі як кишечник, мозок, серце і кровоносні судини. Він може повноцінно репродукуватися у ендотелії кровоносних судин і викликати пошкодження його клітин [124].



Попадання інфекційного агенту в організм призводить до активації вродженого імунітету, дія якого спрямована на елімінацію патогену [35]. Ендотелій судин, поряд з імунокомпетентними клітинами, бере участь у функціонуванні вродженого імунітету, синтезує фактори, що підтримують антизапальний фенотип ендотелію. На інтервенцію патогену клітини ендотелію судин разом з лейкоцитами крові реагують ланцюгом подій, що призводять до розвитку запального процесу: активації продукції прозапальних цитокінів, експресії молекул клітинної адгезії, що супроводжується підвищенням інтенсивності рекрутування і трансміграції лейкоцитів через шар ендотелію в субендотеліальний простір і вогнище запалення. Ендотеліотропні потенції характерні для ВПГ-1, широко розповсюдженого в людській популяції. ВПГ-1 виявляється в ендотелії кровоносних судин біоптатів органів людини, а його нуклеїнова кислота ідентифікована в зразках нормальної і атеросклеротично зміненої аорти. Крім того, культивовані клітини ендотелію судин експресують рецептори для ВПГ-1 [350]. Для профілактики і лікування вірусних захворювань, в т.ч викликаних ВПГ-1, використовують препарати інтерферону. Лікувальний ефект інтерферону пов'язаний як з антивірусною, так і з імуномодуючою активністю [256].

Ендотеліальна дисфункція відіграє також суттєву роль у генезі багатьох цереброваскулярних захворювань [29, 56] головного мозку. У більшості досліджень цей термін використовується як синонім дисбалансу ендотеліального синтезу NO, який є сигнальним фактором, що бере участь в опосередкуванні його функції. NO здатний як пригнічувати, так і активувати апоптоз, посилювати процеси ангіогенезу, неоангіогенезу, підвищувати рівень проліферації і метастазування пухлинних клітин [39]. Важливе значення у формуванні дисфункції ендотелію може мати посилення окисного стресу [86, 87, 103, 104].

Вивчено взаємини показників активації ендотелію з маркерами активності запального процесу у хворих на системний червоний вовчак. Виявлено позитивні кореляції між маркерами активації судинного ендотелію і маркерами запалення: між рівнем С-реактивного білку і ревматоїдним

фактором; рівнем sVCAM-1 і кількістю ДЕ; SLAM, SLEDAI і маркером запалення С-реактивного білку ( $R=0,78$ ,  $p<0,05$ ;  $R=0,75$ ,  $p<0,05$ , відповідно); SLAM, SLEDAI і маркером активації ендотелію sVCAM-1 ( $R=0,59$ ,  $p<0,05$ ;  $R=0,51$ ,  $p<0,05$ , відповідно). Таким чином, у хворих на системний червоний вовчак підвищений рівень IL-8, sVCAM-1, аг-ФВ, що призводить до пошкодження ендотелію [200].

Наявність кореляційних взаємозв'язків рівнів неоптерину, інгібітору тканинного активатору плазміногену-1, ендотеліну-1 з гормонами гіпофізарно-тиреоїдної ланки свідчить про вплив гіпотиреоїдної дисфункції щитовидної залози на індукцію аутоімунної відповіді, розвиток ендотеліальної дисфункції та прокоагуляційних змін крові при ішемічній хворобі серця [278].

Рядом авторів відзначено, що при зміні конфігурації ендотеліоцитів в умовах «ендотоксिनних атак» підвищені концентрації фактору некрозу пухлин, С-реактивного білку, окремих цитокінів і, головним чином, окислених ліпопротеїдів низької щільності (в тому числі, і при нормоліпідемії) сприяють зниженню синтезу гепрану – ключового компоненту субендотеліального матриксу – і збільшенню розмірів міжендотеліальних щілин. Навіть короточасне підвищення проникності ендотелію для активізованих ендотоксину-макрофагів при черговому «ендотоксिनному залпі» значно посилює ендотеліальну дисфункцію [205].

Серед метаболічних препаратів корекції ендотеліальної дисфункції найбільше значення останнім часом отримали коензим Q10, триметазидин (предуктал), мексидол, мексикор, солкосерил, застосування яких залишається небезуспішним [1, 320]. Сприятливий судинний ефект цих препаратів забезпечується за рахунок багатьох механізмів: підвищення біоактивності або посилення вироблення NO внаслідок активації рецепторів пероксисом, збільшення продукції і/або біодоступності вазодилатуючих агентів, прояви гіполіпідемічної активності [136].

Відома сприятлива дія на ендотеліальну дисфункцію антагоністів ангіотензинових рецепторів, ефектів статинів, антагоністів кальцію, замісної

гормональної терапії, метаболічних препаратів, які заміщають природні і синтетичні ендотеліальні субстанції (ідея використання L-аргініну) [28].

Лікування ендотеліальної дисфункції має також включати засоби, що зменшують концентрацію ендотоксинів грамнегативних мікроорганізмів у плазмі крові (ентеросорбція), що усувають причину хронічної ендотоксинової агресії (дисбіоз кишечника – метаболічні пробіотики), що стимулюють роботу ендотоксинзв'язуючих і ендотоксинелімуючих органів (печінка – рослинні гепатопротектори), що запобігають підвищеній проникності ендотелію (рослинні ендотеліопротектори – кверцетин-глюкуронід та ізокверцетин) [16, 21, 24, 30, 40, 42, 43, 59, 60, 99-102, 110, 112, 135, 151, 153, 158, 165-167, 171, 190, 191, 196, 198, 199, 203, 212, 216, 217, 226, 235, 245, 266].

### **1.5. Вплив дисфункції на мікробіоценоз слизової оболонки порожнини рота при багатоформній ексудативній еритемі**

Ендогенна інтоксикація являє собою прояви поліорганної і полісистемної недостатності за рахунок накопичення у тканинах і біологічних рідинах організму екзо-ендотоксинів [25, 47, 77, 85, 88, 89, 97, 98, 105, 156, 157, 186, 195, 204, 231, 243].

Діагностика ендогенної інтоксикації ґрунтується на аналізі крові, температурі, загальному стані, мікробіологічній, цитологічній діагностиці. Для розвитку запальної реакції важливі мікрофлора і віруси (активність). Кінцевим результатом функціонування багатоланкової імунної системи є збереження мікробного гомеостазу в макроорганізмі, порушення якого створює передумови для розвитку патологічних процесів [127, 169, 206, 246, 248, 256, 281]. Тому, будь-які порушення в роботі імунної системи негативно позначаються на кількісний та якісний склад мікробіоти [13, 14, 20, 26, 103, 207]. Вроджені і набуті порушення імунітету призводять до неправильного реагування на впровадження інфекційного агенту [19, 291]. В даному випадку розвиток патологічного процесу може характеризуватися гіперреактивною

запальною реакцією, необхідно враховувати індивідуальну відмінність в наборі генів для забезпечення здатності набутого імунітету індивідуально.

При цьому враховується: інфекційний чинник (інфекційний агент, вірус); аутоімунний фактор (окреме захворювання СОПР); алергічний фактор (з проявами на шкірі і СОПР).

Результатом спільної симбіотичної діяльності клітин епітелію і фізіологічної мікрофлори є формування складної специфічної приепітеліальної структури – приепітеліального слизового бар'єру (біоплівки, мікробіологічного бар'єру), який складається з слизу, молекул секреторного IgA, індигенної флори (нормальної мікрофлори) і її метаболітів і захищає слизову оболонку кишечника від деградації, фізичної і хімічної агресії, від адгезії патогенних мікробів, дії бактеріальних та інших токсинів. Мікробіологічний бар'єр забезпечує стійкість до колонізації; конкуренцію з патогенами за поживні речовини, вітаміни, мінерали та метаболіти, сприяє закисленню середовища завдяки активації метаболізму молочної, оцтової та інших жирних кислот, продукції бактерицидних субстанцій (бактеріоцинів, коротко жирних кислот), що пригнічують розмноження патогенних штамів і їх адгезію на рецепторах слизових оболонок і запобігає зовнішнім вторгненням [89].

Існують численні експериментальні докази негативного впливу імунодефіциту на стан фізіологічної мікробної системи макроорганізму з подальшим розвитком дисбіозу [345]. Під дисбіозом розуміють не тільки зміну видового складу ендогенної мікрофлори, а й порушення позитивної взаємодії ендогенної мікробіоти з макроорганізмом [246]. Саме дисбіоз, за рахунок мікробної інтоксикації і транслокації бактерій, викликає розвиток патологічних процесів, які можуть призвести навіть до летального результату.

Стан здоров'я людини в значній мірі визначається кількістю і якістю мікробіоти. І хоча за масою всі мікроби, які населяють організм людини, не перевищують 5 % маси тіла, за обсягом генетичного матеріалу вони в 100 разів перевершують генофонд людини [253]. Це свідчить про важливу роль антимікробної системи, основу якої складають пробіотичні бактерії, що

забезпечують колонізаційну резистентність, продукцію бактеріоцинів і надають стимулюючу дію на імунну систему, в формуванні нормального функціонування організму.

У нормі превалюють пробіотичні бактерії, представлені біфідумбактеріями, лактобациллами, деякими видами стрептококів і ін. [237, 238, 251, 293]. При патології спостерігається надлишок умовно-патогенних і патогенних бактерій, до яких слід віднести ентеробактери, стафілококи, деякі види стрептококів і ін. [88]. На відміну від пробіотичних бактерій умовно-патогенні утворюють токсини, які патогенно впливають на макроорганізм. Серед мікробних токсинів особливо виділяється ліпополісахарид (ЛПС) або кишковий ендотоксин, який виробляє грамнегативні бактерії [20]. ЛПС, в силу своєї невеликої молекулярної маси і наявності поверхнево-активних властивостей, легко проникає через кишковий і гістогематичні бар'єри, викликаючи синдром системної ендотоксинемії [259]. Характерними біохімічними властивостями ЛПС є його здатність активувати макрофагально-лімфоцитарну і ретикуло-ендотеліальну системи [204]. Наслідком системної ендотоксинемії є розвиток синдрому системного запалення, на тлі якого легко розвиваються численні патології, в тому числі і стоматит [260].

При дисбіозі, крім підвищеного вмісту в крові ЛПС, спостерігається і бактеріємія, яка загрожує розвитком вогнищевих запальних процесів в окремих органах (пієлонефрит, пневмонія, дерматит і ін.) [137].

Отже, найважливішою причиною розвитку орального дисбіозу є зниження рівня локального імунітету порожнини рота [19], яке відбувається не тільки при ВІЛ-інфекції, але і при багатьох інших патологічних станах організму (важкі інфекції, онкозахворювання, радіація, інтоксикації) [214]. Імунодефіцит, як патологічний синдром, може мати місце також після антибіотикотерапії, важких травм, хіміотерапії, при аліментарному дефіциті. Виявляється імунодефіцит (локальний і/або генералізований) у хворих з пародонтитом і афтозним стоматитом [5].

Основні стоматологічні захворювання завжди супроводжуються різним ступенем дисбіозу. Так, при стоматитах він зустрічається в 50-89 %

спостережень. Ще частіше наявність дисбіозу відзначають при пародонтиті [85, 282, 345, 353], причому ступінь дисбіозу прямо корелює з погіршенням гігієни порожнини рота, зростанням пародонтальних індексів і інтенсивністю карієсу зубів [282, 299]. Експериментальні дослідження під керівництвом проф. А.П. Левицького переконливо доводять, що незалежно від пускового фактору розвитку імунодефіциту в ротовій порожнині щурів розвиваються явища дисбіозу [108, 143, 144].

В даний час встановлен чіткий взаємозв'язок інфекційних і аутоімунних процесів, при цьому розвиток аутоімунних станів асоціюють з кишковими інфекціями [262]. Зокрема, показано, що *Campylobacter jejuni*, що викликає ентерит, причетний до розвитку аутоімунного захворювання периферичної нервової системи – синдрому Гієна-Барре [313]. Виявлено, що в процесі формування аутоімунних реакцій бере участь лімфоїдний апарат кишечника: організована лімфоїдна тканина у вигляді ізольованих і об'єднаних фолікул, а також дифузні лімфоїдні елементи у вигляді інтерепітеліальних лімфоцитів [85].

Однак лімфоїдна система кишечника може піддаватися впливу не тільки інфекційних агентів, але і ксенобіотиків. Специфічні імунні механізми виробляються кишечником для захисту від потенційно небезпечних мікроорганізмів протягом усього життя. Недиференційовані лімфоцити, які продукують здебільшого секреторні IgA- або IgM-антитіла, присутні у власному слизистому шарі або п'єєрових бляшках. Стимуляція В- і Т-лімфоцитів в присутності чужорідного антигену відбувається слідом за їх виходом з брижових вузлів в грудну протоку, кровоносне русло і поверненням в кишечник, де вони накопичуються також у власному шарі слизової оболонки. Активовані клітини продукують специфічні антитіла класів IgA і IgM, які секретуються на поверхні слизової оболонки через 4-8 днів після стимуляції. Імуноглобуліни утворюють комплекси з антигенами, нейтралізують токсини, перешкоджають контакту мікроорганізмів з клітинами-«мішенями» макроорганізму, сприяють швидкому виведенню мікроорганізмів з шлунково-кишкового тракту завдяки аглютинації [142].

Тому стоматологічне лікування пацієнтів з різними порушеннями імунітету диктує необхідність обов'язкового включення в схему терапії антидисбіотичних препаратів [179-183], що і планується показати в даній роботі.

В процесі виконання роботи обґрунтована роль дисбіотичних процесів у розвитку стоматологічних ускладнень у хворих з порушеннями імунітету і доцільність використання препаратів про- і пребіотиків для їх профілактики. Для нормалізації орального мікробіоценозу та усуненню дисбіотичних порушень в ротовій порожнині запропоновано використовувати не тільки антимікробні засоби [321], а останнім часом і промікробні, спрямовані на відновлення чисельності пробіотичної мікрофлори, представленої біфідобактеріями, лактобацилами, пропіонібактеріями і рядом видів стрептококів. В якості промікробних препаратів використовують пробіотики (живі пробіотичні бактерії), пребіотики (речовини, що стимулюють ріст пробіотичної мікрофлори і синбіотики (поєднання про - і пребіотиків) [104].

#### **1.6. Сучасні підходи в діагностиці та прогнозі клінічного перебігу БЕЕ на основі показників поліморфізму генів**

Дослідження останніх років доводять, що сприйнятливість до інфекційних агентів є генетично детермінованою [12, 174, 277]. Схильність до захворювання обумовлена поєднанням в генотипі індивіду певних алельних варіантів генів, які формують несприятливий спадковий фон. Накопичується все більше даних, що свідчать про те, що поліморфізм поодиноких нуклеотидів (single-nucleotide polymorphism – SNP) за рахунок формування специфічних алелів генів робить важливий внесок в фенотипічні відмінності між людьми, в тому числі, в персональні особливості розвитку захисних реакцій, а також схильність до цілого ряду захворювань [294, 328].

Вроджений імунітет є першою лінією захисту організму від інфекції, і грає першорядну роль в організації неспецифічних захисних реакцій, а також і в індукції специфічного (адаптивного) імунітету. Основними патоген-

розпізнаваючими рецепторами є Toll-подібні рецептори процесів [300, 302, 318, 330, 334].

Вроджений імунітет генетично детермінований і передається з покоління в покоління. Схильність до розвитку іммунозалежних захворювань (пухлин, туберкульозу, алергії і т.д.) пов'язана, перш за все, з успадкованими дефектами вродженого імунітету. Toll-подібні рецептори – це еволюційно-консервативне сімейство молекул, які розпізнають патерни мікробних структур, вірусних агентів, грибів. Вони являють собою також істотну частину вродженого імунітету і проти патогенів ротової порожнини [11].

У людини виявлено 10 TLR-подібних рецепторів (від TLR1 до TLR10) різної локалізації – на плазматичній мембрані (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 і TLR10) і на внутрішньоклітинних структурах (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9). Кожен конкретний TLR-рецептор грає важливу роль в швидкому розпізнаванні специфічних мікробних компонентів. TLR2 і функціонально асоційовані з ним TLR1 і TLR6 можуть розпізнавати пептидоглікани більшості видів бактерій і компоненти грибів. TLR2 необхідний для розпізнавання різних PAMPs від грампозитивних бактерій, в тому числі бактеріальних ліпопротеїнів, ліпотьейхових кислот. TLR3 здатний розпізнавати двуланцюгову РНК, що виявляється під час циклу реплікації більшості вірусів. TLR4 визначає ліпополісахариди грамнегативних бактерій, TLR5 виявляє флагелін бактерій. TLR9 розпізнає одностанцюгові РНК деяких вірусів, гіпометиліровані гуанін-цитозин ділянки подвійної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) бактерій і ДНК, що утворюється при реплікації вірусів, таких як вірус простого герпесу [318].

Нейтрофіли і макрофаги експресують практично всі відомі TLR-рецептори. TLR-рецептори після розпізнавання PAMPs (патогенасоційованих молекулярних структур) можуть ініціювати транскрипцію різних прозапальних цитокінів, наприклад TLR4 – IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 і IL-8, а також інші прозапальні білки, такі як індукцибельна NO-синтаза.



Підсумком їх взаємодії з вірусними частинками є секреція інтерферонів (IFN) і подальша індукція інтерферон-стимульованих генів, які спільно регулюють реплікацію вірусу.

TLRs експресуються переважно в тканинах, що беруть участь в імунній функції, таких як селезінка, лейкоцити периферичної крові, а також в тканинах, що піддаються впливу зовнішнього середовища, наприклад, легені, шлунково-кишковий тракт. Активація сигнальних шляхів при взаємодії PAMPs з TLR призводить до експресії різних поєднань генів і до розвитку відповідних захисних реакцій [302].

З огляду на найважливішу роль TLR в реалізації вродженої імунної відповіді, можна припустити, що дефекти на рівні самих рецепторів, на рівні різних компонентів, що беруть участь у передачі сигналу, а також факторів, що регулюють їх функцію, можуть сприяти розвитку інфекційних і запальних захворювань. Поліморфізм генів передбачає, що з одного і того ж гена може бути скопійовано кілька структурно відрізняючихся копій одного і того ж білку. При цьому частина скопійованих варіантів або не володіє активністю, або може мати протилежну функцію. У разі TLR поліморфізм може призводити до порушення розпізнавання інфекційних агентів і дисбалансу функціонування системи вродженого імунітету, що в кінцевому підсумку буде проявлятися як підвищення чутливості до інфекцій і розвиток хронічних запальних захворювань.

Існує сильний зв'язок між значною сприйнятливістю до рецидивуючих бактеріальних інфекцій і Arg 753Gln поліморфізмом гена TLR-2. Ці генні мутації можуть призвести до значного збільшення ризику різних бактеріальних захворювань порожнини рота. Поліморфізм гена TLR2: Arg Gln753 і T597C асоційований із захворюваннями, викликаними цитомегаловірусом, вірусом простого герпесу-2, *Candida albicans*, *M. tuberculosis* і іншими патогенами. Є дані про те, що у пацієнтів з генітальною формою герпесвірусної інфекції, що мають поліморфізм гена TLR2, рецидиви захворювання спостерігалися частіше, ніж у осіб, які не мають такого поліморфізму [300].

У 2003р. був відкритий новий тип хелперів – Th17, які продукують інтерлейкін 17 (IL-17), який є посередником між імунною системою і тканинами [351]. Диференціація Th17 відбувається незалежним від Th1, Th2 шляхом [194]. Крім того, фактори, відповідальні за диференціацію Th17 генерації показали взаємозв'язок з регулюючими T (Treg) клітинами, які запобігають запаленню тканин і опосередковують ауто толерантність [194]. Система Th17 бере участь в патогенезі захворювань, включаючи вовчак, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, atopічний дерматит, контактну гіперчутливість. Клітини Th17 залучені також до багатьох аутоімунних захворювань. Встановлено, що Th17 відповіді інгібують апоптоз інфікованих вірусом клітин, що сприяє персистенції вірусу.

Th17 клітини виробляють цитокіни, включаючи IL-17A, IL-17F, IL-17AF, IL-21, IL-22, IL-26 [280]. Крім того, клітини Th17 стимулюють інші клітини для виробництва цитокінів IL-21 і IL-23, що, в свою чергу, може індукувати диференціювання або розвиток Th17 клітин [262, 271, 307].

Інтерлейкін-17 проявляє виражену прозапальну активність *invitro* і *invivo*, індукує синтез різних медіаторів запалення, включаючи ФНО- $\alpha$ , IL-1, IL-6, тим самим сприяючи розвитку аутоімунних патологічних реакцій [271]. Продукція IL-17A, IL-17F і IL-22 викликає масову реакцію тканин внаслідок широкого поширення рецепторів IL-17 і IL-22, які експресуються на їх епітелії. Виявлено, що рівень IL-17 збільшується в шкірі і периферичній крові у пацієнтів з гострим захворюванням atopічного дерматиту [280, 313].

IL-17 захищає від усіх видів інфекцій, це потужний регулятор нейтрофілів (білих кров'яних клітин), який використовується організмом в ході імунної відповіді. Після того, як інфекційний агент проникає в організм, IL-17 зв'язується з сигнальним рецептором IL-17RA. Така реакція викликає різке збільшення нейтрофілів в організмі носія інфекції [280].

Недостатня кількість IL-17 може привести до бактеріальних і грибкових інфекцій, і підвищеного пухлинного росту. Дефіцит IL-17 пов'язаний зі сприйнятливістю до інфекцій золотистого стафілококу, мікобактерій

туберкульозу, *Candida albicans*. Люди з генетичними дефектами, що впливають на виробництво IL-17, як правило, страждають від хронічного кандидозу шкіри, нігтів і слизових оболонок (chronic mucocutaneous candidiasis CMC) [315].

Самим добре вивченим членом сімейства IL-17 є IL-17A. Інтерлейкін-17A бере участь в запальних процесах в тканинах як індуктор звільнення прозапальних і нейтрофіл-мобілізуєчих цитокінів. На цій посаді він може впливати на фізіологічний стан слизових оболонок і патологічні процеси в цих тканинах в ході розвитку інфекційних і онкологічних процесів [307].

IL-17A є потенційним стимулятором інших прозапальних цитокінів, таких як IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF. IL-17A виробляється епітеліальними клітинами для отримання прозапальних медіаторів, таких як хемокіни (CXCL1, CXCL2 і CXCL8, MCP-1 і ін), муцини білків гострої фази і матриксні металопротеїнази, які залучають прозапальні клітини (нейтрофіли) і цитокіни (IL-6), що сприяють активізації Th17 клітин [271].

Встановлено роль IL-17 при деяких захворюваннях пародонта. Клінічні асоціації виявлені між сімейством IL-17 і пародонтитом. Дослідження пацієнтів з хронічним пародонтитом показало, що експресія Th17 значно збільшується в тканині хворих ясен в порівнянні зі здоровими [194].

Підвищені рівні IL-17 мРНК знайдені в запаленій тканині зуба пульпи (пульпіт). Стимулювання зубної тканини пульпи IL-17 індукує продукцію IL-6 і IL-8 в залежності від дози. Крім того, в результаті стимуляції IL-17 відбувається активація ядерного чинника-каппаВ (NF- $\kappa$ B), фосфорилування р38 MAPK, позаклітинної регульованої кінази (ERK) і N-кінцевої кінази Юн (JNK) в HDPPFs.

Показано, що рівні IL-17A в сироватці крові та слині вище у пацієнтів з періодонтитом. Рівень IL-17A позитивно корелює з клінічними параметрами: втрати кріплення, глибиною кишені і кровотечею при зондуванні. У той же час у пацієнтів з періодонтитом рівні в сироватці крові IL-17E були нижче в порівнянні з IL-17A. Ставлення IL-17A: IL-17E позитивно корелює з клінічними параметрами і може бути маркером тяжкості захворювання. In

in vitro IL-17E пригнічує розмноження *Porphyromonas gingivalis*. При оцінці зв'язку між станом пародонта і поліморфізмом IL-17A G197A і IL-17F C7488T при хронічному пародонтиті разом з їх впливом на рівні запальних медіаторів показано, що збільшення ризиків для хронічного пародонтиту було пов'язане з -197A алелем, а не з -7488T алелем. Крім того, -197A алель корелює з гіршими клінічними параметрами, більш високою активністю мієлопероксидази і підвищеною експресією запальних медіаторів (IL-17A і IL-8) [194].

Дослідження жінок з гінгівітом і синдромом полікістозних яєчників виявило більш високі концентрації IL-17A, IL-17F і IL-17A / F в сироватці і більш високі рівні IL-17A і IL-17F в слині, але більш низькі концентрації IL-17E, ніж у системно здорових жінок. Рівні в сироватці IL-17A і IL-17F позитивно корелюють з ФГС і глибиною зондування ясеневі борозни. Рівні сироватки IL-17E показали зворотний зв'язок, а також негативну кореляцію з IL-17A [121].

Припускають, що IL-17 може грати деструктивну роль в патогенезі пародонта кісткового ремоделювання. Виявлено здатність IL-17 активувати експресію IL-1 і IL-6, що володіють деструктивним потенціалом в запальному процесі, а також експресію металопротеїназ (MMP-9), що призводять до тканинного ремоделювання і викиду продукції деградації колагену II типу. Виявлена і роль IL-17 в регуляції функції хондроцитів і синовіоцитів, стимуляції гранулопоезу [307].

Можливим поясненням розбіжностей в оцінці цього генетичного маркера можуть бути відмінності використаних методологічних підходів, клінічна гетерогенність обстежених хворих, расові та етнічні відмінності частоти зустрічаємості алелей і генотипів в досліджених популяціях, а також етнічні особливості клініки.

Стійкість організму до несприятливих факторів зовнішнього середовища в значній мірі також залежить від стану ферментів системи детоксикації ксенобіотиків. Жиророзчинні чужорідні речовини (хімічні агенти, лікарські засоби та ін.), що надходять в організм, а також речовини

ендогенного походження, піддаються біотрансформації за допомогою монооксигеназних систем гладкого ендоплазматичного ретикулуму. Процес біотрансформації (або детоксикації) включає в себе три фази. Ферменти першої фази зв'язують ксенобіотики з утворенням високореакційних проміжних метаболітів (таких, як супероксид-аніон-радикал і ароматичні вуглеводні), що володіють мутагенною активністю, які під дією ферментів другої фази перетворюються в нетоксичні для клітини водорозчинні продукти, легко виводяться з організму. У III-ій фазі відбувається евакуація продуктів детоксикації через легені, нирки, кишечник [40].

Генетично запрограмована система біотрансформації, деградації і виведення ксенобіотиків робить кожного індивідуума унікальним щодо його адаптаційних здібностей, тобто стійкості або чутливості до ушкодження зовнішніх чинників [211, 284]. У людини найбільш активно в метаболізмі ксенобіотиків беруть участь кілька ізоформ цитохрому P-450. До них, в першу, чергу відносяться ізоформи CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1 і CYP3A4. Цитохром CYP1A1 є одним з ферментів системи детоксикації організму [298]. Ферменти сімейства CYP1A1 беруть участь у метаболізмі деяких лікарських препаратів (наприклад, клозапину, такрину, тизанідину і теофіліну і ін.), поліциклічних ароматичних вуглеводнів і деяких ендогенних сполук (наприклад, стероїдних гормонів). Ген CYP1A1 кодує фермент арілуглеводородкарбоксілазу. Він не виявляється в нормальній тканині, а експресується лише під впливом ксенобіотиків – індукторів, до яких відносяться, перш за все, поліциклічні ароматичні вуглеводні і діоксини. Ген CYP1A1 розташований на 15 хромосомі в ділянці q22-q24, експресується переважно в легенях лімфоцитах, плаценті [297].

До теперішнього часу в даному гені описано кілька поліморфізмів. Мутацією, виявленої першої, була транзиція тиміну на цитозин в положенні 3801, яка веде до виникнення сайту для MspI в 3-некодуєчому регіоні гену, що призводить до зростання індукцибельності гена після впливу ксенобіотиків-індукторів. Інший важливий поліморфізм гена CYP1A1 пов'язаний з транзицією аденіну на гуанін в положенні 2455 в екзоні 7, що приводить до

заміни ізолейцину на валін в амінокислотній послідовності каталітичного центру ферменту, в результаті чого продукується ензим з активністю в 2 рази вище вихідної [284]. Варіант G поліморфізму I462V (A1506G) призводить до підвищення активності CYP1A1 і служить онкологічним маркером. При дослідженні вибірок генетично однорідного населення, наявність варіанту 462V призводить до триразового підвищення ризику раку легенів і 4,5-кратного підвищення ризику аденокарциноми легенів, інфаркту міокарда. Наявність двох мутацій – CYP1A1 462V і GSTM1-делеції – в 4,7 рази підвищує ризик захворювання на рак легенів [297].

CYP1A1 бере участь у метаболізмі естрогенів, здійснюючи активацію естрадіолу. Крім того, наявність мутації в цьому гені асоційоване з підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози, раку простати, колоректального раку і раку нирки [297].

Рівновага між ферментами I і II фаз є необхідним для здійснення детоксикації та елімінації ксенобіотиків. Токсичний ефект проміжних метаболітів в значній мірі визначається функціональним станом ферментів 2-ої фази детоксикації [341].

До ферментів, залучених в другу фазу біотрансформації, відносяться N-ацетилтрансферази, глутатіон-S-трансферази (GST), глюкуронілтрансферази, епоксидгідролази і метилтрансферази. Зниження їх активності сприяє більш тривалому збереженню в організмі реактогенних проміжних продуктів 1-ої фази біотрансформації, які можуть провокувати і сприяти розвитку патологічних процесів, пов'язаних із злоякісною трансформацією клітин.

GST – виконує роль детоксифікуючого агента, забезпечуючи кон'югації генотоксичних метаболітів з глутатіоном. Фермент грає ключову роль в забезпеченні стійкості клітин до перекисного окислення ліпідів, до вільних радикалів, алкілування білків. Група генів, що кодують ферменти реакції глутатіонової кон'югації, представлена суперсімейством глутатіон-S-трансфераз – GSTM1, GSTT1 GSTP1. Поліморфізм генів глутатіон-S-трансфераз визначає індивідуальну чутливість організму до впливу факторів зовнішнього середовища [311]. Дефект гена і/або низька активність білку

(ферменту) є факторами ризику виникнення бронхіальної астми, раку легкого, раку молочної залози, стравоходу, раку шийки матки, сечового міхура, неполіпозного раку кишки, ендометріозу [324]. Частоти нульових генотипів, що кодують функціонально неповноцінні ферменти другої фази біотрансформації, в різних популяціях варіюють. Серед європейців їх частота варіює від 38 % в Голландії і до 62 % в Шотландії.

Поліморфізм гена GSTM1, картованого на хромосомі 1p13.3, веде до повної втрати ферменту і розглядається як фактор ризику [338]. Наприклад, рак порожнини рота асоціюється з поліморфізмом генів детоксикації CYP1A1 і GSTM1 [277]. Накопичені в літературі дані говорять про зв'язок поліморфізму гена GSTM1 з великою кількістю нозологій. Є дані про зв'язок нульового алелю GSTM1 з артеріальною гіпертензією [328]. Гомозиготність за нульовими алелями GSTM1 і GSTT1 характерна для хворих з апластичною анемією. Іншими корейськими дослідниками виявлена схильність осіб з делецією гена GSTM1 до ревматоїдного артриту [311]. Нульовий алель GSTM1 модулює перебіг алергічних реакцій. Згідно з останніми даними, при генотипах GSTM1 0/0 і GSTP1 Ile-105/Ile-105 створення IgE і гістаміну у відповідь на дію алергену вище, ніж при інших генотипах [294]. Можливо, з цим механізмом пов'язана виявлена кореляція функціонально несприятливих алелів генів GSTM1 і GSTT1 з atopічною бронхіальною астмою [298].

Вивчення таких асоціацій дозволить розкрити механізми патогенезу цих захворювань і розробити нові імунологічно обґрунтовані підходи до їх лікування.

#### Висновки до розділу 1:

– Аналіз даних літератури дозволяє зробити висновок про те, що, не дивлячись на численні дослідження, проблема БЕЕ представляє складну задачу.

– У вивченій літературі є мало відомостей про основні ланки патогенезу БЕЕ з точки зору імунології та патофізіологічного процесу.

– Розробка диференційованого застосування ефективних способів лікування БЕЕ з урахуванням механізмів патогенезу залишається актуальним завданням сучасної стоматології.



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Обґрунтування мети дослідження

При плануванні і виконанні даної дисертаційної роботи ми використовували результати проведеного аналітичного огляду і патентно-інформаційного пошуку щодо наявних опублікованих даних, що стосуються епідеміології, особливостей патогенезу, принципів лікування різних видів БЕЕ СОПР, а також результати багаторічної роботи консультативно-поліклінічного відділу, який традиційно займається діагностикою і лікуванням захворювань слизової оболонки порожнини рота, в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України».

Тому основними напрямками стали клінічні та експериментальні дослідження, які дозволили вирішити поставлені в роботі завдання, які кореспондувалися з обраною метою і розробленою концепцією даного дослідження.

У роботі використаний методологічний підхід, що поєднує в собі кілька послідовних етапів:

- проведення епідеміологічних досліджень, які дозволили оцінити поширеність даного виду захворювання серед населення;
- вивчення особливостей клінічного перебігу різних форм БЕЕ СОПР;
- розробка алгоритму диференційної діагностики різних видів СОПР;
- виявлення закономірностей імунного статусу хворих з гіпо- та гіперактивним перебігом БЕЕ;
- визначення особливостей молекулярно-генетичного статусу хворих з БЕЕ в прогнозуванні ризику розвитку запальних реакцій аутоімунного генезу;

– розробка математичних моделей, що дозволяють виявити найбільш тісні кореляційні зв'язки між різними показниками стану організму хворих БЕЕ;

– моделювання в експериментальних умовах на тваринах перебігу запальних і дисбіотических процесів в СОПР патології різного генезу для уточнення патогенетичних механізмів розвитку БЕЕ і обґрунтування найбільш ефективних схем лікування, а також оцінки ефективності застосування різних схем лікування і профілактики даного виду захворювання;

– оцінка ефективності розроблених схем лікування з застосуванням патогенетично обґрунтованої терапії, що включає різні методи лабораторних досліджень – біофізичні, клінічні та лабораторні.

## **2.2. Загальна характеристика досліджень (дизайн)**

Поставлені завдання зумовили проведення комплексу епідеміологічних, клінічних, експериментальних і лабораторних досліджень.

Клінічні дослідження виконані відповідно до законів України і норм, прийнятими в міжнародній практиці, – ІСН GCP (Гельсінська декларація і Конвенція Ради Європи про права пацієнта та біомедицину).

Епідеміологічний аналіз базувався на клінічному матеріалі, отриманому з трьох джерел: в консультативно-поліклінічному відділенні ДУ «ІС ЩЛХ НАМН» – 790 пацієнтів із захворюваннями СОПР (основна науково-дослідницька робота та лікувально-консультативна практика); десятирічного досвіду лікувально-консультативної роботи в КУ «Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер» – 77 пацієнтів; в КУ «Міська клінічна лікарня № 5» – 15 пацієнтів. Всього під спостереженням перебувало 882 особи.

У поглибленому дослідженні брали участь 76 осіб з БЕЕ (основні групи – 61 особа, група порівняння – 15 осіб), у віці від 17 до 70 років, середній вік

43,4±11,5 років (34,04 % чоловіків і 65,96 % жінок) і група контролю – 20 соматично здорових осіб без ознак стоматологічної патології.

Клініко-імунологічні дослідження проведені у 47 пацієнтів з БЕЕ (основна група) і у 20 осіб групи контролю.

Для проведення молекулярно-генетичних досліджень було відібрано 29 пацієнтів з БЕЕ різної етіології (15 осіб – з герпесасоційованою БЕЕ, 14 осіб – з токсико-алергенною природою БЕЕ), у віці від 16 до 69 років, з них 17 – особи жіночої статі і 12 – чоловічої (тобто співвідношення 1,4:1). Контрольну групу склали 10 добровольців, які проживають в Одеському регіоні, без соматичної патології.

Дизайн дослідження та схеми лікування БЕЕ наведені в таблицях 2.1 і 2.2.

Таблиця 2.1

### Групи пацієнтів, які взяли участь в проведених дослідженнях

Етапи	№ п/п	Назва заходу	Групи (діагноз), n	Всього, осіб
1	2	3	4	5
I етап досліджень	1.	Аналіз епідеміологічних даних	Глосалгія / глосодинія - 153 ХРГС - 136 ЧПЛ - 114 БЕЕ - 72 Лейкоплакія - 71 Хронічна форма кандидозу - 70 Глосити - 59 Хейліти - 55 ХРАС - 46 Внутрішні органи - 37 Декубітальна виразка - 37 Контактна алергія - 23 Пухирчатка - 7 Сифіліс - 2	882

Продовження табл. 2.1

1	2	3	4	5
II етап досліджень	2.	Вплив зубного еліксиру з ізофлавонами на саливацію і біохімічні показники слини при стоматиті	Червоний плоский лишай (ЧПЛ) - 28 Порівняння - 10	38
	3.	Вплив зубного еліксиру «Лізомукоїд» на біохімічні показники ротової рідини хворих при стоматиті	ЧПЛ - 14 Хронічна форма кандидозу - 8 Порівняння - 6	28
	4.	Клініко-лабораторні дослідження терапевтичної ефективності при стоматиті зубного еліксиру «Грейпфрутовий»	ЧПЛ - 11 Порівняння - 10	21
	5.	Комплексне лікування кандидозного стоматиту з включенням зубного еліксиру «Біодент-3»	Хронічна форма кандидозу - 10 Порівняння - 10	20
	6.	Рівень диференційованості клітин епітелію в мазках-відбитках із слизової щоки хворих при лікуванні еліксиром «Ексомент-1»	Ерозивно-виразковий стоматит (БЕЕ) - 17 ЧПЛ - 18	35
III етап досліджень	7.	Генетичні дослідження	БЕЕ-29 контроль - 10	29
	8.	Імунологічні дослідження	БЕЕ - 47 Контроль - 20	67
	9.	Біохімічні дослідження ротової рідини пацієнтів з БЕЕ	БЕЕ - 29 Порівняння - 6	35
	10.	Зарядовий стан клітин букального епітелію при БЕЕ	Гіпоімунна реактивність: 20-40 років - 8 Порівняння - 7 40-60 років - 8 Порівняння - 8 Гіперімунна реактивність: 20-40 років - 7 Порівняння-6 40-60 років-7 Порівняння-7	58

Продовження табл. 2.1

1	2	3	4	5
	11.	Функціональний стан мікрокапілярного русла ясен при БЕЕ	Група з гіпоімунною реактивністю: <i>Основна- 12</i> <i>порівняння-12</i> Група з гіперімунною реактивністю: <i>Основна- 12</i> <i>Порівняння - 11</i>	47
	12.	Проникливість СОПР при БЕЕ	Гіпоімунна реактивність - 12 <i>Порівняння - 12</i> Гіперімунна реактивність - 8 <i>Порівняння - 8</i>	40
<b>ВСЬОГО:</b>				<b>1300</b>

Таблиця 2.2

## Схеми лікування багатформної ексудативної еритеми

Використовувані препарати	Дозування	Терміни лікування	Механізм дії
1	2	3	4
<i>І група пацієнтів n=15</i>			
<b>Базова терапія (БТ). Системно:</b>			
Ентеросгель	1 ст.л. х 3 р.	7-14 днів	ентеросорбент
Лоратадин	1 т. на добу	7 днів	антигістамінна терапія
Глюконат кальцію	1 г х 3 р. або в/м 5,0 мл – 10%	3-5 днів	десенсибілізуюча терапія
Аскорутин	1 т. х 3 р. в день	3-4 тиж.	капіляропротектор
Вальтрекс	1 т. (500 мг) х 2 р. в день	5-7 днів	протівірусна терапія
*Реосорбілакт	200 мл в/в	3 дні	зняття інтоксикації
*Тіосульфат натрію	10 мл в/в – 30%	3 дні	зняття інтоксикації

Продовження табл. 2.2

1	2	3	4
<b>БТ Місцево:</b>			
Емульсія Анестезія в персиковій олії	2-3 рази	5-7 днів	знеболюючий
Хлоргексидину біглюконат 0.05 % р-р.	3-4 рази	5-7 днів	антисептичний
Метиленовий синій 1-2 % водний р-р.	1 раз у день на ніч	5-7 днів	антисептичний
Трипсин 0,01 % + 10мл ізотонічний р-р. NaCl	аплікації по 10 хвилин, 2-3 рази на день	2-4 дні	протеолітичний
Солкосерил дентальний	аплікації	5-7 днів	кератонічний
<b>II група пацієнтів n=17</b>			
<b>Системно:</b>			
БТ + Циклоферон (Cycloferon) 250мг/2мл	250 мг 1 раз на добу на 1.3.5.7.9 11.13.15.17.19 №10 ін'єкцій в/м	20 днів	індуктор інтерферону, протівірусний, імуномодулюючий препарат
<b>Місцево:</b>			
БТ + Зубний еліксир «Лізомукоїд»	2 ч.л. х ¼ ст. л. води	перші 3 дні	захист від руйнування мікробного протеолізу, підвищує місцеву резистентність, регулятор дисбіозу
БТ + Гель «Квертулін»	з 4 дня аплікації	протягом 10 днів	антиоксидантний, протизапальний адаптогенний, ангеопротекторний
<b>III група пацієнтів n=20</b>			
<b>Системно:</b>			
БТ + Циклоферон + Солкосерил			індуктор інтерферону, протівірусний, імуномодулюючий препарат

## Продовження табл. 2.2

1	2	3	4
БТ + Солкосерил в/м (MEPA Pharmaceuticals Switzerland) *	2-4 мл в/м щод. №10 42,5 мг/л 2 мл амп.	10 днів	кератонічний
<b>Місцево:</b>			
БТ + Зубний еліксир «Лізомукоїд»	2 ч.л. х ¼ ст. л. води	перші 3 дні	захист від руйнування мікробного протеолізу підвищує місцеву резистентність, регулятор дисбіозу
БТ + Гель «Квертулін»	з 4 дня аплікації	протягом 10 днів	антиоксидантний, протизапальний адаптогенний, ангеопротекторний
<b>IV група пацієнтів n=24</b>			
<b>Системно:</b>			
БТ + Преднізолон + Солкосерил в/м	30-60 мг щод. табл. 5 мг 6 таб. ↓ на 5 мг кожні 3-5 днів таб. – 0,005 / 0,001	30 мг 30 днів + 35 днів  60 мг 60 днів + 65 днів	протизапальний, антиалергічний, антиексудативний, антитоксичний, протишокової дії
БТ + Солкосерил в/м *	2-4 мл в/м щод. №10 42,5 мг/л 2 мл амп.	10 днів	кератонічний
<b>Місцево:</b>			
БТ + Зубний еліксир «Лізомукоїд»	2 ч.л. х ¼ ст. л. води	перші 3 дні	захист від руйнування мікробного протеолізу, підвищує місцеву резистентність, регулятор дисбіозу
БТ + Гель «Квертулін»	з 4 дня аплікації	протягом 10 днів	антиоксидантний, протизапальний адаптогенний, ангеопротекторний

Примітка: \* - при виражених явищах інтоксикації

Експериментальні дослідження проведені з метою вивчення та уточнення патогенетичних механізмів розвитку ураження СОПР різної

етіології, розробки та обґрунтування застосування різних препаратів як системного, так і місцевого застосування.

Характеристика експериментальних досліджень і використаних тварин представлена в таблиці 2.3. Всього було використано 392 лабораторні тварини (білі щури та миші). Тварин утримували на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі згідно з вимогами, викладеними в [132]. Експериментальні дослідження проведені відповідно до вимог біоетики згідно національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» [61], які узгоджуються з положеннями [53].

Таблиця 2.3

### Характеристика експериментальних груп тварин

№ п/п	Назва заходу	Групи	Число тварин
1	2	3	4
1.	Вплив квертуліну на стан слизової оболонки порожнини рота щурів з преднізолоновим імунодефіцитом (ПІД)	Контроль - 8 ПІД - 8 ПІД + Квертулін або МВВ - 8 (400 мг/кг 14 днів)	24 (самки, 3 міс., середня жива маса 140±8г)
2.	Мукозопротекторна дія оральних фітогелей за умови експериментального імунодефіциту (ЕІД)	Контроль - 8 ЕІД - 8 ЕІД + «Біотрит» - 8 (0,3 мл/пацюк) ЕІД + «Виноградний» - 8 (0,3 мл/пацюк)	32 (самці, 12 міс., жива маса 380±12г)
3.	Дисбіотичні механізми патогенезу токсичного стоматиту	Контроль - 8 Лінкоміцин - 8 (70 мг/кг протягом 5 днів) Індометацин - 8 Алоксан - 8 Літохолева кислота - 8 Цукор - 8 Кишковий ендотоксин - 8	56 (самці, 13-14 міс.)



Продовження табл. 2.3

1	2	3	4
4.	Лікувальна дія про-, пре- і синбіотиків при експериментальному стоматиті (ЕС) на стан антиоксидантно-прооксидантної системи слизової оболонки порожнини рота	Контроль - 10 ЕС - 10 ЕС + «Біфідумбактерії» - 10 ЕС + «Лактобактерин» - 10 ЕС + інулін - 10 ЕС + «Бактулін» - 10	60
5.	Вплив зубних еліксирів, що містять Біотрит на стан тканин порожнини рота (Біодент-3, Біодент-4)	Дієта віварію (ДВ) - 12 Карієсогенний раціон (КР) - 12 Група плацебо - 12 КР + «Біодент-3» - 12 КР + «Біодент-4» - 12	60
6.	Структурно-функціональні зміни ендотелію при експериментальній гіперчутливості імунітету сповільненого типу (ГСТ) і особливості перебігу процесів регенерації травми слизової оболонки ротової порожнини щурів при цьому:		48
І підетап (миші)			
	Моделювання клітинного Т-хелпер-1-залежної імунної відповіді при розвитку реакції ГЗТ	8 мишей	8
II підетап (щури)			
	Особливості перебігу процесів регенерації травми слизової оболонки ротової порожнини щурів при ГЗТ	ДВ - 8 ГСТ - 8 ГСТ + Преднізолон - 8 ГСТ + Циклоферон - 8 ГСТ + Преднізолон + Солкосерил - 8	40
<b>ВСЬОГО:</b>			<b>392</b>

На 3 етапі вивчалися дисбіотичні механізми патогенезу токсичного стоматиту. 1-а група щурів – інтактні (норма), 2-а – отримувала з питною водою антибіотик лінкоміцин в дозі 70 мг/кг протягом 5 днів, 3-я – отримувала індометацин в дозі 10 мг/кг внутрішньошлунково протягом 4 днів, 4-а – отримувала алоксан в дозі 100 мг/кг внутрішньочеревинно одноразово, 5-а – отримувала літохолову кислоту (ЛХК) у вигляді аплікацій на слизову гелю

ЛХК в дозі 3 мг/кг одноразово, 6-та група – отримувала з питною водою цукор в дозі 5 г/кг протягом двох тижнів і, нарешті, 7-а група – отримувала кишковий ендотоксин (ліпополісахарид) у вигляді гелю в дозі 30 мкг/кг одноразово. Тварини виводили з експерименту на піку впливу токсикантів: 2-а група – на 10-й день, 3-я група – на 5-а день, 4-а – на 10-й день, 5-а – через 24 години, 6-а – на 14-й день, 7-а – через 1 годину після аплікації.

На 4 етапі на тлі експериментального стоматиту оцінювалася лікувальна дія про-, пре- і синбіотиків для нормалізації орального мікробіоценозу.

На 5 етапі експерименту досліджувалась карієспрофілактична і пародонтопротекторна ефективність еліксирів «Біодент-3» і «Біодент-4».

Експеримент 6 етапу було виконано на білих нелінійних мишах масою 18-20 г (I) і білих безпородних щурах-самцях масою 165-200 г (II). На мишах попередньо моделювали клітинний Т-хелпер-1-залежну імунну відповідь при розвитку реакції гіперчутливості уповільненої типу за методикою, описаною в [4] і визначали концентрацію хімічного алергену.

## **2.3. Методи дослідження**

### **2.3.1. Епідеміологічні методи дослідження.**

При аналізі епідеміологічних даних оцінювалися:

– частота зустрічаємості БЕЕ серед усіх нозологічних форм захворювань СОПР;

– процентне співвідношення самостійних симптоматичних захворювань і синдромів, динаміка звернення з приводу БЕЕ і СОПР за період 2006-2016 рр.;

– сезонність звернень, розподіл за віковими групами, зіставлення хворих за статтю в різних вікових групах;

– співвідношення сільських та міських жителів.

### **2.3.2. Клінічні методи дослідження.**

У клінічних дослідженнях оцінювалися [80]:

- розподіл обстежених пацієнтів за тривалістю перебігу захворювання;
- пародонтологічні індекси;
- індекси гігієни порожнини рота, ерозії;
- виразки СОПР;
- розгорнутий загальний аналіз крові (MPV, ширина розподілу еритроцитів за об'ємом) [10, 229];
- реєстрація площі ураження з динамікою епітелізації ерозивно-виразкових уражень;
- пріоритетність локалізації елементів ураження при токсико-алергічній і герпес-асоційованій БЕЕ;
- реєстрація еміграції лейкоцитів в ротовій порожнині рідини до і після лікування (функціональна проба Ясиновського) [261];
- оцінка індексів інтоксикації;
- печінкові проби;
- оцінка ступеня гіперемії СОПР для об'єктивізації локального статусу і ефективності патогенетичного лікування СОПР.

### 2.3.3. Експериментальні методи дослідження.

Преднізолоновий імунодефіцит моделювали при введенні Per os преднізолону в дозі 10 мг/кг (перші 2 дні) і 5 мг/кг (наступні 12 днів) [112].

Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг), висікали слизову щоки і язика, і готували гомогенат з розрахунку 50 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера рН 7,5.

При моделюванні ГСТ на мишах використовувалися алергени (гаптени), що мають слабку або помірно алергенну активність, що набувають властивостей повноцінних алергенів після утворення комплексів з білками тканин (сироватки крові). Хід визначення ГСТ на мишах (схема №1). У дослідну і контрольну групи були взяті по 8 білих безпородних мишей масою 18-20 г. Тварин сенсibilізували 100 мкг досліджуваної речовини

одноразово під шкіру в основу хвоста. Сенсibilізовану дозу речовини емульговали в 60 мкл суміші повного ад'юванту Фрейнда (ПАФ) і розчину Хенкса рН 7,5, в співвідношенні 1:1. Контрольним тваринам вводили 60 мкл цієї суміші без додавання досліджуваної речовини. Для виявлення сенсibilізації через 5 діб в подушечку задньої лапи миші вводили роздільну дозу алергену в ПАФ. Через 24 години вимірювали мікрометром МК-0-25 товщину обох задніх лап в мм. Про величину набряку, тобто про розвиток ГЗТ, судили за різницею в товщині обох задніх лап. Статистично достовірне перевищення середньогрупового показника ГСТ у піддослідних тварин, у порівнянні з контрольними, свідчить про наявність виражених або помірних сенсibilізуючих властивостей у досліджуваного з'єднання.

Моделювання травми СОПР: на тлі розвитку ГСТ у щурів додатково моделювали травматичний стоматит. Травматичний стоматит відтворювали шляхом нанесення дозованого ушкодження (рани) на слизову оболонку щоки очним трепаном діаметром 3 мм. Відсічену тканину всередині рани акуратно відрізали і витягували. Лікування різними препаратами починали на наступний день після проведеної маніпуляції. Клінічну оцінку поверхні рани проводили на 5-й день, використовуючи наступну шкалу: «виразка» – 3 бали: ранова поверхня являла собою типову виразку з травматичним набряком, раневим запаленням і лейкоцитарною інфільтрацією; «Епітелізація» – 2 бали: неповне відновлення епітеліального пласту сполучної тканини слизової оболонки, і 1 бал – відновлення епітеліального пласту сполучної тканини слизової оболонки; «Загоєння» – 0 балів: повне відновлення дефектів слизової оболонки щоки. Одночасно з оцінкою поверхні рани брали відбиток щоки і робили мазок. Підраховували абсолютну кількість лейкоцитів і епітеліальних клітин, а також оцінювали співвідношення (%) живі/мертві, використовуючи методи, описані нижче.

Фізіологічні методи: загальний аналіз крові включав визначення вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів і підрахунок лейкоцитарної формули, розрахунки співвідношення окремих популяцій лейкоцитів.

Визначення вмісту загального гемоглобіну в цільній крові проводили ацетонціангідриновим методом.

Підрахунок кількості еритроцитів і лейкоцитів проводили традиційним методом в лічильній камері Горяєва. Вивчення зрушень лейкоцитарної формули проводили після фіксації і забарвлення мазків за методом Романовського.

Підрахунок кількості ендотеліальних клітин в крові після виведення тварин з експерименту проводили відповідно до методики, викладеної в [299]. Метод заснований на визначенні кількості та вивченні структурних характеристик десквамуємих зі стінки судин і мігруючих в кров ендотеліальних клітин, а також рухомих макрофагів.

Методика визначення реакції специфічної агломерації лейкоцитів (РСАЛ) виконана згідно вимог, викладених в [133]. Реакція агломерації лейкоцитів периферичної крові заснована на ефекті посилення склеювання клітин білої крові при додаванні до неї специфічного алергену, що є однією з перших фаз специфічної алергічної реакції клітин крові. Розрахунок відсотка агломерованих клітин в дослідному і в контрольному препаратах і подальше визначення показника РСАЛ проводили за формулою:

$$\text{показник РСАЛ} = \frac{\% \text{ агломерації в експерименті}}{\% \text{ агломерації у контролі}}$$

Реакція розцінюється як позитивна при показнику РСАЛ 1,4 і вище. При відсутності сенсibiliзації робоча доза алергену не повинна викликати агломерацію інтактних лейкоцитів в кількості, більшій у порівнянні з контролем (без алергену), тобто показник РСАЛ повинен відповідати 1,0 $\pm$ 0,3.

Визначення рівня ендотеліну 1 (ЕТ-1) в плазмі крові у щурів проводили імуноферментним методом з використанням набору Endotelin (1-21), фірми «Biomedica» (Австрія).

Визначення активності церулоплазміну засноване на ферментативному окисленні п-фенілендіамін церулоплазміном. Реакція зупиняється додаванням

фтористого натрію. За оптичної щільності утворених забарвлених продуктів, вимірної при довжині хвилі 530 нм, судять про концентрацію церулоплазміну. Розрахунок проводять за формулою:

$$C_{\text{цп}}, \text{МГ/Л} = E \times 875,$$

де E – оптична щільність; 875 – коефіцієнт перерахунку в мг/л.

#### 2.3.4. Імунологічні методи дослідження.

Імунологічні дослідження проводились до і після лікування. В імунологічних дослідженнях оцінювалися [53, 287]:

– частота виявлення підвищеного рівня циркулюючих антитіл імуноглобуліну М (IgM), імуноглобуліну G (IgG) до ВПГ-1/2, цитомегаловірусу (CMV), вірусу Епштейна-Барр (EBV);

– загальний імуноглобулін IgE.

У периферичній крові обстежуваного контингенту визначали такі імунологічні показники :

- абсолютна кількість лейкоцитів;
- відносна кількість лімфоцитів;
- абсолютна кількість лімфоцитів;
- відносний і абсолютний вміст Т-лімфоцитів по CD3;
- відносна кількість активованих Т-лімфоцитів по CD3HLA-DR;
- відносний і абсолютний вміст Т-хелперів по CD3CD4;
- відносний і абсолютний вміст Т-супресорів по CD3CD8;
- співвідношення (CD3CD4/CD3CD8) – імунорегуляторний індекс (ІРІ);
- відносний і абсолютний вміст В-лімфоцитів по CD 19;
- відносний і абсолютний вміст природних (натуральних) кілерів по CD3CD16/56;
- відносна кількість цитолітичних лімфоцитів по CD3CD15/56;
- відносна кількість фагоцитуючих гранулоцитів;
- вміст низькомолекулярних імунних комплексів;

- вміст імуноглобулінів класів А, М і G;
- визначення індексів антитіл IgG і IgM класу до цитомегаловірусу (CMV);
- визначення індексів антитіл IgG і IgM класу до вірусу простого герпесу (HSV) 1 типу;
- визначення індексів антитіл IgG і IgM класу до вірусу простого герпесу (HSV) 2 типу;
- визначення індексів антитіл IgG і IgM класу до вірусу Епштейна-Барр.

Додатково проводили визначення експресії найбільш показових маркерів активації лімфоцитів, а саме:

- а) CD3CD5 – функціонує як корецепторна молекула активації, опосередковує сигнали, що активують розвиток аутоімунного процесу;
- б) CD3CD38 – одноланцюгова трансмембранна молекула (АДФ-рібозилциклаза), регулятор активації і проліферації;
- в) CD3CD95 – трансмембрана молекула, опосередковує сигнали, що індукують апоптоз.

Вивчення особливостей імунологічного статусу у хворих, які страждають БЕЕ проводилося імуноцитохімічним методом з використанням моноклональних антитіл (ПАП-метод з використанням імунного комплексу пероксидаза-антіпероксидаза).

Кількість лейкоцитів в крові в  $1 \times 10^9/\text{л}$  підраховували в камері Горяєва при розведенні цільної крові в 20 разів в 3 % оцтової кислоті, забарвленої декількома краплями розчину метиленового синього.

Відносна кількість лімфоцитів визначали в мазках крові, висушених і зафіксованих декількома краплями етилового спирту, і забарвлених за Романовським-Гімзою.

Кількість фагоцитуючих нейтрофілів (в  $1 \times 10^9/\text{л}$  крові) визначали в 0,05 мл отриманої суспензії лейкоцитів з 0,05 мл 0,1%-ної суспензії клітин пекарських дріжджів, убитих нагріванням, з подальшим термостатуванням і фіксацією розчином глутарового альдегіду.

Цитохімічний метод визначення активності ферментів у складі імунного комплексу з пероксидазою хрому (ПАП-метод) заснований на нашаруванні розведеної крові на 3-4 мл градієнту щільності фікол-верографіну ( $d=1,076-1,078$ ) з подальшим центрифугуванням.

Низькомолекулярні циркулюючі імунні комплекси визначали з використанням розчину поліетиленгліколю (ПЕГ-6000) приготованому на 0,1 М боратного буферу (рН 8,4) з подальшою реєстрацією результатів методом турбідиметрії (прилад Cobas 6000) у двохвильовому режимі: основний – 340 нм, референс-фільтр – 620 нм.

Імуноферментний метод визначення імуноглобулінів основних класів у сироватці крові проведено з використанням тест-систем для імуноферментного визначення імуноглобулінів А, М, G у сироватці крові (ГРАНУМ, Україна). Визначення проводили на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі STATFAX [309].

Оцінку індивідуальних адаптаційних реакцій організму проводили на основі лейкоцитарної формули і загальної кількості лейкоцитів в крові за методом Л.Х. Гаркави та співавторів [35]. Оцінювались адаптаційні можливості організму хворих з виділенням наступних типів адаптаційних реакцій: реакція тренування (РТ) – число лімфоцитів в межах 21-27 %, нейтрофілів, еозинофілів, моноцитів і лейкоцитів – в межах норми; реакція спокійної активації (РСА) – кількість лімфоцитів 28-33, лейкоцитів –  $(4,0-8,0) \times 10^9$ ; реакція підвищеної активації (РПА) – число лімфоцитів більше 33-45 %, лейкоцитів – більше  $8,0 \times 10^9$ , інші показники лейкограми в межах норми; реакція реактивації (РП) –  $8,0 \times 10^9$ , сегментоядерних нейтрофілів нижче норми, інших формених елементів – в межах норми; гострий стрес – число лімфоцитів менше 20,0 %, сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів – вище норми, еозинофілів – 0, моноцитів норма і вище, лейкоцитів – більше  $8,0 \times 10^9$ ; хронічний стрес – число лімфоцитів менше 20,0 %, сегментоядерних нейтрофілів – вище норми, паличкоядерних – норма і вище, еозинофілів – 0,



норма або вище норми, моноцитів – в межах норми і вище, лейкоцитів – менше, більше або норма.

На основі лейкоцитарної формули за методом А.Я. Осика обчислювали співвідношення окремих популяцій лейкоцитів, які можуть бути використані у якості загальної характеристики клітинних реакцій неспецифічного і специфічного ланок імунітету.

Індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ) – відображає клітинний баланс показників неспецифічного і специфічного ланок імунітету; індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ), нейтрофілів і еозинофілів (ІСНЕ), моноцитів і еозинофілів (ІСМЕ), – роль мікро- і макрофагів в системі захисту організму; індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів, (ІСЛМ) – вказує на взаємодію афекторного і ефекторних ланок імунітету; індекс співвідношення лімфоцитів до еозинофілів (ІСЛЕ) – дозволяє судити про кількісну рівновагу клітин, які беруть участь в реакціях ГСТ.

#### 2.3.5. Молекулярно-генетичні дослідження.

Матеріалом для проведення даного виду досліджень служив зішкріб букального епітелію зі слизової порожнини рота. Виділення і очищення ДНК із букальних клітин проводили за методом Деллапорта [287]. Визначення вмісту ДНК проводили на спектрофотометрі (Nanophotometr, Implen), відібравши аліквоту 5 мкл безпосередньо з пробірки з розчином ДНК.

Алельні варіанти генів TP53 Pro72Arg G/C оцінювали методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Ампліфікацію досліджуваних ділянок генів проводили паралельно у двох епендорфах для нормального і мутантного варіантів гена у 20 мкл буферного розчину (фірма «Fermentas») і 100 нм кожного олігонуклеотидного праймеру, 100-150 нг ДНК.

Алельні варіанти генів Cyp1A1 A1506G, GPX-1 Pro198Leu C/T, TLR2/Arg753Gln, TLR4/Thr399Ile виявляли методом ПЛР-ПДРФ, обробляючи ампліфікати відповідним ферментом рестрикції. В ході виконання роботи досліджували поліморфні варіанти гена глутатіон-S-трансферази M1 (ген

GSTM1) – наявність або відсутність делеції. Для виявлення точкових мутацій методом ПЛР генів XPG (ERCC5) A35931C, VEGF A G-634C, IL17A G197A застосовували методику з алель-специфічними праймерами «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва НВФ «Літех» (Росія).

ПЛР проводили на ампліфікаторі BIO-RAD (США).

### 2.3.6. Біохімічні методи дослідження.

Біохімічний аналіз слини проводили у надосадовій рідині, зібраній у пацієнтів перед курсом лікування і після закінчення лікування [54, 106, 107, 162, 163, 232, 233].

Вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали за допомогою реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою [230].

Активність каталази визначали за допомогою методу, заснованого на здатності перекису водню, що не прореагував з каталазою, з'єднуватися з солями молібдену у стійкий помаранчевий комплекс. Інтенсивність забарвлення пропорційна активності каталази, яку виражали у мкаталах/л слини [38, 81, 110].

Визначення активності уреазі проводили методом, заснованим на здатності уреазі розщеплювати сечовину до аміаку, який з реактивом Несслера дає жовте забарвлення. Інтенсивність забарвлення проби прямо пропорційна активності уреазі, яку виражали у мк-катал/л слини. 1 катал – це 1 моль аміаку, утвореного за 1 хвилину [33].

Визначення рівня лізоциму проводили бактеріологічним методом, заснованому на здатності лізоциму лизувати бактерії [95]. Для розрахунку антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ) у якості показника антиоксидантної системи використовують активність каталази, а показником прооксидантної системи – концентрацію малонового діальдегіду [111].

Визначення ступеня дисбіозу (СД) порожнини рота [109, 146, 149] розраховували, використовуючи середні результати визначення активності уреазі ( $У_{\text{конт.}}$ ) і лізоциму ( $Л_{\text{конт.}}$ ); розраховуючи відносні активності цих ферментів:

$$СД = \frac{У_{\text{відн}}}{Л_{\text{відн}}}$$

Ступінь еміграції лейкоцитів і злущування епітелію у ротову порожнину визначали по Ясинівському у модифікації О.І. Сукманского і ін. [147, 148, 224,

261].

Загальну протеолітичну активність визначали за активністю лужної протеази (рН 10,8) за методом Р.Д. Барабаша. і А.П. Левицького [119], заснованого на гідролізі субстрату казеїну при рН 7,6.

Активність еластази визначали за методом Visser, Brouf [96]. Принцип методу полягає у відщепленні еластазою слини аланіну від синтетичного субстрату. Концентрацію аланіну визначали спектрофотометрично.

Активність фосфоліпази  $A_2$  визначали за кількістю жирної кислоти, відтвореної у результаті ензиматичного розщеплення фосфатиділхоліну фосфоліпазою  $A_2$  [113].

#### 2.3.7. Біофізичні та оптичні методи дослідження.

Спектроколориметричне дослідження стану мікрокапілярного русла ясен по його реакції на регламентоване жувальне навантаження були проведені за методом [48, 161, 189, 286]. Спектроколориметричні дослідження проникності слизової порожнини рота для розчину Ш-П при багатоформній ексудативній еритемі були проведені відповідно до методу, викладеного у [58, 145, 288, 289].

Комплексний зарядовий стан клітин букального епітелію оцінювався за методом [57, 249, 250] за допомогою біологічного мікроскопу при збільшенні 480х для 100 непошкоджених клітин у кожному препараті по визначенню відсотку рухомих ядер, плазмолем КБЕ і відношенню амплітуд електрофоретичного зміщення плазмолем та ядер у електричному полі.

#### 2.3.8. Морфологічні методи дослідження.

Відібраний біоматеріал промивали фізіологічним розчином і проводили через спирти зростаючої концентрації і заливали в целоїдин за загальноприйнятою методикою [65, 83, 159, 175]. З отриманих блоків готували мікротомні зрізи товщиною 7-9 мкм, які фарбували гематоксилін-еозином. Отримані препарати досліджували під світловим мікроскопом. Для проведення цитохімічних досліджень витягнутий матеріал, після фіксації в 5% формаліні, заморожували рідким азотом і з отриманих блоків виготовляли

криостатні зрізи товщиною 11 мкм, в яких за методикою Вінсента і Кімури визначали активність NO-синтази, а також вміст ліпідів шляхом фарбування суданом чорним В за Беренбаумом. Оцінку отриманих результатів проводили напівкількісним методом [120, 121, 168].

#### 2.3.9. Статистичні методи дослідження.

Були використані інструменти регресійного аналізу [17, 257], суть якого зводиться до встановлення рівняння регресії, тобто виду кривої зв'язку між випадковими величинами (аргументами  $x$  і функцією  $y$ ), оцінці тісноти зв'язків між ними, достовірності та адекватності результатів вимірювань. У якості комп'ютерного середовища статистичної обробки даних і моделювання був використаний мову програмування R.

Результати клінічних та експериментальних досліджень були оброблені статистично на IBM PC за допомогою пакета програм (Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz) для Windows з використанням точного  $t$ -критерію Стьюдента за допомогою статистичної програми STATISTICA 6.0 для оцінки похибок і статистично значущих відмінностей у групах [6, 8, 92, 125, 309].

Матеріали розділу опубліковані в роботах списку праць, опублікованих за темою дисертації приведену в авторефераті (1-3, 7, 9-13, 15, 17-19, 21, 24, 25).

### **РОЗДІЛ 3**

## **ПОШИРЕНІСТЬ І ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БАГАТОФОРМНОЇ ЕКСУДАТИВНОЇ ЕРИТЕМИ**

### **3.1. Епідеміологічний аналіз поширеності багатоформної ексудативної еритеми слизової оболонки порожнини рота у Одеському регіоні за період 2006-2016 рр.**

У літературі до цих пір практично відсутні однозначні статистичні дані, що відображають частоту і кількість захворювань не тільки БЕЕ, а й інших, що зустрічаються при ураженнях СОПР, видах патології. Тому для визначення займаного БЕЕ місця нами було проведено аналіз усієї кількості консультацій хворих з СОПР за період 2006-2016 рр. (всього 1300 медичних карт), які були розподілені і підсумовані у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

## Кількість консультацій різних нозологічних форм

№	Вид СОПР	Кількість консультацій по роках (2006-2016)										Всього о	
		06	07	08	09	10	11	12	13	14	15		16
1.	Синдроми / Глосодинія	3	12	4	10	24	8	16	9	29	30	8	153
2.	Самостійні захворювання (вірусні) / ХРГС, ОГС	4	20	14	18	6	13	18	9	14	12	8	136
3.	Симптоматичні захворювання при дерматозах з аутоімунним компонентом / ЧПЛ	17	13	6	15	9	12	14	2	13	8	5	114
4.	Симптоматичні захворювання при алергічних ураженнях / БЕЕ	4	7	12	7	8	1	9	5	12	5	2	72
5.	Самостійні захворювання / Лейкоплакія	2		9	11	7	3	12	2	5	10	10	71
6.	Самостійні мікотичні захворювання / Гострі і хронічні кандидози	6	16	10	11	5	5	5	4	5	2	1	70
7.	Самостійні захворювання / Різні глосити	1	9	1	13	-	4	9	3	7	8	4	59
8.	Самостійні захворювання / Різні хейліти	-	12	13	9	3	4	3	5	1	3	2	55
9.	Симптоматичні захворювання при алергічних ураженнях / ХРАС	3	4	7	7	2	2	4	4	8	4	1	46
10.	Симптоматичні захворювання при захворюваннях органів і систем	-	3	3	-	5	2	3	1	8	7	5	37
11.	Самостійні захворювання / Механічна травма (декубітальна виразка)	-	2	5	6	1	2	6	3	4	5	3	37
12.	Симптоматичні захворювання губ / Атопічний хейліт	2	2	5	2	-	2	1	4	1	2	2	23
13.	Симптоматичні захворювання при дерматозах з аутоімунним компонентом / Пухирчатка	-	-	-	1	-	2	2	1	1	-	-	7
14.	Симптоматичні захворювання / Сифіліс	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	2
	Всього:	42	100	89	110	70	60	103	52	109	96	51	

**Структура хвороб та ушкоджень СОПР у мешканців Одеського регіону  
за період 2006-2016 рр.**

<b>Самостійні захворювання – 48,53 %</b>		
-	Механічна травма (декубітальна виразка)	4,2 %
-	Лейкоплакія	8,04 %
-	Вірусні ураження / ХРГС, ОГС	15,42 %
-	Мікотичні захворювання (гострі і хронічні кандидози)	7,94 %
-	Різні хейліти	6,24 %
-	Різні глосити	6,69 %
<b>Симптоматичні захворювання – 34,13 %</b>		
-	Інфекційні / Сифіліс	0,22 %
	<i>При алергічних ураженнях:</i>	
-	ХРАС	5,22 %
-	БЕЕ	8,16 %
	<i>При дерматозах з аутоімунним компонентом:</i>	
-	Пухирчатка	0,79 %
-	ЧПЛ	12,93 %
-	При захворюваннях органів і систем (нервової)	4,2 %
-	Захворювання губ (атопічний хейліт)	2,61 %
<b>Синдроми - 17,34 %</b>		
-	Глосодинія	17,34 %

Всього, згідно з класифікацією М.Ф. Данилевського: самостійних захворювань – 48,53 %; симптоматичних захворювань – 34,13 %; синдроми – 17,34 %.

З наведених даних видно, що число зустрічаємих форм досить велике, причому вони охоплюють практично всі класи хвороб використаної класифікації. При цьому, травматичні ураження склали 4,2 %, інфекційні захворювання – 15,42 %, мікози – 7,94 % Пацієнти з діагнозом БЕЕ склали 8,2

% генеральної сукупності. Серед пацієнтів з різними алергічними станами хворі БЕЕ склали 13,38 %.

При розгляді динаміки звернення з приводу БЕЕ по роках за аналізований період (рис. 3.1) звертають на себе увагу дві характерні особливості. По-перше, спостерігаються досить значні коливання даного показника. По-друге, загальний вигляд кривої близький до такого, що характеризує динаміку захворювань СОПР (ЗСОПР) на тому ж малюнку, хоча в останньому випадку коливання були менш виражені. Найнижчий показник звернення з приводу БЕЕ відзначений в 2011 р., а з приводу ЗСОПР – в 2006 р., а найбільш високі по БЕЕ в 2008 і 2014 рр., а по ЗСОПР в цілому – в 2009 і 2014 рр.

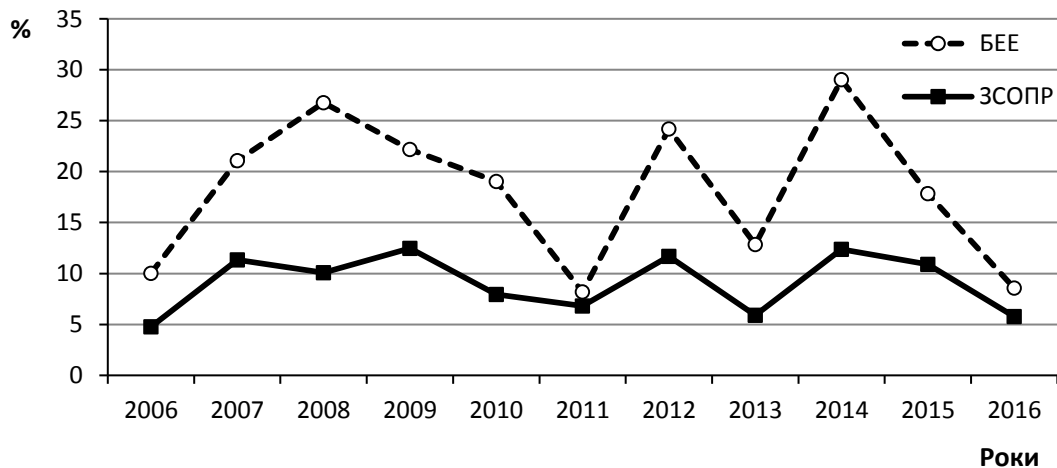


Рис. 3.1. Динаміка зміни звернення з приводу БЕЕ і ЗСОПР у період 2006-2016 рр.

В епідеміологічному плані отримані дані становлять інтерес з кількох позицій. По-перше, вони можуть служити одним з аргументів для підтвердження ролі вірусної інфекції у етіопатогенезі даного виду патології. По-друге, вони підвищують увагу лікуючого лікаря при диференціальній діагностиці подібних до БЕЕ по клінічній картині СОПР.

Важливе значення для епідеміології, профілактики та лікуванні БЕЕ, особливо її рецидивних форм, має сезонна характеристика звернень (рис. 3.2). Як показують результати аналізу, найбільша кількість звернень припадає на



весну і літо. У цей період їх число в 1,5-2 рази вище, ніж восени і взимку. Найбільша кількість захворювань довелось на березень і червень (14,13 %), а найменше – на вересень і листопад (2,17 %). Вони практично не збігаються з сезонною динамікою розвитку вірусних інфекцій, в тому числі і герпетичної. Ці дані мають важливе епідеміологічне значення в плані оцінки поняття «герпес-асоційована багатоформна еритема» (ГАБЕЕ). Мова не йде про прямих, що послідовно розвиваються, патогенетичних механізмах (хоча спроби розглядати ГАБЕЕ неодноразово робилися в ряді досліджень). Залучення в патогенез ГАБЕЕ вірусу може відбуватися на етапі імунної перебудови організму, розвитку дизрегуляційних і дисбіотичних процесів як основи системних інфекційно-алергічних і імунних порушень, тобто, можна припускати, що максимальна експресія гена вірусу герпесу не збігається за часом з фактом звернення за медичною допомогою, тим більше, що на великому фактичному матеріалі показано, що у пацієнтів в активній фазі ГАБЕЕ клінічно очевидна реактивация ВПГ може не проявлятися. В цьому відношенні токсико-алергічні варіанти захворювання (при дії лікарських препаратів, інших хімічних і фізичних впливів), істотно відрізняються за молекулярним і клітинним механізмами, які хоча і набувають все більшого клініко-експериментального підтвердження, підлягають подальшому поглибленому систематичному вивченню.

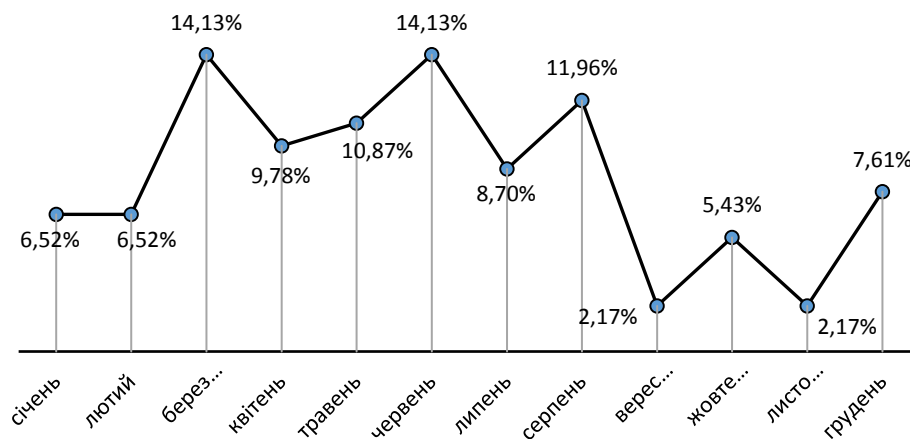


Рис. 3.2. Сезонність звернень хворих БЕЕ за медичною допомогою.

У наших дослідженнях і клінічних спостереженнях крім встановленої

нами ролі вірусу герпесу як етіологічного фактору у більшості пацієнтів, до розвитку БЕЕ по токсико-алергенному механізму хімічного впливу переважали такі лікарські засоби: протиінфекційні (хлорамфікокол, еконазол, лінкоміцин, неоміцин, сульфаніламід), консерванти (формальдегід, етилендіамін), сенсibiliзатори (дінітрохлорбензол, діфенілциклопропанон), аромати (перуанський бальзам), кетопрофен і місцеві кортикостероїди (будесонід, триамцнолона ацетонід). За спостереженнями Н.М. Хелмінської з співавт. [244] провідним етіологічним фактором БЕЕ був також прийом лікарських препаратів (89 % хворих), у 11 % хворих БЕЕ була викликана інфекційно-алергічними чинниками. В 65 % випадків відзначалися патологічні зміни тільки в порожнині рота пацієнтів. В 22 % випадків з класичної тріади ушкоджень слизових оболонок було виявлено кон'юнктивіт і стоматит. В 7 % випадків спостерігалися явища уретриту, кон'юнктивіту і стоматиту. В 5 % випадків додавалися і прояви у вигляді висипів мішеневидної форми на шкірі долонь, стоп і згинальних поверхнях рук. У 2 % спостерігалася тріада: ураження слизових оболонок, шкірні прояви в області обличчя, кінцівок, грудей, живота і патологія шлунково-кишкового тракту.

Важливою особливістю епідеміологічного підходу до вивчення захворюваності є облік демографічних показників. В ході проведення статистичного аналізу, встановлено, що в 22,18 % випадків до захворювання БЕЕ були найбільш схильні молоді люди у віці 21-30 років (рис. 3.3).

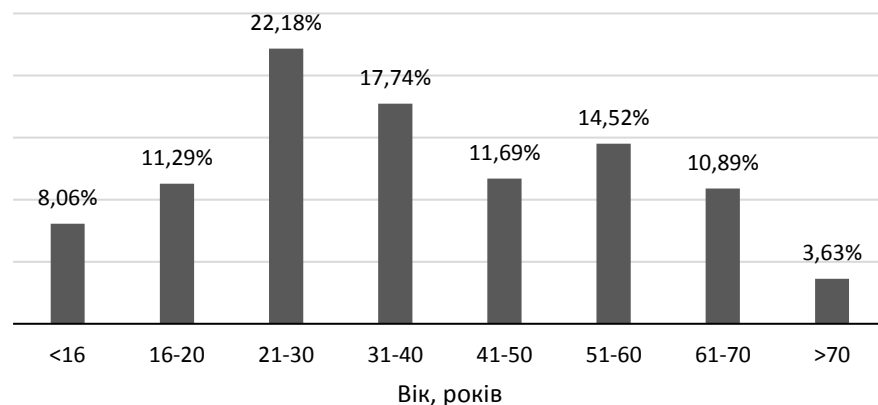


Рис. 3.3. Розподіл обстежених БЕЕ за віковими групами.

Проте, і у представників інших вікових груп рівень звернень також знаходиться на високому рівні (31-40 років – 17,74 % і 51-60 років – 14,52 %, відповідно). Це узгоджується з даними літератури про відсутність вікових обмежень у розвитку хвороби. У той же час тяжкість захворювання і ступінь поширення елементів у дітей раннього віку і пацієнтів старших вікових груп виражені в більшій мірі, особливо при дермальних і поєднаних формах БЕЕ, на що неодноразово зверталася увага різними авторами, хоча конкретні кількісні показники істотно різняться.

Нами встановлено також, що жінки більш схильні до захворювання БЕЕ, ніж чоловіки. Рівень захворюваності серед жінок був у 1,5 рази більше, ніж у чоловіків (60,89 % і 39,11 %, відповідно). Розподіл випадків захворювань БЕЕ серед чоловіків і жінок у різних вікових групах більш наочно і систематизовано представлено на рисунку 3.4.

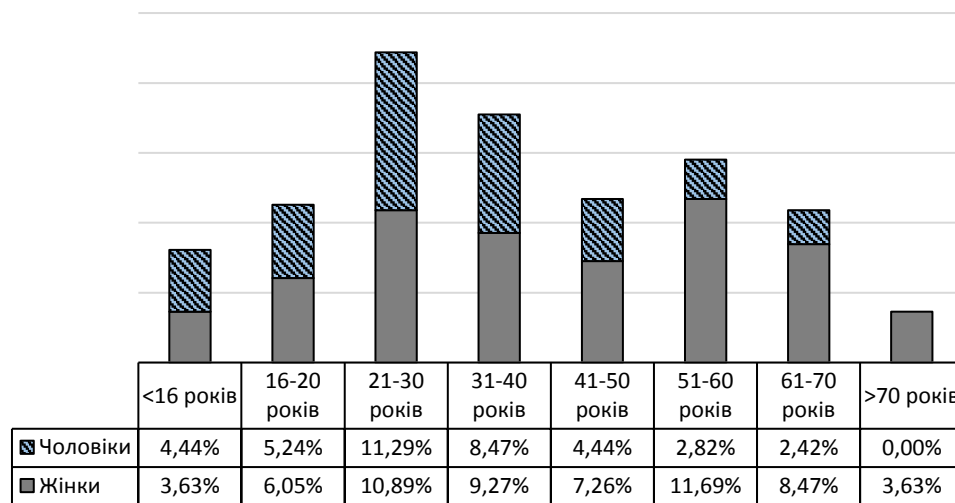


Рис. 3.4. Зіставлення хворих БЕЕ по статі у різних вікових групах

Практично тільки у двох вікових групах (до 16 і 21-30 років) мали місце зворотні співвідношення, причини яких потребують подальшого вивчення. Пацієнти чоловічої статі у вікових групах старше 40 років представлені у істотно меншому складі (співвідношення Ж:М змінюється з віком, по десятиліттях: від 1,1 до 40 років до 1,6, 4,1, 3,5, 3,6, останнім – у групі старше 70 років). Все це істотно доповнює дані літератури про вікові і гендерні особливості поширення БЕЕ слизової оболонки порожнини рота.

Серед наших хворих з діагнозом БЕЕ були як міські, так і сільські жителі. Відзначається статистично достовірне (у 1,4 рази,  $p < 0,05$ ) переважання серед загальної кількості хворих міських жителів (рис. 3.5).

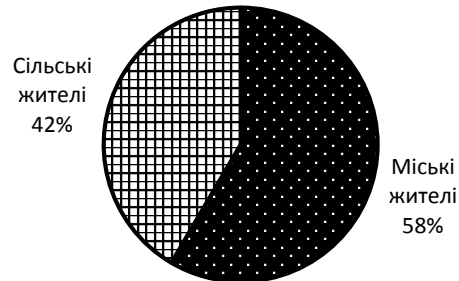


Рис. 3.5. Співвідношення міських і сільських жителів серед обстежених хворих БЕЕ

Не менш важливе епідеміологічне значення має загальна тривалість перебігу захворювання. Як показали отримані нами результати спостережень, БЕЕ протікала у 1/3 випадків більше 20 днів, у рівній мірі – протягом 11-15 і 16-20 днів (по 1/5 від загального числа випадків), і лише у незначної кількості хворих захворювання тривало 5-6 днів, як це чітко видно на рисунку 3.6.

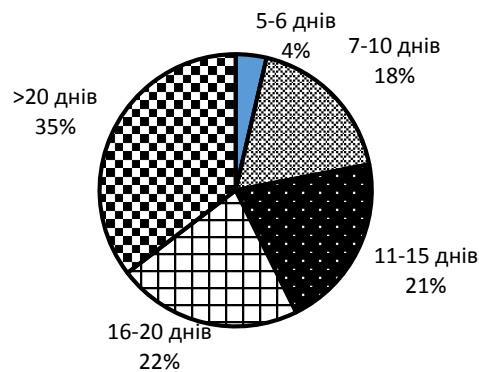


Рис. 3.6. Розподіл обстежених хворих за тривалістю перебігу БЕЕ

Аналіз результатів власних епідеміологічних досліджень і даних мета-аналізу дозволив зробити наступні висновки:

– незважаючи на інтенсивне вивчення даного захворювання, включення БЕЕ як нозологічної форми у Міжнародну класифікацію хвороб ВООЗ, етіологія її залишається до кінця не з'ясованою, а інформація по

епідеміології носить фрагментарний, неповний і нерідко суперечливий характер;

– етіологічна полівалентність впливає з аргументованої інформації про випадки, асоційованої з вірусом герпесу, мікотичної і мікробної інфекції БЕЕ (інфекційно-алергічна), запально-алергічної (термічна, ультрафіолетова і іонізуюча радіація, інші фактори, що викликають запальну реакцію), а також ліки та інші хімічні алергени, які призводять до токсико-алергійним формам БЕЕ;

– одним із факторів, що лежать у основі кількісних відмінностей у дослідженнях різних авторів, слід вказати на вибіркове ураження шкірних покривів, слизової оболонки порожнини рота, геніталій, кон'юнктиви очей, а також поява висипань змішаної локалізації;

– труднощі диференціальної діагностики БЕЕ з іншими видами уражень привели до диференціації EM *major et minor*, виділення синдрому Стівенса-Джонсона і токсичного епідермального некрозу, які не завжди включають у медичну статистику багатформної ексудативної еритеми;

– клінічні випадки БЕЕ з ураженням СОПР являють важливий і недостатньо вивчений з етіопатогенетичних, епідеміологічних, клініко-діагностичних та лікувально-профілактичних позицій сегмент даного виду системної патології, що вимагає проведення систематичних, комплексних міждисциплінарних клініко-експериментальних досліджень, що і стало вихідною позицією проведення цієї дисертаційної роботи.

### **3.2. Вивчення закономірностей і особливостей перебігу багатформної ексудативної еритеми, розробка алгоритму діагностики**

У клінічному дослідженні брали участь 76 осіб (34 % чоловіків і 66 % жінок) і група контролю – 20 осіб, у віці від 17 до 70 років. Діагноз встановлювали за клінічними проявами, анамнезу та лабораторним підтвердженням.

У всіх пацієнтів при первинному зверненні спостерігалася характерна типова клінічна картина захворювання: гострий початок з порушенням загального стану, підвищення температури тіла від  $37,3^{\circ}$ - $38^{\circ}$  до  $40^{\circ}\text{C}$ , ревматозними болями. Через 1-3 дні висипання на слизовій оболонці порожнини рота і шкіри. У всіх пацієнтів були присутні плями, пустули, пухирі, рідше зустрічалися елементи по типу «пальпуємої пурпури».

При розмаїтті «палітри» кольору елементів мали рожевий або фіолетовий відтінок, ймовірно, пов'язаний з переважанням лімфоцитів. Симптом Нікольського – негативний. Локалізація елементів спостерігалася на обличчі, слизовій оболонці порожнини рота, розгинальній поверхні кінцівок, тильній стороні кистей і стоп, долоні, підшви, тулубі, рідко – волосистій частині голови.

Всі хворі для встановлення діагнозу і ефективності подальшого лікування піддавалися загальному алгоритму обстеження:

1. Розгорнутий загальний аналіз крові.
2. Імунологічні дослідження до і після лікування.
3. Частота виявлення підвищеного рівня циркулюючих антитіл IgM, IgG до ВПГ-1/2, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барр.
4. Реєстрація площі ураження з динамікою епітелізації ерозивно-виразкових уражень.
5. Оцінка превалювання первинних, вторинних морфологічних елементів на слизовій оболонці порожнини рота.
6. Пріоритетність локалізації елементів ураження при токсико-алергічній і герпесасоційованій ББЕ.
7. Оцінка ступеня гіперемії СОПР для об'єктивізації локального статусу і ефективності патогенетичного лікування СОПР.
8. Реєстрація еміграції лейкоцитів в ротовій порожнині рідини до і після лікування (проба Ясиновського).
9. Оцінка індексів інтоксикації.
10. Печінкові проби.

## 11. Загальний імуноглобулін IgE.

Безпосередньо на етапі первинного огляду, для уточнення діагнозу, нами проведена і запропонована диференційна діагностика БЕЕ по 20 діагностичним ознакам з вузлуватою еритемою, гострим герпетическим стоматитом, вульгарною пухирчаткою, доброякісною некантолітичною пухирчаткою, ерозивним та папульозним сифілісом, бульозним пемфігоїдом, дерматитом Дюринга. Послідовність і критерії диференціальної діагностики наведені у таблиці 3.3.

Основні клінічні прояви БЕЕ представлені у двох формах: токсико-алергічній та інфекційно-алергічній.

Токсико-алергічна форма характеризується більш яскравою розлитою гіперемією, тенденцією до злиття вогнищ, частим ураженням слизової оболонки порожнини рота (більш широкою за площею) і геніталій.

Розвиток даної форми виключає фактор сезонності, і при ретельному зборі анамнезу можна виявити «винний» препарат. Дана форма БЕЕ розвивається також після введення сироваток або вакцин.

Для токсико-алергічної форми характерно переважне симетричне висипання елементів ураження на шкірі розгинальних поверхонь кінцівок. Це пляма або папула червоного кольору до 1-2 см у діаметрі.

У центрі плями розташовується папула або пухирець (кокардоформний елемент). Регресія супроводжується вогнищами гіпер- або депігментації. На слизовій оболонці порожнини рота ознаки гострого запалення – це поліморфні висипання, пухирі, які швидко розкриваються з утворенням хворобливих ерозій. По периферії ерозій є обривки епітелію.

Таблиця 3.3

## Диференціальна діагностика багатформної ексудативної еритеми

Діагностична ознака	Багатформна ексудативна еритема		Вузлова еритема	Гострий герпетичний стоматит (Stomatitis herpeticaeacuta)	Вульгарна пухирчатка	Доброякісна некантолітична пухирчатка	Ерозивний папульозний сифіліс	Бульозний пемфіг'їд (Pemphigoid bullosa)	Дерматит Дюринга
	Інфекційно-алергічна	Токсико-алергічна							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Вік	16-70 років	16-70 років	20-30 років ж. будь-який вік	будь-який вік	30-60 років м./ж.	40-60 років ж.	будь-який	старше 60 років	будь-який
2. Анамнез	ВІГ-1, 2	медикаменти	стрептококова інфекція бакт. інфекція. ліки	вірус	порушення роботи імунної системи	аутоімунні процеси	-	аутоімунні процеси відповідно віку	неперенесення білку глютеїну
3. Сезонність	осінь весна	відсутня	ні	на протязі року	ні	ні	ні	ні	ні
4. Продромальний період	можливий	завжди має місце	3-7 днів	1-4 дня	відсутній	ні	так	ні	рідко
5. Основні елементи висипання	висип у вигляді «мішеней»	частіше бульозні висипання	хворобливий. запальні вузли яскраво-червоного кольору «цвітіння синцю»	везикули, корочки на губах, ерозії на СОПР, бульбашки	пухирці яскраво-червоні ерозії	напружені міхури з щільною покривкою, субепітеліальні	темно-червоні папули, «опалові пляшки»	субепітеліальні великі напружені міхури	пухир, міхур
6. Поліморфізм	яскраво виражений.	яскраво виражений.	частіше відсутній	помилковий	відсутній	відсутній	може бути	екзематозн., папульозний, уртикарні бульбашки / бульбашки	да



7. Гіперемія СОПР	характерна	характерна	ні	ясенного краю, навколо афти	відсутня	частіше відсутня	слабо виражена	присутня / відсутня	
-------------------	------------	------------	----	-----------------------------	----------	------------------	----------------	---------------------	--

## Продовження табл. 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8. Набряк	характерно	характерно	ні	не виражений	відсутній	відсутній	відсутній	відсутній / присутній	відсутній
9. Переважна локалізація - СОПР - на шкірі	- губи, передні відділи СОПР - кінцівки	- губи, передні відділи СОПР - кінцівки	- колінні гомілково-стопні суглоби - передня поверхня гомілки	- будь-які ділянки - навколоротова область	- початок слизової рота і горла - плечі, тулуб, кінцівки	- тільки СОПР, - частіше ясенний край, щоки	- зів, язик - тулуб	- ясна - пахові складки, нижня частина живота, згинальні. поверхні кінцівок.	- не характерно - спочатку на шкірі
10. Пузир покришка	тонка	тонка	ні	тонка	внутрішній млявий	напружений з щільною покришкою	відсутній	напружена покришка, щільна	еозинофіли у міхуровій рідині
11. Характеристика ерозією	окремі	зливаються	ні	афти частіше, рідко малі (афти, що злилися)	яскраво-червона з сірим нальотом	яскраво-червона з фібринозним нальотом	відсутнє запалення, щільний інфільтрат	з фібринозним нальотом, швидка епітелізація	рідко
12. Печіння, свербіж	відсутні	відсутні / присутні	біль	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні	на шкірі свербіжє, яскраво виражений.	виражений
13. Симптом Нікольського	позитивний	позитивний	негативний	негативний	позитивний	негативний	негативний	чаще негативний / позитивний	негативний
14. Клітини Тцанка	позитивно	позитивно	негативно	негативно	позитивно	негативно	негативно	відсутні	негативно
15. Тривалість періоду висипань	10-14 днів	10-14-20 днів	5-10 днів	від 1 до 5 днів, і довше	3-6 тижнів, місяці	декілька днів., декілька тижнів (1-2 тиж.)	2-4-5 тижнів	години, 10-15 днів (без рубців)	14-20 днів
16. Загальна симптоматика	невиражена	виражена	субфебрилітет	37,1 <sup>0</sup> -39 <sup>0</sup> С	безсимптомний початок	відсутня	відсутня	не страждає	відсутня

17. Перебіг	гострий, рецидивуюче	гострий, рецидивуюче	гострий, лихоманка, анорексія, артрит	гострий	гострий початок	гострий початок відсутній	рецидивуючий	завзятий, тривалий	циклічний
-------------	----------------------	----------------------	---------------------------------------	---------	-----------------	---------------------------	--------------	--------------------	-----------

Продовження табл. 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
18. Бліді трепонеми ПЛР РИФ	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні	присутні	відсутні	відсутні
19. Гістологія	фокальний некроз кератоцинів, виражений. набряк мононукл. інфільтрат., переважно складається з CD8 Т-лімф.	екстенс. некроз кератоцинів, менш виражений. набряк мононукл. інфільтрат, переважно складається з CD4 Т-лімф.	наявність запального процесу у стінках дрібних артерій і вен, межа дерми і підшкірної клітковини	балонна дистрофія епітеліальних клітин	клітки Тцанка, IgG, аутоантибіоти проти кератиноцитів	субепітеліальний пухир	бліда трепонема (темнопольна мікроскопія)	набряк, інфільтрат – еозинофільні гранулоцити	міхур – еозинофіли, нейтрофіли
20. t реакція	можлива	можлива	можлива	до 39 <sup>0</sup> -40 <sup>0</sup>	можлива	відсутня	можлива	відсутня	періодичне підвищення

Інфекційно-алергічна форма характеризується менш яскравою гіперемією слизової оболонки порожнини рота, невеликими елементами ураження (пухирці, афти), частіше без тенденції до злиття. Пріоритет локалізації висипань: слизова оболонка верхньої і нижньої губ, щік, дна порожнини рота, язика, м'якого піднебіння. Першими проявами служать поширена або обмежена еритема, набряк.

Після постановки діагнозу БЕЕ виявлено, що з 76 осіб у 51,06 % пацієнтів діагностовано БЕЕ токсико-алергічної форми, а у 48,94 % – герпес-асоційованої. Токсико-алергічна форма зустрічається у 62,5 % жінок і у 37,5% чоловіків, а інфекційно-алергічна – у 69,57 % жінок і 30,43 % чоловіків.

Одночасно був проведено аналіз пріоритету локалізації елементів ураження на слизовій оболонці порожнини рота при двох формах БЕЕ, результати якого представлені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

**Локалізація елементів ураження СОПР при БЕЕ токсико-алергічної і герпес-асоційованої формах**

<b>Зона локалізації</b>	<b>Токсико-алергічна форма</b>	<b>Інфекційно-алергічна форма</b>
Губи в/н	25,00 %	27,16 %
Присінок порожнини рота	22,62 %	22,22 %
Щоки	19,05 %	12,35 %
Дно порожнини рота	7,14 %	7,41 %
Язик	14,29 %	17,28 %
Небо, м'яке піднебіння	8,33 %	4,94 %
Зів	3,57 %	8,64 %
<b>Всього:</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

Результати аналізу показали, що при обох формах БЕЕ найбільше ураження слизових оболонок розвивається на губах в/н і присінку порожнини рота – більше 20,0 %, далі на щоці і язичку – 14-19 %.

На наступному етапі проводилася оцінка ступеня гіперемії слизових оболонок при різних формах БЕЕ (табл. 3.5). Аналіз результатів обстеження показав, що за ступенем вираженості запального процесу при токсико-

алергічній формі БЕЕ 2/3 пацієнтів мали легку ступінь, і 1/3 – середню або яскраво виражену.

Зовсім інша спрямованість спостерігалася у групі хворих інфекційно-алергічної форми БЕЕ – більше половини (56,2 %) мали гіперемію середнього ступеня, при цьому яскраво-виражений ступінь – не визначена у жодного пацієнта.

Таблиця 3.5

**Характеристика ступеня гіперемії СОПР при БЕЕ  
токсико-алергічної і герпес-асоційованої формах у гострий період**

Ступінь вираженості	Токсико-алергічна форма	Інфекційно-алергічна форма
I легка	66,67 %	43,48 %
II середня	29,17 %	56,52 %
III яскраво виражена	4,17 %	-
<b>Всього:</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

Ще одним з важливих критеріїв оцінки тяжкості перебігу БЕЕ є обстеження площі ураження слизових оболонок. Результати аналізу отриманих даних представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

**Характеристика площі ураження СОПР у хворих БЕЕ токсико-алергічної і герпес-асоційованої формах у гострий період**

№ п/п	Ступінь тяжкості	Площа ураження	Токсико-алергічна форма	Інфекційно-алергічна форма
1.	Легка ступінь тяжкості	1/4	75,00 %	100 %
		1/2	25,00 %	-
		3/4	-	-
		1.	-	-
	<b>Всього:</b>		<b>100 %</b>	<b>100 %</b>
2.	Середня ступінь тяжкості	1/4	-	7,69 %
		1/2	57,14 %	76,92 %
		3/4	42,86 %	15,38 %
		1.	-	-
	<b>Всього:</b>		<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

З представлених даних видно, що при легкому ступені тяжкості у більшій частині хворих (75 %) з токсико-алергічною формою БЕЕ уражається

1/4 площі поверхні СОПР, а при інфекційно-алергічній – у 100%. При середньому ступені тяжкості перебігу БЕЕ половина всієї СОПР уражена у 57,14 % хворих токсико-алергічною формою і більш ніж у 76,92 % – інфекційно-алергічною. Ураження 3/4 площі слизової в більшій частині проявляється у хворих токсико-алергічною формою БЕЕ – більш 42,86 %, тобто більш ніж в 2,8 разів частіше.

Після огляду всіх пацієнтів проведено також аналіз превалювання первинних, вторинних морфологічних елементів, як диференційний алгоритм токсико-алергічної та інфекційно-алергічної форм БЕЕ. Результати даної оцінки представлені у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

**Оцінка морфологічних елементів ураження СОПР у хворих БЕЕ токсико-алергічної і герпес-асоційованої формах у гострий період**

№ п/п	Елементи ураження СОПР	Токсико-алергічна форма	Інфекційно-алергічна форма
1.	<u>Первинні</u>		
	пляма	35,59 %	24,64 %
	еритема	38,98 %	31,88 %
	геморагії	8,47 %	15,94 %
	пухирці	15,25 %	26,09 %
	кірки	35,59 %	1,45 %
	<b>Всього:</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>
2.	<u>Вторинні</u>		
	ерозія	48,84 %	44,68 %
	виразка	13,95 %	12,77 %
	тріщина	11,63 %	-
	афта	6,98 %	29,79 %
	кірки	18,60 %	12,77 %
	<b>Всього:</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

Як впливає з отриманих даних, у більшій частині пацієнтів з токсико-алергічною формою БЕЕ первинне ураження СОПР проявляється у вигляді плями (понад 35,0 %), еритеми (більше 38,0 %) і кірки (більш 53,0 %). При інфекційно-алергічній – у вигляді плями у 1/4 частини, еритеми – 1/3 частини і бульбашки – більш ніж у 1/4 частини пацієнтів.

Вторинні елементи ураження у вигляді виразок спостерігалися практично у половини всіх пацієнтів з різними формами БЕЕ, у вигляді тріщин – тільки при токсико-алергічній формі. Афти при інфекційно-алергічній формі у хворих спостерігалися у 4,3 рази частіше, ніж при токсико-алергічній. Виразки і кірки виявлено менш ніж у 20 % хворих у кожній групі.

Таким чином, у різних клінічних випадках присутні всі морфологічні елементи, але у різному співвідношенні, локалізації елементів ураження і ступеня гіперемії.

На підставі проведеного детального клінічного аналізу нами пропонується визначення ступеня тяжкості хворих з БЕЕ для подальшого спостереження і лікування.

*Легка ступінь тяжкості:*

- слабкі продромальні явища (біль у горлі, міалгії, артралгії, нездужання, головний біль, відсутність апетиту (або відсутні продромальні явища));
- площа ураження 30 % від всієї площі СОПР;
- локалізація елементів ураження характерна для токсико-алергічної та інфекційно-алергічної форм;
- поєднане ураження слизової оболонки порожнини рота і висипань на шкірі;
- загальне самопочуття (температурна реакція  $37,1^{\circ}$ - $37,3^{\circ}$ C). Біль, слабкість неясково виражені, або відсутні.

*Середня ступінь тяжкості:*

- виражені продромальні явища (біль в горлі, міалгії, артралгії, нездужання, головний біль, відсутність апетиту, біль порожнини рота, утруднений прийом їжі);
- площа ураження 50-70 % від всієї площі СОПР;
- локалізація елементів ураження характерна для токсико-алергічної та інфекційно-алергічної форм;

- поєднання ураження СОПР і шкірних покривів: наявність кокард в одиничній (2-3) кількості, свербіж шкірних покривів в області кокард (при герпес-асоційованій формі в центрі кокарди розташований пухирець з серозним, геморагічним вмістом);
- загальне самопочуття (температурна реакція 37,3<sup>0</sup>-37,9<sup>0</sup>С). Головний біль, слабкість, озноб, обмежений прийом їжі.

### **3.3. Діагностичне значення вмісту тромбоцитів у хворих з багатоформною ексудативною еритемою слизової оболонки порожнини рота**

Тромбоцити є переносниками антитіл, здійснюють фагоцитоз мікробних і паразитарних клітин. Вони є депо різних біологічних речовин і, вивільняючи їх в процесі активації, беруть участь в різних загальноорганізмих захисних реакціях типу тромбоутворення, запалення, імунної відповіді. Зміна функціонального стану тромбоцитів побічно вказує на функціональні можливості ендотелію і може бути показником тяжкості ураження судинної стінки. З метою вивчення діагностичної цінності показника вмісту тромбоцитів в периферичній крові і їх морфологічних характеристик в оцінці ступеня реалізації імунозалежного патологічного процесу у хворих з БЕЕ проведена оцінка даного показника у хворих БЕЕ.

Обстежено 42 хворих БЕЕ у віці 17-70 років, з яких 21,4 % у віці 50-60 років, і по 19,05 % у віці 30-40 і 40-50 років, а також, 31 пацієнт з діагнозом «Лейкоплакія» і 9 пацієнтів без захворювань СОПР. Валідність обстеженого контингенту підтверджують результати проведеного нами ретроспективного аналізу за 10-річний період, згідно з яким, показник обіговості склав: у віці від 20 до 30 років – 16,7 %, 17-20 років – 9,52 %, а 60-70 років – 14,28 %. За статеву ознакою хворі розподілялися наступним чином: 66,7 % – жінки, 33,3 % – чоловіки, тобто у жінок БЕЕ зустрічається в два рази частіше, ніж у

чоловіків. Із загальної кількості хворих із захворюванням середньої тяжкості було 57,2 % обстежених, легкого ступеня тяжкості – 42,8 %.

У таблиці 3.8 наведені дані за наступними показниками: тромбоцити, ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом, середній обсяг тромбоцитів у розгорнутому аналізі крові хворих БЕЕ.

Таблиця 3.8

### Показники тромбоцитів у хворих з БЕЕ (n=42)

Показники	Одиниці виміру	Референтні значення	10% відхилення (пониж.)	↑ вище норми (підвищ.)	↑ верхня межа норми	Норма	↓ нижня межа норми	↓ нижче норми (пониж.)
Тромбоцити	Г/л	177-406	159,3-446,6	0	0	n=42 244,42 ±57,95 <b>100%</b>	0	0
Ширина розподілення тромбоцитів за об'ємом	%	10-18	9-19,8	n=3 19,84 ±0,06 7,14%	n=10 18,23 ±0,16 23,8%	n=27 13,36 ±1,42 <b>64,3%</b>	n=2 9,65 ±0,21 4,76%	0
				<b>30,94%</b>				
Середній обсяг тромбоцитів (MPV – Mean platelet volume)	fL	5,9-9,8	5,31-10,78	n=20 12,07 ±0,82 47,6%	n=10 10,29 ±0,37 23,8%	n=11 8,6 ±0,93 <b>26,2%</b>	n=1 5,8 <b>2,38%</b>	0
				<b>71,42%</b>				
Всього:	42 особи							
Вік	17-70 років							

Як показали результати аналізу даних, загальна кількість тромбоцитів у всіх досліджуваних знаходилася у межах референтних значень норми у всіх хворих. Однак при цьому виявлено тенденцію зміни показника ширини розподілу тромбоцитів за об'ємом у 4,76 % випадків у межах нижньої межі норми, а у 30,94 % випадків даний показник перевищує верхню межу норми (всього 35,7 %).



Достовірні показники Mean Platelet Volume (MPV) у 47,62 % випадків, що мають значення вище норми, враховуючи похибку вимірювання, а 23,8 % випадків – це верхня межа норми (71,42 %).

Цікавий факт – зміна показників MPV (середнього обсягу тромбоцитів) у 71,42 % випадків. Відомий факт зв'язку розмірів тромбоцитів з їх функціональною активністю, вмістом у гранулах тромбоцитів біологічно активних речовин, схильністю клітин до адгезії, змінами обсягу тромбоцитів перед адгезією.

Отже, середній обсяг тромбоцитів MPV є прекрасним орієнтиром якісних характеристик. Він відображає здатність тромбоцитів виконувати свої функції з підтримки в'язкості крові і цілісності судинного русла.

На відміну від загальної кількості тромбоцитів в одиниці крові, MPV відображає якісні характеристики. Старі клітини мають менші розміри, а молоді форми – великі розміри і безструктурну будову. Від розміру пластинок залежить їх активність, схильність до склеювання, вміст в них біологічно активних речовин. Таким чином, можна припустити особливість стану тромбоцитів, а саме – в більшій мірі середній обсяг тромбоцитів передбачає активну участь їх в запаленні, імунній відповіді, проникності судинної стінки при багатоформній ексудативній еритемі.

У таблиці 3.9 наведені дані аналогічних показників, отриманих після проведення розгорнутого аналізу крові у хворих лейкоплакією. Аналізуючи показники тромбоцитів у хворих лейкоплакією необхідно відзначити, що тільки в 3,22 % випадків він представлений нижньою межею норми, а середній обсяг тромбоцитів MPV і ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом в 100% випадків знаходяться в діапазоні норми.

Таблиця 3.9

## Показники тромбоцитів у хворих лейкоплакією (n=31, M±m%)

Показники	Одиниці виміру	Референтні значення	10% відхилення (похибка)	↑ вище норми (підвищ.)	↑ верхня межа норми	Норма	↓ нижня межа норми	↓ нижче норми (пониж.)
Тромбоцити	Г/л	180-360	162-396	0	0	n=30 255,13 ±51,54 <b>96,78%</b>	n=1 173 <b>3,22%</b>	0
Ширина розподілення тромбоцитів за об'ємом	%	10-18	9-19,8	0	0	n=31 14,21 ±1,94 <b>100%</b>	0	0
Середній обсяг тромбоцитів (MPV - Mean platelet volume)	fL	6-13	5,4-14,3	0	0	n=31 9,42 ±1,56 <b>100%</b>	0	0
Всього:	31 особа							
Вік:	17-70 років							

У таблиці 3.10 наведені дані в розгорнутому аналізі крові у пацієнтів без захворювань СОПР. Аналізуючи дані показники можна зазначити, що кількість тромбоцитів у практично здорових людей знаходиться в 100 % діапазоні норми, а ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом в нормі в 88,9 % випадків. Середній обсяг тромбоцитів MPV тільки в 11,1 % випадків має відхилення як нижня межа норми (в діапазоні 10 % біологічного відхилення).

**Показники тромбоцитів у пацієнтів без захворювань СОПР  
(n=9, M±m%)**

Показники	Одиниці виміру	Референтні значення	10% відхилення (похибка)	↑ вище норми (підвищ.)	↑ верхня межа норми	Норма	↓ нижня межа норми	↓ нижче норми
Тромбоцити	Г/л	180-360	159,3-446,6	0	0	n=9 258,3 ±29,5 <b>100%</b>	0	0
Ширина розподілення тромбоцитів за об'ємом	%	10-18	9-19,8	0	n=1 19,2 <b>11,1%</b>	n=8 14,66 ±1,95 <b>88,9%</b>	0	0
Середній обсяг тромбоцитів (MPV - Mean platelet volume)	fL	6-13	5,31-10,78	0	0	n=8 9,6 ±1,38 <b>88,9%</b>	n=1 5,3 <b>11,1%</b>	0
Всього:	9 осіб							
Вік:	17-70 років							

– Таким чином, зміна показника MPV тромбоцитів при БЕЕ слизової оболонки порожнини рота легкої та середньої ступенів тяжкості в гострому періоді може припускати наявність запального процесу і вірусної інфекції, а також свідчити про наявність молодих клітин в крові, що функціонально впливає на ряд показників:

- зміна адгезивних контактів з нейтрофілами, моноцитами, лімфоцитами і формуванню патологічного імунозапального процесу;
- функціональну активність біологічно активних речовин тромбоцитів;
- зміна активності адгезивних властивостей фагоцитозу тромбоцитів;
- зміна стану гістогематичних бар'єрів, функції ендотелію судин, зміна проникності стінки капілярів;
- ініціювання репарації тканин.

Проведено також аналіз кількісної та якісної характеристик циркулюючих імунних комплексів. Утворення імунних комплексів *in vivo* – природний процес завершення гуморальної імунної відповіді організму на дію антигену. Але, разом з тим, існує група захворювань, об'єднаних загальною назвою «хвороби імунних комплексів» або «гіперчутливість III типу». В їх основі лежать запальні ефекти, індуковані комплексами антиген-антитіло. Причини імунокомплексної патології вивчалися і вивчаються сьогодні.

З огляду на вищевикладене, ми вважаємо, що показники розгорнутого аналізу крові, а саме середній обсяг тромбоцитів MPV у хворих з БЕЕ, можна розглядати як зміну їх функціональної активності і як фактор, що впливає на формування іммунозапального процесу. Зміна функціонального стану тромбоцитів опосередковано вказує на функціональні можливості ендотелію і може бути показником тяжкості ураження судинної стінки.

Нами проведено також аналіз вмісту ЦК в крові хворих БЕЕ. Вивчаючи в роботах молекулярні фіксації імунних комплексів на еритроцитах і подальшого їх переміщення з еритроцитів на макрофаги, ми проаналізували зміну показників по «еритроциту» і припускаємо, що зміна даного показника можливо пов'язана з фіксацією великих ЦК на даних клітинах. Як показано на рисунку 3.7 у 73 % хворих БЕЕ в крові виявлено вміст ЦК, що перевищують референтні значення. Також більш ніж у 83,9 і 55,2 % обстежених пацієнтів показники, що характеризують функціональний стан еритроцитів, перевищували значення норми.

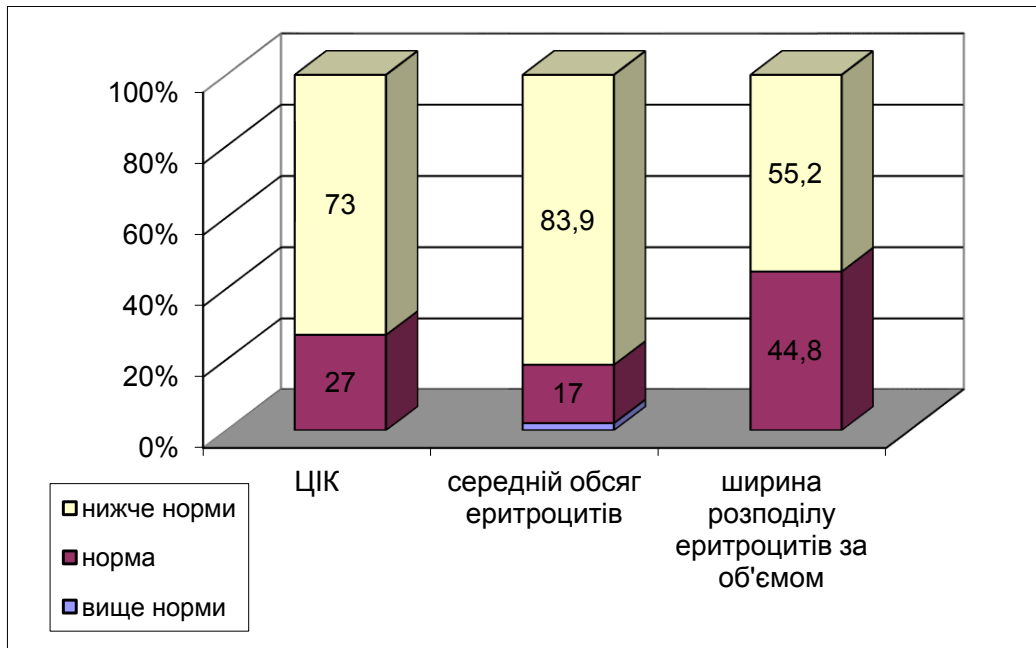


Рис. 3.7. Розподіл хворих за показниками ЦІК, середнього обсягу еритроцитів і ширині розподілу еритроцитів за об'ємом.

Наявність циркулюючих імунних комплексів (як імунокомплексного запалення) може виникати, коли ЦІК мають структурні відмінності; порушення роботи механізмів, що забезпечують їх елімінацію.

Оцінка вмісту циркулюючих імунних комплексів у хворих БЕЕ і виявлення підвищення їх рівня може бути показником схильності цієї категорії хворих до розвитку аутоімунних захворювань. У нормі ЦІК швидко елімінуються з крові, але при тривалій дії антигенів рівень ЦІК в крові підвищується. Також підвищення відбувається і при захворюваннях, що характеризуються розвитком аутоімунних процесів.

Встановлене нами підвищення вмісту ЦІК в 73 % випадків може свідчити про розвиток гуморальної імунної відповіді на антиген. Далі опсонізація імунних комплексів призводить до утворення анафілатоксинів C3a і C5a, ініціюючи вивільнення гістаміну, протеаз, TNF- $\alpha$  і приводячи до підвищення судинної проникності.

Тканинні макрофаги під дією анафілатоксину активують ендотеліальні клітини, відповідно збільшуючи проникність судин для проникнення ЦК в периваскулярний простір.

Для оцінки інфекційного процесу і ступеня його тяжкості за результатами обробки загальних аналізів крові хворих з БЕЕ нами були розраховані шість інтегральних індексів інтоксикації: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІ), модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації Б.А. Рейса (ЛІр), модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІм), індекс резистентності організму (ІРО), індекс співвідношення лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів (ІЛШОЕ), гематологічний показник інтоксикації (ГПІ). Отримані дані, проілюстровані на рисунку 3.8, свідчать про те, що практично у 1/4 і більше хворих має місце наявність інфекційного процесу і легкої інтоксикації.

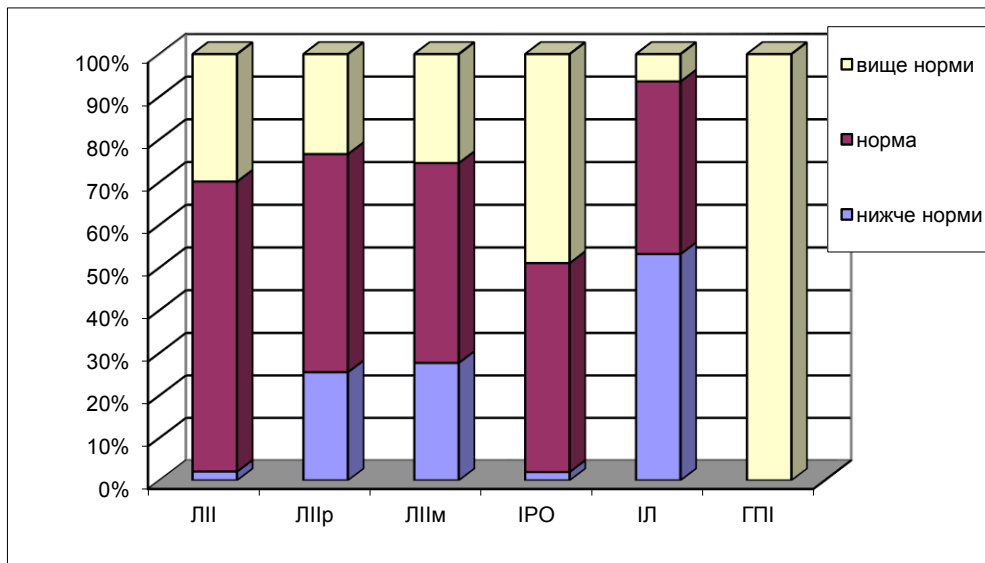


Рис. 3.8. Розподіл хворих БЕЕ зі зміни індексів інтоксикації

Перевищення показника референтних значень більш ніж у 20% хворих виявлено по ЛІ, ЛІр і ЛІм. Більш інформативним є індекс ЛІм, так як використовує співвідношення рівня всіх клітин крові, підвищується і знижується при запальних захворюваннях без будь-яких додаткових коефіцієнтів, що об'єктивно відображає суть процесів, що відбуваються.

Даний індекс був підвищений у 25,5 % хворих БЕЕ, причому у 2-х хворих він відповідав критерію середньої тяжкості інтоксикації.

Індекс ІРО перевищував референтні значення у 48,9 % обстежених пацієнтів, що є сприятливим прогностичним прогнозом при проведенні терапевтичних заходів. Тільки у 2,0 % хворих значення цього показника перебували нижче діапазону референтних значень, що може вказувати на можливість розвитку інфекційних ускладнень.

Інформативним виявився індекс ІЛ, який в 53,2 % випадків був нижче межі референтних значень, що пов'язано з розвитком інтоксикації інфекційного характеру, і в 6,4 % випадків спостерігалось підвищення даного індексу, що пов'язано з аутоімунним хронічним запаленням. Також практично у всіх хворих виявлено підвищення індексу ГПІ, що є ознакою хронічної інтоксикації організму, причому у 34 % хворих даний показник був у 3 рази вище верхньої межі референтних значень.

#### **3.4. Вивчення імунологічного статусу організму у хворих багатформною ексудативною еритемою при гіпореактивному і гіперреактивному перебігу захворювання**

Клініко-імунологічні дослідження проведені у 47 хворих БЕЕ (основна група) і у 20 соматично здорових осіб без ознак стоматологічної патології (контрольна група). Розгорнуті аналізи імунограм (на етапі діагностики та завершення лікування) проводилися в медичній лабораторії «Сінево» (ліцензія Міністерства охорони здоров'я України №599651 від 26.12.2011 р.), лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова» (Свідоцтво атестації № ПТ-249/15 від 10.07.2015 р., видане ДП «Укрметртестстандарт») та діагностичному центрі «МЛ ДІЛА» (Атестат акредитації НААУ № 3М001 від 31.10.2016 р.).

Процентні та абсолютні показники вмісту імунокомпетентних клітин, імуноглобулінів основних класів, низькомолекулярних імуних комплексів у

соматично здорових осіб і пацієнтів, які страждають БЕЕ до проведення лікування, представлені в табл. 3.11.

Таблиця 3.11

**Показники імунологічного статусу у хворих з гіперреактивним і гіпореактивним перебігом БЕЕ до лікування,  $M \pm m$**

1	Показники імунологічного статусу	Показники контрольної групи (n=20)	Показники у хворих з БЕЕ	
			Гіпореактивний перебіг захворювання (ГпР) (n=18)	Гіперреактивний перебіг захворювання (ГР) (n=29)
2	3	4	5	
1.	Абсолютна кількість лейкоцитів ( $\times 10^9/\text{л}$ )	5,32 $\pm$ 1,07	5,5 $\pm$ 0,76	8,12 $\pm$ 1,02*/к, */2.1
2.	Відносна кількість лімфоцитів (%)	24,73 $\pm$ 4,39	38,4 $\pm$ 5,8	42,6 $\pm$ 6,1*/к
3.	Абсолютна кількість лімфоцитів ( $\times 10^9/\text{л}$ )	1,33 $\pm$ 0,32	2,38 $\pm$ 0,36	2,65 $\pm$ 0,44 */к
4.	Відносна кількість Т-лімфоцитів CD3 (%)	64,47 $\pm$ 6,52	60,8 $\pm$ 7,4	67,3 $\pm$ 8,01
5.	Абсолютна кількість Т-лімфоцитів CD3+ ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,85 $\pm$ 0,24	1,4 $\pm$ 0,22	1,62 $\pm$ 0,31
6.	Відносна кількість активованих Т-лімфоцитів CD3+HLA-DR+	6,2 $\pm$ 0,50	10,9 $\pm$ 1,34 */к	12,6 $\pm$ 1,9 **/к
7.	Відносна кількість Т-хелперів CD3+CD4+ (%)	42,27 $\pm$ 7,01	45,4 $\pm$ 6,1	53,4 $\pm$ 5,3
8.	Абсолютна кількість Т-хелперів CD3+CD4+ ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,58 $\pm$ 0,19	1,08 $\pm$ 0,18 */к	1,39 $\pm$ 0,10 **/к
9.	Відносна кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів CD3+CD8+ (%)	26,27 $\pm$ 5,2	34,1 $\pm$ 3,7	9,8 $\pm$ 4,6 */к
10.	Абсолютна кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів CD3+CD8+ ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,41 $\pm$ 0,06	0,24 $\pm$ 0,05*/к	0,25 $\pm$ 0,07
11.	Імунорегуляторний індекс CD3+CD4+/CD3+CD8+	1,66 $\pm$ 0,18	1,33 $\pm$ 0,11	5,5 $\pm$ 0,48***/к ***/ГпР
12.	Відносна кількість В-лімфоцитів CD19+ (%)	16,6 $\pm$ 2,54	9,4 $\pm$ 2,31**/к	20,5 $\pm$ 2,1**/ГпР
13.	Абсолютна кількість В-лімфоцитів CD19+ ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,28 $\pm$ 0,04	0,17 $\pm$ 0,03 */к	0,49 $\pm$ 0,08 */к **/ГпР



14.	Відносна кількість NK-клітин CD3-CD16/56+ (%)	14,27±2,6	7,1±1,8*/к	8,04±1,4*/к
15.	Відносна кількість CD3+CD5+ (%)	20,33±3,64	25,4±3,7	33,6±3,1*/к

Продовження табл. 3.11

1	2	3	4	5
16.	Абсолютна кількість CD3+CD5+ (x 10 <sup>9</sup> /л)	0,21±0,08	0,57±0,04**/к	0,79±0,09***к, */ГПР
17.	Відносна кількість CD3+CD38+ (%)	15,03±3,63	28,5±5,4	39,4±4,1*/к
18.	Абсолютна кількість CD3+CD38+ (x 10 <sup>9</sup> /л)	0,16±0,06	0,67±0,08**/к	0,91±0,1***к
19.	Відносна кількість CD3+CD95+ (%)	20,8±3,77	28,7±2,9	34,5±3,1*/к
20.	Абсолютна кількість CD3+CD95+ (x 10 <sup>9</sup> /л)	0,27±0,02	0,71±0,03***к	0,87±0,08***к
21.	Відносна кількість цитолітичних Т-лімфоцитів CD3+CD15/56+ (%)	10,6±1,4	4,3±0,5*/к	6,3±0,7*
22.	Фагоцитарна активність гранулоцитів (%)	90,47±9,77	32,3±2,4***к	34,5±9,6***к
23.	Окислювальна активність гранулоцитів	9,3±0,9	5,9±0,27*/к	6,3±0,35*/к
24.	Циркуючі імунні комплекси (низькомолекулярні) (опт. од.)	56,5±13,2	82,3±12,4**/к	116,4±11,4*/к
25.	Імуноглобулін А (г/л)	1,62±0,29	0,95±0,11 */к	4,02±0,41 ***к, ***/ГПР
26.	Імуноглобулін М (г/л)	0,9±0,13	1,2±0,15	1,5±0,13*/к
27.	Імуноглобулін G (г/л)	12,5±3,21	11,4±2,71	16,71±2,3

Примітка: \*/к – достовірні відмінності від нормативних значень,  $p < 0,05$ ; \*\*/к – достовірні відмінності від нормативних значень,  $p < 0,01$ ; \*\*\*/к – достовірні відмінності від нормативних значень,  $p < 0,001$ ; \*/ГПР – достовірні відмінності між групами з різним характером клінічного перебігу БЕЕ,  $p < 0,05$ ; \*\*/ГПР – достовірні відмінності між групами з різним характером клінічного перебігу БЕЕ,  $p < 0,01$ ; \*\*\*/ГПР – достовірні відмінності між групами з різним характером клінічного перебігу БЕЕ,  $p < 0,001$

Хворі з БЕЕ за критерієм відмінностей в прояві імунopatологічних синдромів після отримання результатів перших імунограм були поділені на дві групи: хворі з гіпореактивним перебігом захворювання (18 хворих, або 38,3 %

від загального числа), і хворі з гіперреактивним перебігом захворювання (29 хворих, або 61,7 %).

Як показав аналіз отриманих результатів клінічних досліджень, в групі осіб з гіперреактивним перебігом захворювання (ГР) кількість лейкоцитів в крові достовірно перевищувала показники контрольної групи в 1,43 рази ( $p < 0,05$ ), а у хворих з гіпоактивним (ГпР) клінічним перебігом не відрізнялася від показників контрольних величин. При цьому в групі з ГР перебігом даний показник був достовірно вище в 1,48 рази ( $p < 0,05$ ), у порівнянні з групою хворих з ГпР перебігом захворювання.

Абсолютний і відносний вміст лімфоцитів в крові хворих з гіперреактивним клінічним перебігом БЕЕ достовірно перевищував показники контрольної групи більш ніж на 72,0 і 99,3 %, відповідно, ( $p < 0,05$ ). У хворих з гіпоактивним клінічним перебігом БЕЕ виявлялася така ж динаміка, але менш виражена. Однак достовірні відмінності відзначені тільки за показником абсолютного вмісту лімфоцитів – перевищення контрольних значень на 78,9 % ( $p < 0,05$ ).

Процентний і абсолютний вміст Т-лімфоцитів за експресією CD3+ у хворих з різним клінічним перебігом БЕЕ достовірно не відрізнявся від контрольного, проте простежувалася чітка тенденція до підвищення абсолютної кількості Т-лімфоцитів CD3+ більш ніж в 1,9 в групі з ГР БЕЕ, і менш вираженою – в 1,65 в групі з ГпР БЕЕ. Це свідчить про стимуляцію клітинної ланки імунітету.

Маркер пізньої активації лімфоцитів Т-лімфоцитів CD3+ HLA-DR+ достовірно перевищував показники контрольної групи в 1,8-2,0 рази ( $p < 0,05$ ), і був більш вираженим у групі з ГР БЕЕ, що спільно з показниками кількості лімфоцитів, лімфоцитів з CD3+ маркерами свідчить про більш виражену активацію хронічного запального процесу в групі хворих з ГР БЕЕ.

Що стосується імуnoreгуляторних субпопуляцій Т-хелперів (CD3+CD4+), то в групі пацієнтів з гіпореактивним перебігом захворювання виявлено тенденцію до зниження імуnoreгуляторного індексу (ІРІ) по

відношенню до контролю, і достовірна його відміна від показників групи з гіперреактивністю плинном більш ніж в 4 рази ( $p < 0,001$ ).

У групі з ГР плинном БЕЕ відзначено зниження процентного вмісту Т-цитотоксичних супресорів (CD3+CD8+) у 2,7 разів ( $p < 0,05$ ) і збільшення ІРІ в 3,4 рази ( $p < 0,001$ ) по відношенню до контрольної групи.

Виявлено достовірні відмінності між двома групами хворих з різним клінічним перебігом багатформної ексудативної еритеми як в процентному, так і абсолютному вмісті В-лімфоцитів (CD19+). Так у хворих з гіпореактивним перебігом захворювання відзначено зниження даного показника на 43,3 і 39,3 % по відношенню до контрольної групи, ( $p < 0,05$ ). При гіперреактивному клінічному перебігу БЕЕ дані показники були підвищені в 1,2-1,8 разів по відношенню до контролю, і достовірно вище групи з ГпР БЕЕ в 2,2 і 2,8 разів ( $p < 0,01$ ). Як відомо, поліклональна В-клітинна активація небезпечна щодо можливого посилення аутоімунної ланки імунореактивності організму.

Що стосується такої важливої ланки гуморального імунітету як імуноглобуліни, то спостерігалася наступна картина: у хворих з ГР БЕЕ спостерігалася достовірне підвищення вмісту імуноглобулінів А класу (IgA) в сироватці крові в 2,5 рази ( $p < 0,001$ ), і достовірне зниження імуноглобулінів цього класу у пацієнтів з ГпР БЕЕ практично в 2 рази ( $p < 0,05$ ), у порівнянні з нормативним показником. Таким чином, вміст IgA в групі з ГР БЕЕ був в 4,2 рази вище ( $p < 0,001$ ), ніж у групі ГпР БЕЕ.

Також було відзначено достовірне підвищення IgM у хворих з ГР БЕЕ на 66,7 % ( $p < 0,05$ ), і тенденція до підвищення IgG на 33,7 % ( $p > 0,5$ ) в порівнянні з контролем. Підвищення IgM в групі з ГпР БЕЕ мало таку ж спрямованість, але виявлялося також у вигляді тенденції ( $p > 0,5$ ). З огляду на вищесказане, поєднане підвищення CD19+ та імуноглобулінів класів А і G у пацієнтів з гіперреактивним плинном БЕЕ може бути несприятливою прогностичною ознакою.

Противірусний імунітет забезпечується вмістом в організмі природних (натуральних) NK-клітин CD3-CD16/56, що є найважливішою частиною вродженого імунітету, і цитолітичних Т-лімфоцитів CD3+CD15/56+, що є високодиференційованою і ефективною частиною адаптивного імунітету. У хворих, незалежно від типу протікання БЕЕ, дані показники були знижені по відношенню до контролю на 43,7-59,4 % ( $p < 0,05$ ). При цьому найбільш значні зміни спостерігалися в групі хворих з гіпореактивним перебігом БЕЕ. Це свідчить про порушення реакцій клітинного цитолізу, оскільки саме ці лімфоїдні клітини беруть безпосередню участь в його індукції. Слід прогнозувати також і ускладнення перебігу вірусних інфекцій у всіх спостережуваних пацієнтів, які страждають БЕЕ.

Нами було проведено порівняльне вивчення стану імунологічної реактивності організму і кількісного вмісту лімфоїдних клітин, що експресують маркери аутоімунної агресії, активації/проліферації і апоптозу CD3+CD5+, CD3+CD38+, CD3+CD95+, у здорових осіб і у пацієнтів з БЕЕ.

Виявлення в периферичній крові таких змін як підвищення експресії CD3CD5, збільшення вмісту IgG і імунорегуляторного індексу, зниження вмісту Т-супресорів в комплексній клініко-імунологічній оцінці дозволяє припустити наявність аутоімунного компоненту, що супроводжує гіперреактивний запальний процес.

Встановлено достовірне підвищення процентного і абсолютного рівнів активації субпопуляцій лімфоцитів, що експресують антиген CD3CD5 у хворих з гіперактивним плином БЕЕ в 1,7 ( $p < 0,05$ ) і 3,8 ( $p < 0,001$ ) рази, відповідно. У хворих з гіпоактивним плином цієї стоматологічної патології відмічено достовірне підвищення тільки абсолютного рівня активації – більш ніж в 2,7 разів ( $p < 0,05$ ) і тенденція до підвищення відносних значень. При цьому, абсолютний рівень активації субпопуляцій лімфоцитів CD3+CD5+ в групі з ГР БЕЕ достовірно перевищує даний показник в групі ГпР БЕЕ в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), що свідчить про більш високий ризик прояву аутоімунної агресії при ГР типі перебігу БЕЕ на тлі підвищеної секреції IgG в кров'яне русло і

високого імунорегуляторного індексу, обумовленого зниженням вмісту Т-супресорів.

Про підвищення проліферуємої здатності імунокомпетентних клітин свідчить експресія антигенів CD3CD38, яка призводить до дозрівання клону специфічно активованих лімфоцитів і, отже, до реактивації механізмів імунологічного захисту. Виявлено, що у хворих БЕЕ даний показник за абсолютними значеннями достовірно збільшувався в обох групах – в 4,2 ( $p < 0,01$ ) і 5,7 рази ( $p < 0,001$ ), відповідно для груп з ГР БЕЕ і ГпР БЕЕ. Достовірне підвищення відносного значення даного показника відзначено тільки в групі з ГР БЕЕ – на 65,2 % ( $p < 0,01$ ), в групі з ГпР БЕЕ підвищення проявилось тільки у вигляді тенденції ( $p > 0,5$ ). Активація субпопуляцій лімфоцитів, що експресують антигени CD3CD38, свідчить про збільшення загальної напруженості імунітету у хворих з БЕЕ, найбільш виражене в групі ГР БЕЕ. Підвищення даних показників говорить про подальше посилення проліферації лімфоцитів, що призводить до дозрівання клону специфічно активованих лімфоцитів і, отже, до реактивації імунної реакції. У свою чергу цей процес може призводити до дефектів селекції лімфоцитів, а також потенціювати Fas-залежний апоптоз. Це підтверджується достовірним підвищенням абсолютної кількості CD3+CD95+ в периферичній крові у всіх групах хворих в 2,6 ( $p < 0,01$ ) і 3,2 рази ( $p < 0,001$ ), відповідно.

Функціональна активність нейтрофільно-моноцитарної ланки імунної системи, як фактору неспецифічної резистентності організму, характеризується фагоцитарною активністю гранулоцитів і моноцитів і їх окисної здатністю. Як показав аналіз імунограм пацієнтів, у всіх обстежених групах хворих більш ніж в 1,5-3 рази ( $p < 0,05$ ) достовірно знижені дані показники в порівнянні з групою соматично здорових осіб. Дана спрямованість може свідчити про хронічний перебіг інфекційно-алергічного процесу у хворих і є несприятливим прогностичним ознакою.

Низькомолекулярні імунні комплекси (НІК) є діагностично значущим показником імунологічної реактивності організму людини при багатьох видах

патології. Відомо, що тривала персистуюча вірусна інфекція може стати причиною підвищеної концентрації НІК в крові. У нормі циркулюючі імунні комплекси елімінуються системою мононуклеарних фагоцитів. У хворих БЕЕ спостерігається достовірне підвищення ЦІК в обох групах досліджуваних хворих. Однак, у пацієнтів з гіперреактивним плином даної стоматологічної патології збільшення цього показника більш виражено – підвищено більш ніж в 2 рази ( $p < 0,05$ ), а групі з гіпореактивним плином менш виражені – підвищення більш ніж в 1,5 разів ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з групою соматично здорових осіб.

У таблиці 3.12 представлені імунологічні показники, що характеризують вираженість противірусного імунітету до цитомегаловірусу, вірусу простого герпесу і вірусу Епштейна-Барр, у пацієнтів, які страждають БЕЕ при гіпо- та гіперреактивним перебігом цього стоматологічного захворювання. Слід зазначити, що при відсутності інфікування вірусами індекс противірусних антитіл IgM і IgG класів не перевищує значення 0,8-0,9.

При оцінці стану противірусного імунітету у пацієнтів, які страждають БЕЕ, було встановлено значне підвищення індексів антитіл до досліджуваних вірусів (CMV, HSV, EAV). Як впливає з даних, представлених в таблиці 3.12, у хворих всіх груп індекси противірусних антитіл до IgM були достовірно нижче (більш ніж в 6-10 разів) ніж до IgG. Це підтверджує хронічний характер перебігу даного захворювання.

Таблиця 3.12

**Особливості противірусного імунітету у хворих багатформною ексудативною еритемою при гіперреактивному і гіпореактивному перебігу захворювання,  $M \pm m$**

№ п/п	Індекси противірусних антитіл	Показники у хворих з БЕЕ	
		Гіпореактивний перебіг захворювання (n=18)	Гіперреактивний перебіг захворювання (n=29)
1	2	3	4

1.	Індекс антитіл IgG класу до цитомегаловірусу	8,1±2,9	11,3±2,4
2.	До цитомегаловірусу антитіла IgM класу	1,1±0,4	1,9±0,3

Продовження табл. 3.12

1	2	3	4
3.	Індекс антитіл IgG класу до вірусу простого герпесу 1 типу	10,1±3,2	28,6±3,0 ***
4.	Індекс антитіл IgM класу до вірусу простого герпесу 1 типу	0,18±0,01	1,4±0,2 ***
5.	Індекс антитіл IgG класу до вірусу простого герпесу 2 типу	1,7±0,78	21,1±4,1 ***
6.	Індекс антитіл IgM класу до вірусу простого герпесу 2 типу	0,27±0,02	1,6±0,2 ***
7.	Індекс антитіл IgG класу до вірусу Епштейна-Барр	13,5±2,7	23,5±2,1
8.	Індекс антитіл IgM класу до вірусу Епштейна-Барр	1,1±0,15	1,9±0,2 **

П р и м і т к а : \*\* – достовірні відмінності між групами з різним характером клінічного перебігу БЕЕ,  $p < 0,01$ ; \*\*\* – достовірні відмінності між групами з різним характером клінічного перебігу БЕЕ,  $p < 0,001$

У пацієнтів з гіперреактивним перебігом вищевказаної стоматологічної патології рівень специфічних противірусних антитіл значно перевищував такий у пацієнтів з гіпореактивним перебігом БЕЕ. Так індекс антитіл IgG класу до вірусу простого герпесу 1 типу і 2 типу, а також до вірусу Епштейна-Барр достовірно був вище в 2,8, 12,4 і 1,7 ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з хворими ГПР БЕЕ.

При цьому, за величиною індексів противірусних антитіл в групі з ГПР БЕЕ на першому місці знаходяться антитіла IgG класу до вірусу Епштейна-Барр, на другому – IgG класу до вірусу простого герпесу (HSV) 1 типу, на третьому – IgG класу до цитомегаловірусу, і далі – IgG класу до вірусу простого герпесу (HSV) 2 типу. Для хворих з ГПР БЕЕ характерно дещо інший розподіл індексів: на першому місці – IgG класу до вірусу простого герпесу (HSV) 1 типу, на другому – IgG класу до вірусу Епштейн-Барра, на третьому – IgG класу до вірусу простого герпесу (HSV) 2 типу, і на четвертому – IgG класу до цитомегаловірусу (CMV).

Взаємозв'язок між імунологічними критеріями розвитку БЕЕ і біохімічними корелятами стану гепато-біліарної системи, відповідальної за біосинтетичні, детоксикаційні процеси в організмі, можна простежити за наступними результатами клінічних біохімічних досліджень, представлених в таблиці 3.13. Як видно з представлених даних активність АЛТ у хворих ГР БЕЕ достовірно вище – на 82,2 і 79,0 % ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих з ГпР БЕЕ і осіб контрольної групи.

Таку ж динаміку має і активність АСТ – у хворих з ГР БЕЕ вона на 73,8 % ( $p < 0,05$ ) вище показників контрольної групи, і в два рази перевищує показники хворих з ГпР БЕЕ, ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 3.13

**Показники печінкових проб у хворих багатформною  
ексудативною еритемою при гіперреактивному і гіпореактивному  
перебігу захворювання**

Досліджувані показники	Здорові особи (n=20)	Показники у хворих з БЕЕ	
		Гіпореактивний перебіг захворювання (n=18)	Гіперреактивний перебіг захворювання (n=29)
Аланінамінотрансфераза (од./л)	28,5±6,4	28,1±4,6**	51,2±5,5*
Аспаратамінотрансфераза (од./л)	30,1±6,7	20,1±5,4**	52,3±9,2*
Гамаглутаматтрансфераза (од./л)	47,6±9,8	38,18±6,7	55,2±9,9
Лужна фосфатаза (од./л)	50,9±9,94	47,7±6,4	62,1±16,7
Білок загальний (г/л)	56,1±14,7	67,27±14,1	73,6±11,4
Альбумін (г/л)	37,1±6,5	40,5±7,4	43,5±6,8
Білірубін (мкмоль/л)	8,1±2,2	9,1±2,8	14,7±3,4*

Примітка: \* – достовірні відмінності від нормативних значень,  $p < 0,05$ ;

\*\* – достовірні відмінності від нормативних значень,  $p < 0,001$ .

Спостерігалось підвищення кількості білірубину у хворих ГР БЕЕ на 81,5 % ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з контролем. Слід зазначити, що поєднане підвищення значень трансаміназів та білірубину в сироватці крові пацієнтів, які



страждають багатформною еритемою, може бути несприятливою прогностичною ознакою.

### **3.5. Оцінка імунологічних показників і стану багатформної ексудативної еритеми в період ремісії**

Нами проаналізовані імунограми хворих з БЕЕ в стані ремісії (47 осіб) (табл. 3.14).

Аналіз результатів показав, що 84,2 % випадків у хворих БЕЕ підвищені показники окислювальної інтенсивності моноцитів і 45 % випадків – окисної інтенсивності гранулоцитів.

Фагоцитоз пов'язаний з серією метаболічних реакцій, включаючи утилізацію глюкози в циклі Ембдена-Мейергофа і активацію гексамонофосфатного шунту, що веде до споживання клітиною кисню з перетворенням його в високотоксичні радикали: супероксиданіон-радикал, перекис водню, гідроксил-радикал, синглетний кисень. Антитілозалежна цитотоксичність фагоцитів залежить і обумовлена також метаболізмом кисню. Разом з тим, радикали кисню, які утворюються, можуть чинити шкідливу дію не тільки на мікроорганізми, віруси, а й на власні клітини і тканини.

Можна припустити, що в стані ремісії фагоцити (моноцити і гранулоцити) генеруючи активні форми кисню, порушуючи свої функції, стають джерелом ушкодження і загибелі клітин. Даний факт підтверджує механізм розвитку окисного стресу при запаленні і хронізації процесу, а також наявність антигенно-мікробного або вірусного агенту, що передбачає можливість регуляції хронічного запального процесу антиоксидантами з біфункціональною дією.

Показник Т-лімфоцитів хелперів з фенотипом CD3+CD4+ у хворих з БЕЕ в 36,6 % випадків в стані ремісії має тенденцію до підвищення від референтного, що підтверджує гіперреактивним перебігом імунної відповіді як підтвердження алергічної сенсibiliзації і/або хронічного інфекційного захворювання.

Таблиця 3.14

## Аналіз результатів імунограм хворих в період ремісії

Найменування	Референтне значення	10% відхилення	↑ вище норми (підвищений)	↑ верхня межа норми	норма	↓ нижня межа норми	↓ нижче норми (пониж.)
Окислювальна інтенсивність моноцитів	10-15	9-16,5	63,15 %	21,05 %	15,8 %	0 %	0 %
Окислювальна інтенсивність гранулоцитів	8-14	7,2-15,4	40 %	5 %	50 %	0 %	5 %
Т-хелпери CD3+CD4+	33-52	29,7-57,2	20 %	16,6 %	50 %	6,7 %	6,7 %
Цитотоксичні лімфоцити CD3+CD8+	19-35	17,1-38,5	3,33 %	0 %	66,67 %	13,33 %	16,67 %
CD3+CD4+/CD3+CD8+ (И.Р.И.)	1,0-2,5	0,75-2,75	36,7 %	0 %	46,7 %	13,34 %	3,26 %
НК-клетини (CD3-CD16/56)	6-20	5,4-22	20 %	0 %	56,6 %	6,7 %	16,7 %
ЦІК, середньомолекулярні	<55	<60,5	3,3 %	10 %	86,7 %	0 %	0 %
ЦІК, низькомолекулярні	<115	<126,5	10 %	3,3 %	86,7 %	0 %	0 %
IgA	0,7-4	0,63-4,4	6,7 %	3,3 %	90 %	0 %	0 %
IgM	0,4-2,3	0,36-2,53	6,7 %	3,3 %	83,3 %	6,7 %	0 %
IgG	6,5-16	5,85-17,6	10 %	6,7 %	83,3 %	0 %	0 %
В-лімфоцити CD19+	7-19	6,3-20,9	0 %	0 %	66,7 %	13,3 %	20 %

Підвищення даного показника може спостерігатися і при гормональному дисбалансі і аутоімунних захворюваннях, або схильності до аутоімунного розвитку хронічного запального процесу. Як показали наші дослідження в 13,4 % випадків Т-лімфоцити хелпери у хворих з БЕЕ знижені, що більш характерно для імунодефіцитних станів, прийому імуносупресивних препаратів або прийому стероїдів, а також, як ознака аутоімунного процесу.

В даний період (ремісії) можна диференційовано призначити профілактичне лікування в залежності від функціонального стану імунної системи – імунокорегуюче, імуностимулююче, антиоксидантне, імуносупресивне лікування, або комбінацію ефектів з противірусною терапією. Далі, додатково визначивши схильність до аутоімунного процесу, рекомендувати дослідження гена IL17A/G197A (мутації по алелям). Як випливає з результатів, імунорегуляторний індекс в 36,7 % випадків перевищував межі норми референтних значень відповідно до віку, що продовжує гіперактивний шлях імунологічної реактивності.

Щодо виявленого зниження ІРІ в 16 % випадків, можна трактувати даний ефект, перш за все, міграцією субпопуляції лімфоцитів CD4<sup>+</sup> в осередок запалення для реалізації ефекторного і регуляторного потенціалу. У стані ремісії даний факт можна пов'язати з розвитком вторинних імунодефіцитних станів.

У регуляції герпесасоційованої БЕЕ беруть участь фактори неспецифічного захисту, що знищують або блокують віруси: макрофаги (МФ), природні кілери (ПК), інтерферони альфа (ІФН- $\alpha$ ), бета (ІФН- $\beta$ ) і гамма (ІФН- $\gamma$ ), ряд інтерлейкінів, а також фактори, що формують специфічну імунну відповідь проти вірусу: цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8<sup>+</sup>), Т-кілери і В-лімфоцити, відповідальні за продукцію специфічних антитіл. Вірусна інфекція має здатність пошкоджувати клітини імунної системи (лімфоцити, МФ, ЕК), порушувати розпізнавання інфікованих

клітин і запускати тривалий системний запальний процес, пов'язаний з дезрегуляцією імунної системи.

При аналізі наших результатів імунологічного дослідження встановлено достовірні зміни з боку вивчених імунологічних показників клітинного і гуморального імунітетів. Виявлені зміни характеризувалися дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, збільшенням Т-хелперів CD3+CD4+ в 36,6 % випадків і зниженням цитотоксичних лімфоцитів CD3+CD8+ в 30 % випадків, що є однією з причин стійкого підвищення імуnoreгуляторного індексу CD3+CD4+/CD3+CD8+ в 36,7 % випадків в стані ремісії. Основні показники гуморального імунітету були змінені незначно: IgA, IgM підвищені у 10 % хворих, IgG – у 16,7 % хворих. Основна роль у формуванні противірусного імунітету належить клітинним механізмам, стан яких багато в чому визначає як результат первинного інфікування, так частоту і напруженість рецидивів захворювання.

Зростання IgM і збереження високим показника IgG, а також коливання рівнів імуноглобулінів ще раз підтверджує зв'язок БЕЕ з антигенами герпесвірусної етіології.

НК-клітини (CD3-CD16/56) в 44 % випадків мають в стані ремісії відхилення від референтних значень. Зростання даного виду клітин спостерігається при хронічних запальних процесах і вірусних бактеріальних найпростіших інфекціях. Зниження супроводжує випадки імунодефіциту, в тому числі і вродженого. Дану обставину також ми розуміємо, як системну запальну відповідь у хворих з БЕЕ і дисрегуляцію з боку цитотоксичного імунітету. Поряд з макрофагами, нейтрофілами, еозинофілами вони беруть участь в антитілозалежному клітинно-опосередкованому цитолізі. Таким чином, зміна даного показника і В-лімфоцитів в 33,3 % випадках визначає порушення антитілостворення і диктують необхідність призначення індивідуальної програми специфічних імуноглобулінів.

### **3.6. Молекулярно-генетичний статус хворих з багатформною ексудативною еритемою і прогнозування розвитку аутоімунного запалення**

При БЕЕ варіабельність клінічних проявів і результатів лікування залежать від безлічі факторів, перш за все, пов'язаних з етіологією захворювання (вірусною або токсико-алергенною), а також від індивідуальних особливостей пацієнта – генетичних, статевих, вікових, супутньої патології. Всі ці чинники обумовлюють необхідність пошуку предикторів перебігу та ефективності застосування патогенетично орієнтованої фармакотерапії для даного виду захворювання. Виявлення генів-маркерів, які можуть впливати на перебіг БЕЕ, дозволить персоналізувати вибір препаратів, визначити схему їх застосування в залежності тяжкості перебігу захворювання. Тому, в нашій роботі особливу увагу було приділено вивченню поліморфізму генів, відповідальних за стан вродженого імунітету (TLR2/Arg753Gln, TLR4/Thr399Ile, IL17A/G197A), процесів детоксикації ксенобіотиків (CYP1A1/A1506G, GSTM1), стан антиоксидантного захисту (GPX-1/Pro198Leu), генів, що регулюють ендотеліальну систему (eNOS3/4B/4A), створення і зростання кровоносних судин (VEGFA/C634G), а також регуляцію процесу апоптозу (TP53/Pro72Arg). Зв'язок цих генів з клінічним перебігом вивчений при багатьох захворюваннях, однак при БЕЕ такі дані у доступній літературі відсутні.

Для проведення досліджень було відібрано 29 хворих БЕЕ різної етіології (15 чол. – з герпес асоційованою БЕЕ, 14 чол. – з токсико-алергенною природою БЕЕ), у віці від 16 до 69 років, з них 17 – особи жіночої статі і 12 – чоловічої (тобто співвідношення 1,4:1). Всі хворі проходили лікування в Одеському інституті стоматології та щелепно-лицевої хірургії.

Рівнозначною за статтю та віком була підібрана контрольна група практично здорових людей, що проживає в Одеському регіоні (13 чол.) у віці 20-60 років, з яких 6 осіб – жіночої статі і 7 – чоловічої (тобто співвідношення склало 1:1,2).

Дослідження виконані в молекулярно-генетичній та алергологічній лабораторії «Гермедтех» (м. Одеса).

Проведені молекулярно-генетичні дослідження у хворих БЕЕ по вивченню співвідношення частоти зустрічаємості поліморфізму генів, що відповідають за показники вродженого імунітету дозволили виявити, що велика частина обстежених хворих (85 %) мають генотип А/а гена TLR2 і тільки 15 % – дикий генотип А/А.

Дані зміни достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізняються від показників контрольної групи і можуть свідчити про вплив поліморфізму даного гена на розвиток БЕЕ. При цьому, звертає на себе увагу той факт, що спостерігається практично однакове співвідношення в розподілі хворих за етіологічною ознакою – алелі А/а мають 35 % хворих з герпес-асоційованою БЕЕ і 50 % хворих з токсико-алергічною БЕЕ, тобто більше 80 % від загальної кількості хворих в кожній підгрупі. У межах норми показник ІРІ знаходиться у 60 % обстежених пацієнтів, і тільки у 20 % – спостерігається його підвищення. Не виявлено будь-яких достовірних відмінностей від контрольної групи частоти прояви поліморфізму гена TLR4/Thr399Ile.

Найбільш значимі зміни виявлені у хворих БЕЕ при дослідженні поліморфізму гена IL17A. Так, 59,5 % хворих мають генотип G/A і A/A, що вказує на високу частоту прояву поліморфізму даних генів у хворих БЕЕ в порівнянні з контрольною групою (до 25 %) (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

**Співвідношення частоти зустрічальності поліморфізму генів вродженого імунітету, показника ІРІ, статі і віку  
у хворих БЕЕ і групи практично здорових людей**

Показники	Критерії оцінки	Хворі БЕЕ								
		TLR2/Arg753Gln (n=20)			TLR4/ Thr399Ple (n=17)			IL17A/G197A (n=27)		
		A/A	A/a	a/a	A/A	A/a	a/a	G/G	G/A	A/A
Частота зустрічальності поліморфізму генів, %		15	85	0	88,2	11,8	0	40,5	46,0	13,5
Етіологія БЕЕ,%	Герпес-асоційована	5	35	0	41,2	5,9	0	22,3	18,5	7,4
	Токсико-алергічна	10	50	0	47,0	5,9	0	33,3	7,4	11,1
Розподіл за показником ІРІ,%	норма	5	60	0	58,8	11,8	0	44,5	18,5	3,7
	↑ норми	10	25	0	29,4	0	0	11,1	7,4	14,8
	↓ норми	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Розподіл за віком,%	16-39 років	0	20	0	23,5	5,9	0	18,5	7,4	3,7
	40-59 років	15	35	0	47,1	5,9	0	18,5	14,9	11,1
	60 років і вище	0	30	0	17,6	0	0	18,5	3,7	3,7
Розподіл за статтю,%	Чол.	5	45	0	47,1	5,9	0	25,9	11,1	3,7
	Жін.	10	40	0	41,1	5,9	0	29,7	14,8	14,8
<b>Контроль (практично здорові)</b>										
Показники	Критерії оцінки	(n=10)			(n=10)			(n=8)		
Частота зустрічальності поліморфізму генів, %		75	25	-	87,5	12,5	-	75	25	-
Розподіл за віком,%	20-39 років	25	-	-	12,5	-	-	1	-	-
	40-59 років	50	12,5	-	62,5	-	-	3	2	-
	60 років і вище	12,5	12,5	-	12,5	12,5	-	1	1	-
Розподіл за статтю,%	Чол.	25	25	-		12,5	-	37,5	12,5	-
	Жін.	50	-	-		-	-	37,5	12,5	-

При цьому 25,9 % – це хворі з герпес-асоційованою БЕЕ, і 18,5 % – з токсико асоційованою формою. Показник ІРІ на рівні норми спостерігався у 44,5 % і вище норми у 11,1 % хворих з диким генотипом G/G. При прояві поліморфізму по гомозиготному рецесивному алелю A/A кількість хворих з нормальним показником ІРІ знизилася до 7,4 %, при цьому збільшилася кількість пацієнтів з підвищеним ІРІ – до 14,8 %. Найбільший поліморфізм даного гена (по G/A і A/A) виявлено у віковій групі хворих 40-59 років – більш ніж у 25 % хворих. Відзначено відмінності також і за статевою ознакою – найбільша частота поліморфізму відзначалася у жінок – 29,6 %, у чоловіків – тільки у 14,8 %.

Вивчення частоти поліморфізму генів детоксикації у хворих БЕЕ показало, що у 30 % обстежених виявлено поліморфізм гена CYP1A1/A1506G проти 7,6 % у контрольної групи (табл. 3.16). При цьому частота прояву поліморфізму була більш виражена у хворих БЕЕ токсико-алергічної етіології, 40-59 років і здебільшого у жінок. Мутації гена GSTM1 виявлені у 50%, здебільшого це проявлялося з у хворих з герпес-асоційованою формою БЕЕ у людей молодого віку (20-39 років) і в основному чоловічої статі (більш ніж у 37,5 %) (табл. 3.16). Отримані дані вказують на ймовірні порушення роботи ферментів другої фази детоксикації більш ніж у половини хворих БЕЕ.

Ще більш значущі зміни виявлені при дослідженні гена, що кодує ключовий фермент антиоксидантного захисту – глутатіонпероксидази. Встановлено, що більш ніж 87,5 % пацієнтів мають гетерозиготи і гомозиготи по рецесивному алелю гену GPX-1/Pro198Leu против 20 % в контролі ( $p < 0,05$ ). При цьому частота зустрічаємості поліморфізму даного гена розподілена рівномірно у хворих з БЕЕ різної етіології (1:1), проте значення показника ІРІ, що перевищують норму, виявлені тільки у хворих з генетичним поліморфізмом.



Таблиця 3.16

**Співвідношення частоти зустрічаємості поліморфізму генів детоксикації та антиоксидантної системи, показника ІРІ, статі і віку у хворих БЕЕ і групи практично здорових людей**

Показники	Критерії оцінки	Хворі БЕЕ								
		CYP1A1/A1506G (n=10)			GSTM1/(+)(0) (n=8)			GPX-1/Pro198Leu (n=16)		
		A/A	A/G	G/G	+	-	0	C/C	C/T	T/T
Частота зустрічаємості поліморфізму генів, %		70	30	0	50	-	50	12,5	68,8	18,7
Етіологія БЕЕ	Герпес-асоційована	40	10	0	12,5	-	37,5	0	31,3	12,5
	Токсико-алергічна	30	20	0	37,5	-	12,5	12,5	37,5	6,2
Розподіл за показником ІРІ, %	норма	70	30	0	37,5	-	50,0	12,5	37,5	12,5
	↑ норми	0	0	0	12,5	-	0	0	31,3	6,2
	↓ норми	0	0	0	0	-	0	0	0	0
Розподіл за віком, %	20-39 років	40	10	0	12,5	-	37,5	0	12,5	6,3
	40-59 років	20	20	0	37,5	-	0	6,3	31,2	12,5
	60 років і вище	10	0	0	0	-	12,5	6,3	25,0	0
Розподіл за статтю, %	Чол.	50	10	0	25	-	37,5	6,3	31,2	6,3
	Жін.	20	20	0	25	-	12,5	12,5	31,2	12,5
<b>Контроль (практично здорові)</b>										
Показники	Критерії оцінки	(n=13)			(n=10)			(n=10)		
Частота зустрічаємості поліморфізму генів, %		92,4	7,6	-	90	-	10	80	20	-
Розподіл за віком, %	20-39 років	15,4	-	-	20	-	-	20	-	-
	40-59 років	53,8	-	-	50	-	-	40	10	-
	60 років і вище	23,2	7,6	-	20	-	10	20	10	-
Розподіл за статтю, %	Чол.	46,2	7,6	-	40	-	10	50	-	-
	Жін.	46,2	-	-	50	-	-	40	10	-

Звертає на себе увагу і той факт, що в першій віковій групі (20-39 років) все пацієнти мали генотип мутантного алелю (С/Т+Т/Т).

Проведені дослідження поліморфізму гена, що регулює утворення і зростання кровоносних судин, показали, що виражений поліморфізм для VEGFA/C634G виявлено у 82 % хворих БЕЕ проти 20 % в контрольній групі, при цьому підвищений показник ІРІ спостерігався тільки у хворих з рецесивними алелями ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.17). Найбільша частота народження поліморфізму даного гена виявлена в другій і третій віковій групах. Достовірних відмінностей в поліморфізмі VEGFA при різних типах БЕЕ не відзначено.

Для гена eNOS3/4B/4A, що кодує активність eNO-синтази, регулюючої функції ендотелію, частота народження поліморфізму достовірно не відрізнялася від показників контрольної групи, а мутантний гетерозиготний алель А виявлено тільки у хворих з герпес-асоційованою формою БЕЕ при нормальному ІРІ (табл. 3.17).

Для гена TP53, маркера апоптозу, у більш ніж половини пацієнтів виявлено рецесивний алель в гетерозиготному стані (С/Т). У контролі цей показник не перевищував 20 %. Відзначено, що дану мутацію мали всі хворі з герпес-асоційованою формою БЕЕ і менше половини – з токсико-алергічною формою БЕЕ. При цьому, підвищений показник ІРІ спостерігався у хворих тільки з С/Т. Така ж спрямованість спостерігалася і щодо вікового критерію – у всіх хворих БЕЕ у віці 20-39 років виявлена гетерозиготна мутація.

Наступний етап роботи полягав в оцінці асоціацій поліморфізму вивчених генів по відношенню до важкості перебігу БЕЕ в залежності від етіологічного ознаки, а так само від величини показника ІРІ.

Таблиця 3.17

**Співвідношення частоти зустрічаємості поліморфізму генів регуляції, утворення і зростання  
кровоносних судин, функції ендотелію, апоптозу і показника ІРІ, статі, віку у хворих БЕЕ і групи практично  
здорових людей**

Показники	Критерії оцінки	Хворі БЕЕ								
		VEGFA/C634G (n=17)			eNOS3/4B/4A (n=13)			TP53/Pro72Arg (n=7)		
		C/C	C/G	G/G	4B/4B	4B/4A	4A/4A	C/C	C/T	T/T
Частота зустрічаємості поліморфізму генів, %		17,8	52,5	29,7	84,6	15,4	0	42,9	57,1	0
Етіологія БЕЭ*	Герпес-асоційована	11,8	23,6	11,8	23,1	15,4	0	0	28,6	0
	Токсико-алергічна	5,9	29,4	17,5	61,5	0	0	42,8	28,6	0
Розподіл по показнику ІРІ, %	норма	17,6	29,4	23,6	61,5	15,4	0	42,8	28,6	0
	↑ норми	0	23,6	5,8	23,1	0	0	0	28,6	0
	↓ норми	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Розподіл за віком, %	20-39 років	11,8	11,8	5,9	15,4	7,7	0	0	14,3	0
	40-59 років	5,9	23,5	23,5	38,5	0	0	14,3	28,6	0
	60 років і вище	0	17,6	0	30,7	7,7	0	28,6	14,3	0
Розподіл за статтю, %	Чол.	11,8	29,4	11,8	38,4	7,7	0	14,3	28,6	0
	Жін.	5,9	23,5	17,6	46,2	7,7	0	28,6	28,6	0
<b>Контроль (практично здорові)</b>										
Показники	Критерії оцінки	(n=10)			(n=10)			(n=10)		
Частота зустрічаємості поліморфізму генів, %		80	20	-	70	30	-	80	20	-
Розподіл за віком, %	20-39 років	20	-	-	20	-	-	20		-
	40-59 років	50	-	-	40	10	-	40	10	-
	60 років і вище	10	20	-	10	20	-	20	10	-
Розподіл за статтю, %	Чол.	50	-	-	30	20	-	40	10	-
	Жін.	40	10	-	40	10	-	40	10	-

Як показали результати проведених досліджень найбільша частота поліморфізму виявлялася для асоціації генів TLR2, IL17A, GSTM1 (0), VEGFA і TP53. Отримані результати свідчать про те, що більш 85 % хворих з герпес-асоційованою формою БЕЕ і легким ступенем перебігу захворювання мають рецесивний алель гена TLR2. Інша картина спостерігається у хворих з токсико-алергічною формою БЕЕ – у більш 66,8 % хворих із середнім ступенем перебігу БЕЕ виявлено поліморфізм даного гена (рис. 3.9).

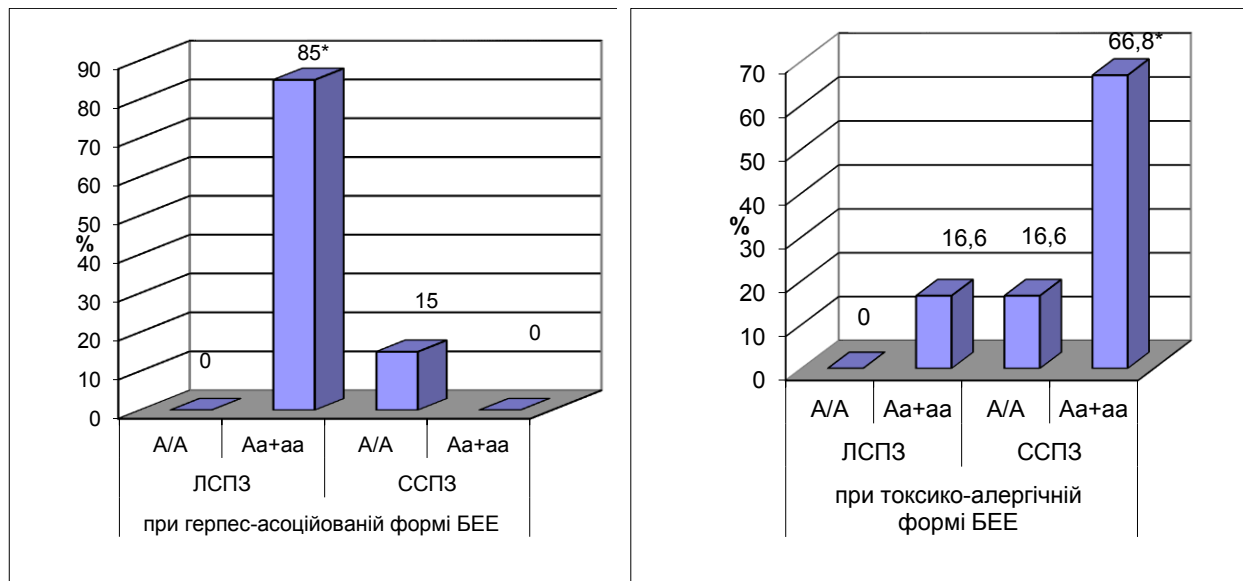


Рис. 3.9. Розподіл частоти зустрічаємості поліморфізму гена TLR2 в залежності від етіології БЕЕ і характеру перебігу захворювання (ЛСПЗ – легка ступінь протікання захворювання, ССПЗ – середня ступінь протікання захворювання); \* – зміни достовірні по відношенню до інших генотипів ( $p < 0,05$ ).

Для гена GPX-1 виявлена така ж спрямованість, як і для TLR2 – 87,5 % хворих з легким ступенем перебігу герпес-асоційованої. БЕЕ мали генотип С/Т+Т/Т. Це пов'язано з тим, що в даній групі практично у всіх пацієнтів характер перебігу хвороби характеризувався легкою формою його протікання (11:1), на відміну від хворих з токсико-алергічною БЕЕ (1:1,1). Результати досліджень показали, що в групі хворих токсико-алергічною БЕЕ генотип С/Т+Т/Т мали 66,7 % хворих із середнім ступенем тяжкості захворювання і тільки 11,1 % – з легким ступенем (рис. 3.10).

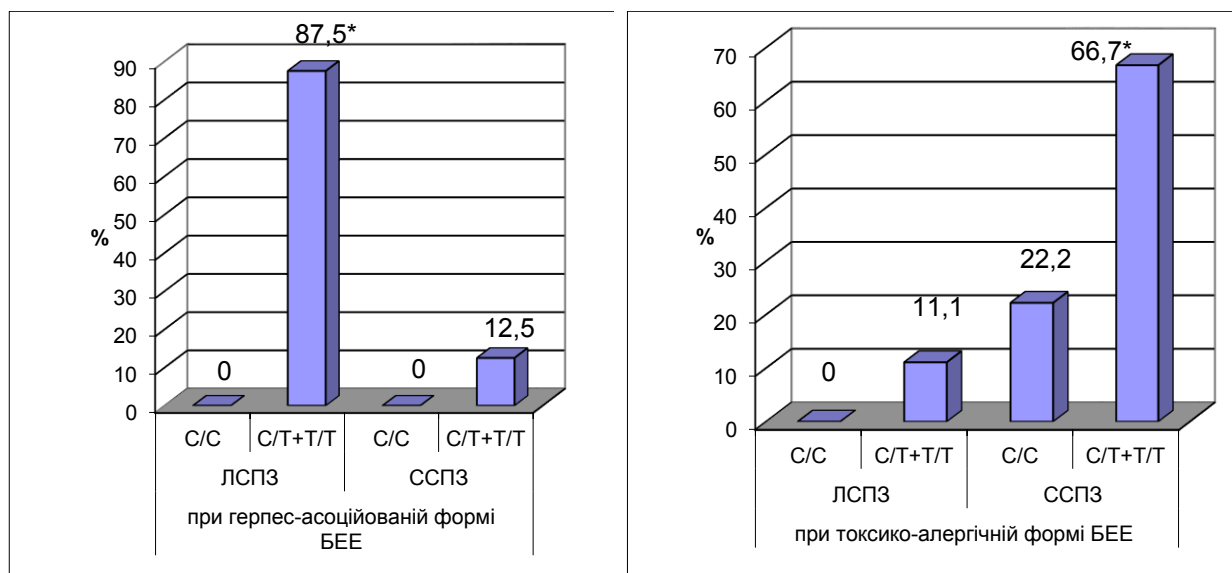


Рис. 3.10. Розподіл частоти зустрічаємості поліморфізму гена GPX-1 в залежності від етіології БЕЕ і характеру перебігу захворювання (ЛСПЗ – легка ступінь протікання захворювання, ССПЗ – середня ступінь протікання захворювання); \* – зміни достовірні по відношенню до інших генотипів ( $p < 0,05$ ).

Вивчення частоти зустрічаємості поліморфізму гена VEGFA в залежності від етіології БЕЕ показало, що понад 82 % хворих герпес-асоційованою. БЕЕ мають генотип C/G+G/G і тільки 18 % генотип дикого типу (рис. 3.11).

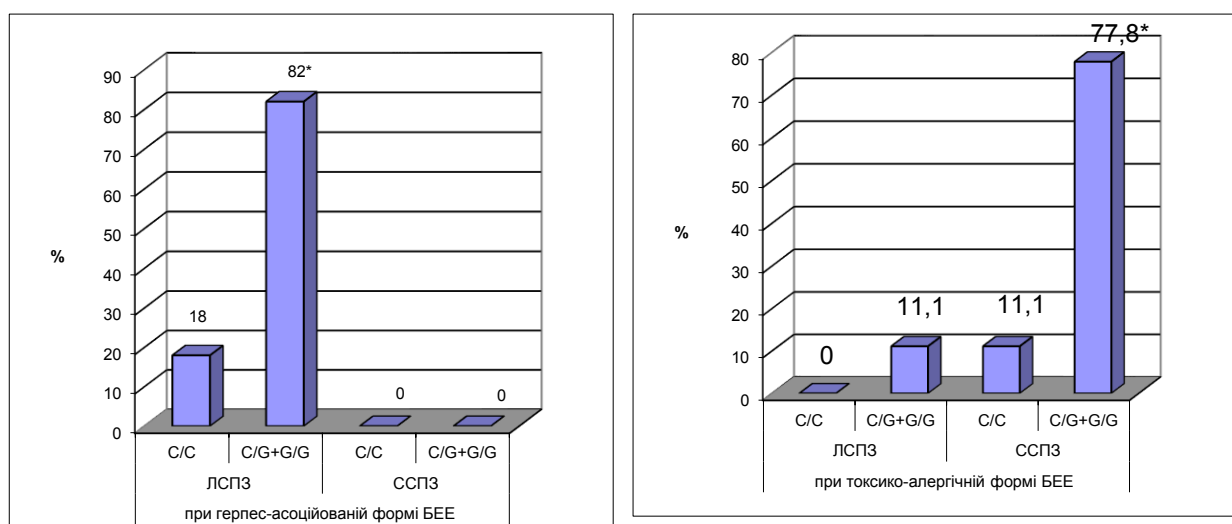


Рис. 3.11. Розподіл частоти зустрічаємості поліморфізму гена VEGFA в залежності від етіології БЕЕ і характеру перебігу захворювання (ЛСПЗ – легка ступінь протікання захворювання, ССПЗ – середня ступінь протікання захворювання); \* – зміни достовірні по відношенню до інших генотипам ( $p < 0,05$ ).

Поліморфізм гена VEGFA виявлено у 77,8 % хворих токсико-алергічною. БЕЕ із середнім ступенем тяжкості перебігу захворювання, і тільки у 11,1 % – зі слабким ступенем.

У групі хворих БЕЕ різної етіології, які пройшли молекулярно-генетичні дослідження, підвищений ІРІ в стадії ремісії захворювання було виявлено більш ніж у 30 %. Зіставлення даних імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень дозволило встановити, що практично в 100 % випадків (за винятком TLR-2 – 75%) у цих хворих виявлені мутації по рецесивним алелям асоціації генів, відповідальних за вроджений імунітет (TLR-2, IL17A), процеси детоксикації (GPX-1), створення і зростання кровоносних судин (VEGFA) і процеси апоптозу (TP53) (рис. 3.12).

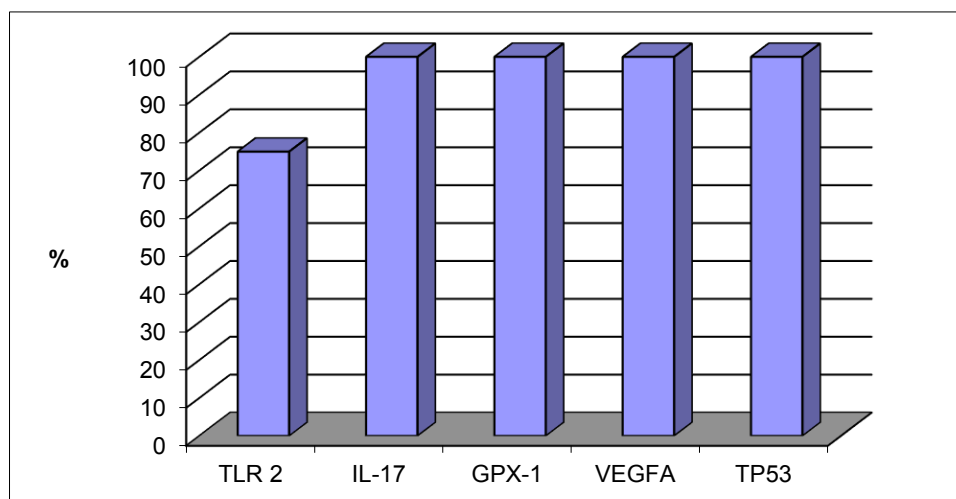


Рис. 3.12. Розподіл частоти зустрічальності асоціації поліморфізму генів у хворих БЕЕ з високим показником ІРІ в процесі ремісії захворювання.

Таким чином можна вважати, що основними генетичними чинниками, що зумовлюють протікання БЕЕ є в першу чергу ген ключового ферменту АОС-глутатіонпероксидази, ген вродженого імунітету TLR-2, ендотеліальний фактор росту судин, основний прозапальний цитокін – IL17, ген, що контролює основний клітинний цикл, апоптоз – P53, ген, що кодує фермент другої фази детоксикації, і який зумовлює тим самим, стійкість організму до несприятливих факторів – GSTM1. Збільшенню порушень сприяють фактори-

модифікатори. В даному випадку це ген першої фази детоксикації CYP1A1 (поліморфізм виявлений у 30 % хворих). Таким чином, проведені дослідження дозволили нам не тільки уточнити виконавчі механізми БЕЕ, але і персоналізувати діагностику і тактику лікування даного виду захворювання, виходячи з отриманих імунологічних та молекулярно-генетичних результатів лабораторних досліджень для конкретного пацієнта.

### **3.7. Кореляційний аналіз результатів імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень при багатформній ексудативній еритемі**

Були використані дані, отримані при дослідженні загального аналізу крові пацієнтів, імунологічного обстеження, а також результати молекулярно-генетичних досліджень (див. Додаток А).

Метою проведеного дослідження було виявлення факторів, що впливають на відхилення співвідношення  $CD3+CD4+/CD3+CD8+$  від норми (далі  $iSootn\_CD$ ). Як інструмент досліджень обраний регресійний аналіз. Він дозволить не тільки говорити про наявність лінійної залежності, але також і про достовірність такої залежності. В якості вхідних даних використовувалися не результати обстежень пацієнтів безпосередньо, а їх відсоткове відхилення від норми.

Оскільки найпростіша лінійна залежність мала місце тільки для одного з чотирьох розглянутих провісників ( $kLimfoz$ ), то були досліджені також моделі другого роду, тобто квадратичні залежності одного показника, а також і всі можливі комбінації двох показників. В результаті аналізу комбінацій з використанням алгоритму RETINA, виявилось, що достовірними моделями є моделі, які містять в собі  $kLimfoz$  (див. Додаток А).

Проведений аналіз показав, що найбільш достовірним показником, що максимально описує варіацію  $iSootn\_CD$  є  $kLimfoz$  (лімфоцити). Він має статистичний ефект як сам по собі, так і в сукупності з іншими показниками,

a same: kTromboz, iNK\_kletki i iOkisl\_intens\_monoz. Виявилось, що найкращою моделлю є лінійна модель на базі сукупності kLimfoz i kTromboz, в якій kLimfoz грає ключову роль і представляє себе як «запускає» елемента статистичної залежності від інших показників. Це означає, що kLimfoz є початковим маркером відхилення iSootn\_CD від норми. Іншої подібної статистичної залежності від інших показників виявлено не було.

Для аналізу було обрано група нижче перерахованих показників:

- Співвідношення CD3+CD4+/CD3+CD8+. Код: iSootn\_CD.
- NK-клітини. Код: iNK\_kletki.
- Окислювальна інтенсивність моноцитів. Код:

iOkisl\_intens\_monoz.

- Окислювальна інтенсивність гранулоцитів. Код:

iOkisl\_intens\_gran.

- Циркуючі імунні комплекси. Код: iCirk\_im\_comp\_niz.
- Інтерлейкін 17. Код: gInter17.
- Онкосупресор. Код: gOnkusup.
- Цитохром 450-1A1/CYP1A1. Код: gCitohrom1.
- Цитохром 450-1A1/CYP1A2. Код: gCitohrom2.
- Глютатіонпероксидаза. Код: gGlutation.
- Інтерлейкін 6. Код: gInter6.
- Інтерлейкін 10. Код: gInter10.
- Ендотеліальний фактор зростання судин. Код: gEndotel.
- Екзцизійна репарація. Код: gEkziciz.
- Філагрін. Код: gFillargin.
- Ендодендальна синтаза. Код: gEndoden.
- Толл-подібний рецептор 2 Т. Код: gToll2.
- Толл-подібний рецептор 4. Код: gToll4

Кожному з обраних показників було присвоєно код латиницею для відображення в формулах і роботи в статистичних пакетах.



Аналіз можливого взаємозв'язку показників по імунологічному обстеженню, генетичних маркерів і співвідношенню CD проводився з використанням дерева рішень CART. Цей алгоритм дозволяє виділити найбільш вагомі для опису залежною величини показники і скласти логічний зв'язок. CART був обраний в якості засобу для аналізу, оскільки більшість вхідних даних є категоріальними, а також оскільки дані характеризуються великою кількістю пустот.

У таблиці 3.18 представлені значення вкладу досліджуваних показників (перших 10 показників).

Як видно з таблиці найбільший внесок в описову і передбачувану здатність моделі має генетичний маркер gInter17. За ним в порядку убавання розташовані показники iCirk\_im\_comp\_niz, iNK\_kletki, iOkisl\_intens\_monoz і так далі.

Таблиця 3.18

#### Відносний внесок досліджуваних показників

Вузол	Порівняння	Відносний внесок
Головний	gINTER17	100,0000%
1	iCIRK_IM_COMP_NIZ	37,7998%
2	iNK_KLETKI	28,9721%
3	iOKISL_INTENS_MONOZ	24,8322%
4	gTOLL2	20,0186%
5	gGLUTATION	17,9933%
6	gONKUSUP	14,4059%
7	iOKISL_INTENS_GRAN	11,8160%
8	gCITOHROM1	0,2085%
9	gENDOTEL	0,1448%
10	gTOLL4	0,0043%

Логічно, якщо gInter17 дорівнює 2 (мутація за двома аллелям), відхилення iSootn\_CD становить 130 %. В іншому випадку виконується рішення по iCirk\_im\_comp\_niz. Якщо цей показник відхилений від норми

менш ніж на 11 %, то iSootn\_CD в середньому лежить в межах норми. В іншому випадку виконується рішення по параметру iNK\_kletki. Якщо він менше ніж на 14 % відхиляється від норми, то iSootn\_CD в середньому на 20 % відрізняється від норми, в іншому випадку – в середньому на 63 %.

### **3.8. Розробка схем лікування при різних формах багатформної ексудативної еритеми в залежності від тяжкості перебігу захворювання**

За результатами поставленого діагнозу, виявлення форми БЕЕ і клінічної тяжкості перебігу захворювання хворі були розподілені на групи за такими рекомендованими схемами лікування (див. табл. 2.2.).

При цьому, важливим є питання місцевої терапії СОПР. Це усунення різних подразнюючих чинників, проведення санації порожнини рота. Особливості лікування БЕЕ і інших стоматитів у фазі гострого запалення передбачає переважне використання водних розчинів антисептиків. При визначенні термінів лікування необхідно враховувати той факт, що антисептики з широким спектром дії при тривалому застосуванні можуть викликати тахіфілаксії. У зв'язку з чим, вибір антисептика визначається показником індивідуальної чутливості мікрофлори порожнини рота і ступенем тяжкості клінічного перебігу.

Для місцевого лікування слизових оболонок при БЕЕ нами конкретизована схема базової терапії і уточнені терміни лікування в залежності від фізіологічних фаз – гідратації і дегідратації (див. табл. 2.2).

При оптимізації схем лікування БЕЕ патогенетичною основою пропонованих в роботі варіантів є принцип комплексного лікування, що поєднує в собі вплив на реактивність організму, імунний статус, запалення, метаболічні механізми захисту і поліпшення умов мікроциркуляції, і відповідно епітелізації СОПР.

Наприклад, необхідно враховувати, що глюкокортикостероїди сприяють розвитку бактеріальної транслокації, впливаючи на проникність судинної

стілки, а також значно пригнічують утворення супероксиду за рахунок пригнічення мембранної НАДФН-оксидази фагоцитів. При цьому пригнічуються функції лейкоцитів і тканинних макрофагів. Порушується здатність макрофагів до фагоцитозу, а також утворенню інтерлейкіну-1, знижується концентрація протеолітичних ферментів в області запалення, пригнічується активність фосфоліпази  $A_2$ , що призводить до пригнічення синтезу простагландинів і лейкотриєнів, зменшується число циркулюючих лімфоцитів (Т- і В-клітин), моноцитів, еозинофілів, базофілів, пригнічується утворення антитіл. Однак, придушення активності фібропластів, і утворення колагену, а також імунодепресивний ефект – уповільнює темпи регенерації пошкоджених епітеліоцитів і викликає дисбіоз.

Тому, для підвищення ефективності призначеної фармакотерапії необхідно додаткове застосування препаратів, що надають стимулюючий вплив на процеси регенерації тканин, в якості яких нами був обраний препарат «Солкосерил», який характеризується також мембраностабілізуючою і цитопротекторною дією (захищає нормальні клітини від впливу цитотоксичних препаратів), має захисну дію відносно тканин, що знаходяться в стані гіпоксії та дефіциту живлення, сприяє їх регенерації, прискорює загоєння ран. При тенденції до повторення процесу рекомендується після повної епітелізації продовжувати застосування препарату протягом 2-3 тижнів (по 1-2 ампули в тиждень внутрішньом'язово або внутрішньовенно).

### Висновки до розділу 3:

– захворювання ББЕ СОПР рота представляють важливий сегмент в цьому виді системної патології, яка вражає осіб різної статі, віку, місця проживання, носить поліетіологічний характер, що лежить в основі включення в патологічний процес різних патогенетичних механізмів, значною мірою пояснює варіабельність клінічних проявів, різноманітність форм, тяжкості і тривалості перебігу і суттєво ускладнює проведення ефективного лікування;

– використаний в роботі епідеміологічний підхід дозволив більш цілеспрямовано проводити комплексні клінічні та експериментальні дослідження, спрямовані на здійснення ранньої діагностики, обґрунтування раціональних підходів до проведення комплексного лікування і підвищення його ефективності;

– при постановці діагнозу БЕЕ з використанням запропонованого алгоритму виявлено, що у 51,06 % пацієнтів спостерігалася БЕЕ токсико-алергічної форми, а у 48,94 % - герпес-асоційованої. При цьому, хворі з різними формами БЕЕ мали відмінності за ступенем тяжкості клінічних проявів, локалізації і площі ураження слизової оболонки і наявності первинних і вторинних морфологічних елементів, що супроводжують розвиток даного патологічного процесу;

– в залежності від форми БЕЕ і тяжкості ураження СОПР розроблена і запропонована інтегральна схема патогенетичного лікування і подальшої профілактики даного захворювання, що включає як проведення базової терапії, так і в подальшому, в залежності від стану імунної системи, застосування препаратів, що коригують гіпо- та гіперреактивний стан даної регуляторної системи;

– показник розгорнутого аналізу крові: середній обсяг тромбоцитів MPV у хворих з БЕЕ можна розглядати як зміну їх функціональної активності і як фактор, що впливає на формування імунозапального процесу. А зміна функціонального стану тромбоцитів опосередковано вказує на функціональні можливості;

– поглиблений аналіз даних імунограм хворих показав, що стан імунологічної реактивності організму хворих з гіпоактивним клінічним перебігом БЕЕ характеризує такі зміни: зниження вмісту натуральних кілерів (CD3CD16/56), цитолітичних лімфоцитів (CD3CD15/56), фагоцитарної активності гранулоцитів, В-лімфоцитів (CD19), вмісту імуноглобулінів класів А, підвищення відносної кількості активованих Т-лімфоцитів CD3+ HLA-DR+, і циркулюючих імунних комплексів;

– при гіперреактивному клінічному перебігу БЕЕ спостерігається достовірне підвищення кількості лейкоцитів, відносної і абсолютної кількості

лімфоцитів, зниження процентного вмісту Т-цитотоксичних-супресорів (CD3CD8), натуральних кілерів (CD3CD16/56), цитолітичних лімфоцитів (CD3CD15/56), фагоцитарної активності гранулоцитів; більш виражене, в порівнянні з гіпореактивним перебігом БЕЕ, підвищення імунорегуляторного індексу, активованих Т-лімфоцитів (CD3HLA-DR), достовірне, підвищення В-лімфоцитів (CD19), вмісту імуноглобулінів класів А, М і циркулюючих імунних комплексів;

– встановлено достовірне підвищення процентного і абсолютного рівнів субпопуляцій лімфоцитів, що експресують маркери аутоагресії CD3CD5, активації проліферації CD38CD5, апоптозу CD3CD95 у хворих БЕЕ, особливо з гіперреактивним клінічним перебігом;

– стан протівірусного імунітету у пацієнтів, які страждають БЕЕ, характеризується значним підвищенням індексів антитіл до досліджуваних вірусів (CMV, HSV, EAV), причому у хворих з гіперреактивним плином вищевказаного стоматологічного захворювання рівень специфічних протівірусних антитіл значно перевищував такий у пацієнтів з гіпореактивним перебігом БЕЕ;

– молекулярно-генетичні дослідження показали, що більш 50-80 % обстежених хворих БЕЕ мають генотипи мутантних алелів генів TLR2 (A/a), IL17A (G/A і A/A), GSTM1 (0), VEGFA/C634G (C/G+G/G), TP53/Pro72Arg (C/T і T/T), достовірно відрізняються від показників контрольної групи, що може свідчити про вплив асоціації поліморфізму даного гена на розвиток БЕЕ;

– при прояві поліморфізму по рецесивним алелям (a/A+A/A) гена IL17A, генів GPX-1/Pro198Leu (C/T+T/T) і TP53/Pro72Arg (C/T і T/T) виявлена тенденція до підвищення показника ІРІ у хворих БЕЕ, що може виявитись інформативним прогностичним критерієм підвищеного ризику розвитку аутоімунних захворювань у носіїв даних асоціацій генів. Більше 60 % хворих з токсико-алергічною формою БЕЕ із середнім ступенем перебігу захворювання мають поліморфізм генів GPX-1, TLR2 і VEGFA;

– практично у всіх хворих з підвищеним ІРІ виявлено поліморфізм асоціації генів TLR-2, IL17A, GPX-1, VEGFA, TP53, що може виявитись

прогностично негативною ознакою розвитку БЕЕ і тяжкості її перебігу, а також предиктором розвитку аутоімунних процесів в організмі;

– аналіз залежності співвідношення  $CD3+CD4+/CD3+CD8+$  від декількох обраних показників показав, що найбільш достовірним показником, максимально описує варіацію  $iSootn\_CD$  є  $kLimfoz$  (лімфоцити). Він має статистичний ефект як сам по собі, так і в сукупності з іншими показниками, а саме:  $kTromboz$ ,  $iNK\_kletki$  і  $iOkisl\_intens\_monoz$ . Найкращою моделлю є лінійна модель на базі сукупності  $kLimfoz$  і  $kTromboz$ , в якій  $kLimfoz$  грає ключову роль і представляє себе в ролі «запускаючого» елемента статистичної залежності від інших показників. Це означає, що  $kLimfoz$  є початковим маркером відхилення  $iSootn\_CD$  від норми. Іншої подібної статистичної залежності від інших показників виявлено не було;

– аналіз взаємозв'язку показників імунології та генетичних маркерів дозволив виділити кілька найбільш значущих показників, які описують відхилення  $iSootn\_CD$  від норми, це:  $gInter17$ ,  $iCirk\_im\_comp\_niz$ ,  $iNK\_kletki$ . Як виявилось генетичний маркер  $gInter17$  має найбільший взаємозв'язок з  $iSootn\_CD$ . Обрана модель показує, що інші вхідні змінні сумарно мають менший взаємозв'язок.

– показники розгорнутого аналізу крові, а саме середній обсяг тромбоцитів  $MPV$  у хворих з БЕЕ, можна розглядати як зміну їх функціональної активності і як фактор, що впливає на формування імунозапального процесу. Зміна функціонального стану тромбоцитів опосередковано вказує на функціональні можливості ендотелію і може бути показником тяжкості ураження судинної стінки.

Матеріали розділу опубліковані в роботах списку праць, опублікованих за темою дисертації приведену в авторефераті (2, 3, 6, 11, 14, 19, 22).

## РОЗДІЛ 4

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ІМУНО- БІОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ СТОМАТИТУ

#### **4.1. Зміна маркерів запалення, мікробного обсіменіння, неспецифічного антимікробного захисту в слизовій оболонці щоки щурів при експериментальних моделях стоматиту**

Для поглибленого вивчення етіології і патогенезу захворювань слизової оболонки порожнини рота і вибору оптимальних моделей для експерименту нами було розроблено та проаналізовано ряд експериментальних моделей стоматиту, що адекватно відтворюють основні клініко-морфологічні особливості цього широко поширеного захворювання у людини. Захворювання СОПР, як правило, розвиваються на тлі патології різних систем організму (нервової, травної, ендокринної, судинної і ін.) або виникають на місці механічного порушення цілісності слизової оболонки. Експериментальні моделі стоматиту, які відтворюють патологічні стани різних систем організму, можуть бути практично єдиною базою також і для пошуку ефективних методів лікування і профілактики даного виду патології.

Патогенні фактори викликають різні метаболічні порушення в слизовій оболонці порожнини рота тварин, що пов'язані не тільки з безпосереднім на неї впливом (наприклад, перекисна, цукрова, індометацинова моделі), але і опосередковані впливом на неспецифічну ланку імунітету (преднізолонова модель), а також через інші системи організму.

На рисунку 4.1 наведені результати інтегральної оцінки досліджуваних показників запалення і дисбіозу (активність уреаз, лізоциму, ступінь дисбіозу, вміст МДА, активність еластази) при моделюванні експериментального стоматиту. Як видно, найбільш патологічно значущі зміни в слизовій оболонці порожнини рота щурів викликають цукрова і перекисна моделі стоматиту. Далі за ступенем зниження порушень слідує

алоксанова і ендотоксина моделі. Середні позиції займають преднізолонова, гіпоестрогенна, лінкоміцинова, фосфоліпазна і індометацинова. До факторів, що викликають менш виражені зміни показників запалення і дисбіозу в слизовій оболонці порожнини рота, можна віднести введення тваринам гідразину, протаміну і літохролевої кислоти.

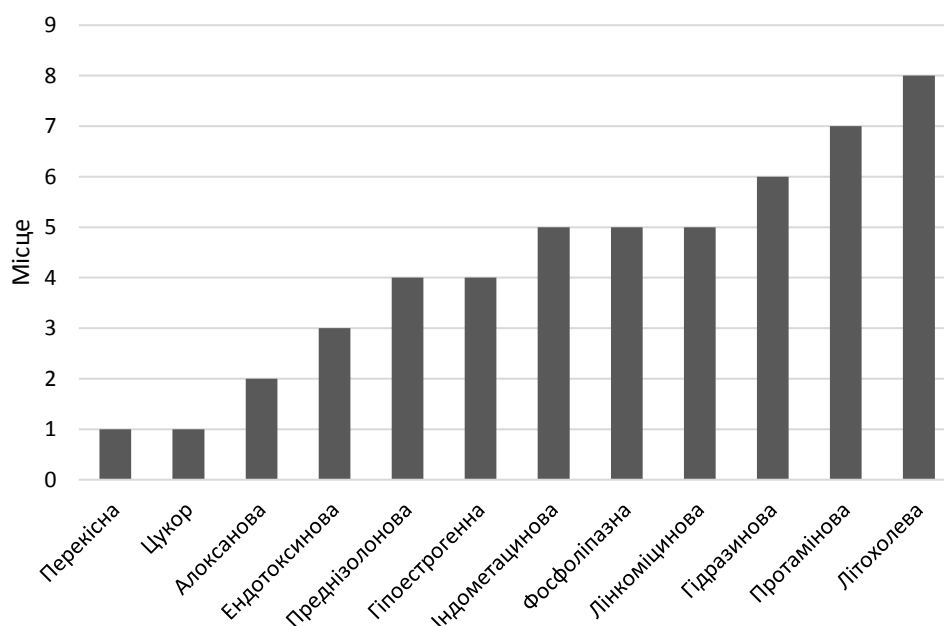


Рис. 4.1. Результати інтегральної оцінки досліджуваних показників запалення і дисбіозу

Проведений аналіз результатів біохімічних досліджень слизової оболонки порожнини рота щурів, яким моделювали стоматит за допомогою різних патогенних факторів, показав, що будь-який використаний ксенобіотик ініціює розвиток запальних реакцій, розмноження умовно-патогенної і патогенної мікрофлори на тлі зниження неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота експериментальних тварин. Ступінь викликаних змін в СОПР різна і індивідуальна для кожного токсиканту. Ймовірно, це пов'язано як з різними пусковими механізмами відтворення патології, так і з тим, який, прямий або опосередкований, вплив надає патогенний фактор на зазначені вище показники в слизовій оболонці щоки тварин.



При цьому, необхідно врахувати, що значимість внеску кожного ксенобіотику в певну ланку метаболізму в деякій мірі умовна, тому що не можна дуже чітко провести зіставлення різних патогенних факторів в залежності від застосовуваної дози (інтенсивності фактору), так і часу впливу. Ступінь патологічних змін також дуже сильно може варіювати від сезону, статі і віку тварин.

За проведеною інтегральною оцінкою всіх використаних маркерів можна зробити висновок, що найбільш виражене запалення і дисбіоз в слизовій оболонці щоки щурів викликає стоматит, що розвивається внаслідок аліментарного прийому перекисів ліпідів і цукру. Досить сильні патологічні зміни проявляються і при дії алоксану і ендотоксину ліпополісахариду, а також преднізолону.

#### **4.2. Мукозопротекторна ефективність про-, пре- і синбіотиків при місцевому і внутрішньошлунковому застосуванні на тлі експериментального стоматиту**

Як відомо, в патогенезі стоматитів значну роль відіграє мікробний фактор. Порушення в системі орального мікробіоценозу, що позначаються звичайно як дисбактеріоз (дисбіоз), полягають у зміні видового та кількісного складу мікроорганізмів, що мешкають в порожнині рота і, головним чином, на поверхні слизової оболонки.

Для нормалізації орального мікробіоценозу та усуненню дисбіотичних порушень в ротовій порожнині запропоновано використовувати не тільки антимікробні засоби, а, останнім часом, і промікробні, спрямовані на відновлення чисельності пробіотичної мікрофлори, представленої біфідобактеріями, лактобацилами, пропіонібактеріями та рядом видів стрептококів. В якості промікробних препаратів використовують пробіотики (живі пробіотичні бактерії), пребіотики (речовини, що стимулюють ріст пробіотичної мікрофлори) і синбіотики (поєднання про - і пребіотиків). В

якості антидисбіотичних засобів в останні роки поряд з пробіотиками, що містять живі пробіотичні бактерії, стали широко застосовувати пребіотики (речовини, що стимулюють ріст індигенної пробіотичної мікрофлори) і синбіотики (поєднують в собі властивості про- і пребіотиків). Тому, в цьому розділі роботи проводилася порівнювальна оцінка лікувально-профілактичної дії про-, пре- і синбіотиків при експериментальному стоматиті.

Експерименти були проведені на 60 щурах лінії Вістар (самці, вік 2 місяці, середня маса  $150 \pm 10$  г), розділених на 6 рівних груп: 1 – інтактні; 2 – експериментальна модель стоматиту (ЕС); 3 – ЕС + «Біфідумбактерин»; 4 – ЕС + «Лактобактерин»; 5 – ЕС + інулін; 6 – ЕС + «Бактулін».

Експериментальне моделювання стоматиту здійснювали наступним чином. Спочатку щури 2-6 груп отримували протягом 5 днів з питною водою антибіотик лінкоміцин в дозі 60 мг/кг. Після цього на 6-й і 7-й дні дослідження на слизову порожнину рота наносили суспензію бджолиної отрути (по 2 мл, 2 мг отрути на щура двічі в день). Починаючи з 8-го дня дослідження і протягом 5 днів тваринам 2-ї групи (контроль) зрошували слизову оболонку водою, тваринам 3-ї групи – суспензією «Біфідумбактерину» в дозі  $10^7$  КУО/щура, 4-ї – суспензією «Лактобактерину» в дозі  $10^7$  КУО/щура, 5-ї – суспензією інуліну в дозі 70 мг/щура і 6-ї – суспензією синбіотика «Бактулін» в дозі  $10^7$  КУО/щура і 50 мг інуліну/щура. Тварин виводили з експерименту на 13-й день відповідно до всіх вимог біоетики.

У таблиці 4.1 представлені результати визначення активності трьох ферментів у слизовій оболонці щоки, що є маркерами запально-дистрофічних процесів. Отримані дані свідчать про те, що при відтворенні стоматиту (локальна дія бджолиної отрути на тлі дисбіозу, викликаного введенням антибіотику) спостерігається значне підвищення рівня всіх трьох маркерів запалення в 1,9-2,7 разів ( $p < 0,001$ ), особливо ФЛА<sub>2</sub> до 334 мккат/кг, активність якої взагалі не визначається в слизовій щоки здорових щурів. Всі обрані нами препарати регуляторів мікробіоценозу достовірно знизили активність ФЛА<sub>2</sub>, причому найбільшою мірою це сталося під впливом синбіотика «Бактулін» (на

82,6 % по відношенню до 2-ї групи,  $p < 0,001$ ), що містить біфідобактерії, лактобацили і інулін. ОПА достовірно знизилася тільки після застосування пробіотики «Лактобактерин», а при дії інших препаратів спостерігається лише тенденція до зниження.

Таблиця 4.1

**Вплив про-, пре- і синбіотиків на рівень маркерів запалення в слизовій оболонці щоки щурів з експериментальним стоматитом,  $M \pm m$**

№ п/п	Групи	ФЛА <sub>2</sub> , мккат/кг	ОПА, нкат/кг	КФ, мк-кат/кг
1.	Інтактні, n=10	0	68,0±7,2	5,7±0,2
2.	Експериментальний стоматит (ЕС), n=10	334±30 $p < 0,001$	128,5±9,1 $p < 0,001$	15,5±0,8 $p < 0,001$
3.	ЕС + «Біфідумбактерин», n=10	92±17 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	109,5±10,9 $p < 0,01$ $p_1 > 0,1$	10,4±0,4 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
4.	ЕС + «Лактобактерин», n=10	72±21 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	100,5±9,8 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	9,5±0,5 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
5.	ЕС + інулін n=10	191±20 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	116,9±9,1 $p < 0,05$ $p_1 > 0,5$	13,4±1,1 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
6.	ЕС + «Бактулін», n=10	58±17 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	102,3±6,1 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	12,2±0,4 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$

Примітка:  $p$  – показник достовірності відмінностей з групою № 1;  
 $p_1$  – показник достовірності відмінностей з групою № 2.

Аналогічна спрямованість відзначена і в відношенні лізосомального ферменту – кислої фосфатази: достовірне зниження даного показника відзначено в усіх групах ( $p_1 < 0,05$ ), однак найбільший ефект виявлено при застосуванні пробіотиків.

У таблиці 4.2 представлені результати визначення рівня біохімічних маркерів запалення в слизовій оболонці язика щурів, яким відтворювали стоматит і лікували його препаратами про-, пре- і синбіотиків. Як і в слизовій щоки, в слизовій язика здорових щурів активність ФЛА<sub>2</sub> відсутня. Вона

підвищується при стоматиті до  $243 \pm 34$  мккат/кг і достовірно знижується при лікуванні ( $p_1 < 0,01$ ) у всіх групах на 55,6-73,3 %. Найбільш значимі зміни даного показника відзначені при застосуванні пробіотиків і синбіотику.

Таблиця 4.2

**Вплив про-, пре- і синбіотиків на рівень маркерів запалення в слизовій оболонці язика щурів з експериментальним стоматитом,  $M \pm m$**

№ п/п	Групи	ФЛА <sub>2</sub> , мккат/кг	ОПА, нкат/кг	КФ, мккат/кг
1.	Інтактні, n=10	0	88,0±6,2	7,7±1,5
2.	Експериментальний стоматит (ЕС), n=10	243±34 $p < 0,001$	252,9±19,3 $p < 0,001$	12,5±1,2 $p < 0,01$
3.	ЕС + «Біфідумбактерин», n=10	88±14 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	195,4±5,5 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	9,9±0,9 $p > 0,5$ $p_1 > 0,05$
4.	ЕС + «Лактобактерин», n=10	65±16 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	202,2±5,7 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	7,9±0,4 $p > 0,6$ $p_1 < 0,01$
5.	ЕС + інουλін, n=10	108±26 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	198,4±5,6 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	11,1±1,1 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$
6.	ЕС + «Бактулін», n=10	82±9 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	204,5±6,1 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	9,6±1,1 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примітка: р – показник достовірності відмінностей з групою № 1;

$p_1$  – показник достовірності відмінностей з групою № 2.

ОПА слизової язика при стоматиті зростає в 2,9 рази ( $p < 0,001$ ) і достовірно знижується після застосування про- та пребіотиків, а при застосуванні синбіотику – зміни носять недостовірний характер, хоча можна порівняти з іншими групами.

Активність кислої фосфатази в слизовій язика також зростає при стоматиті, проте менш значно – в 1,6 рази ( $p < 0,01$ ). Достовірне зниження рівня цього ферменту відзначено лише після застосування «Лактобактерину» на 36,8 ( $p < 0,01$ ).

Прооксидантна система живих організмів, головним продуктом якої є активні форми кисню (АФК), в значній мірі забезпечує неспецифічний захист від мікроорганізмів. Функція антиоксидантної системи, до складу якої входить ряд низькомолекулярних з'єднань і деякі антиоксидантні ферменти (СОД, глутатіон-пероксидаза, каталаза), полягає в захисті тканин макроорганізму від надмірного впливу АФК. Тому, проводилося також вивчення стану антиоксидантно-прооксидантної системи слизової оболонки порожнини рота при дії про-, пре- і синбіотиків в умовах експериментального стоматиту.

У таблиці 4.3 наведені результати визначення каталази, МДА і АПІ в слизовій оболонці щоки щурів з експериментальним стоматитом.

Таблиця 4.3

**Вплив про-, пре- і синбіотиків на активність каталази, вміст малонового діальдегіду та антиоксидантно-прооксидантний індекс в слизовій оболонці щоки щурів з експериментальним стоматитом,  $M \pm m$**

№ п/п	Групи	Каталаза, мкат/кг	МДА, ммоль/кг	АПІ, од.
1	2	3	4	5
1.	Інтактні, n=10	7,25±0,19	12,43±0,96	5,83±0,30
2.	Експериментальний стоматит (ЕС), n=10	3,75±0,14 p<0,001	39,54±3,70 p<0,001	0,95±0,08 p<0,001
3.	ЕС + «Біфідумбактерин», n=10	5,05±0,16 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	24,45±2,46 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	2,07±0,14 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
4	ЕС + «Лактобактерин» n=10	4,67±0,15 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	13,60±1,16 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,001	3,43±0,16 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5
5.	ЕС + інулін, n=10	4,70±0,18 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	14,53±1,48 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,001	3,24±0,17 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001

б.	ЕС + «Бактулін», n=10	4,68±0,16 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	11,54±1,23 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,001	4,06±0,22 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
----	--------------------------	--	--	---

П р и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей з групою № 1;  
p<sub>1</sub> – показник достовірності відмінностей з групою № 2.

Як показали проведені дослідження, при стоматиті істотно знижується активність каталази (в 2 рази, p<0,001) і рівень АПІ (в 6 раз, p<0,001), тоді як вміст МДА зростає більш ніж в три рази (p<0,001). Всі використовувані препарати достовірно збільшують активність каталази на 24,5-34,7 % (p<sub>1</sub><0,01), хоча і не повертають її до рівня інтактних тварин. Навпаки, вміст МДА в слизовій оболонці щоки достовірно знижується (p<0,01) під впливом препаратів, причому всі препарати, крім «Біфідумбактерин», повертають цей показник до рівня інтактних тварин. Всі використовувані препарати достовірно збільшують індекс АПІ в 2,2-4,3 рази (p<0,001), причому найбільшою мірою – при застосуванні препарату «Бактулін».

У таблиці 4.4 представлені аналогічні результати для слизової оболонки язика. Характер змін активності каталази в цих групах практично однаковий з аналогічним показником для слизової оболонки щоки, однак найбільш ефективним виявився препарат пробіотика «Лактобактерин».

Вміст МДА в слизовій оболонці язика, підвищений при стоматиті вдвічі (p<0,001), істотно знижувався при лікуванні, хоча і не досягав рівня інтактних тварин. У щурів зі стоматитом індекс АПІ знижувався в 4 рази (p<0,001), а після лікування значно підвищувався, проте не досягав показників контрольної групи. Найбільш позитивна динаміка спостерігалася після застосування синбіотика «Бактулін».

Таблиця 4.4

**Вплив про-, пре- і синбіотиків на активність каталази, вміст малонового діальдегіду та антиоксидантно-прооксидантний індекс в слизовій оболонці язика щурів з експериментальним стоматитом, M±m**

№ п/п	Групи	Каталаза, мкат/кг	МДА, ммоль/кг	АПІ, од.
1.	Інтактні, n=10	9,95±0,70	12,23±1,07	8,14±0,64
2.	Експериментальний стоматит (ЕС), n=10	4,91±0,18 p<0,001	23,56±1,90 p<0,001	2,08±0,21 p<0,001
3.	ЕС + «Біфідумбактерин», n=10	8,63±0,52 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001	15,46±0,74 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	5,58±0,57 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001
4.	ЕС + «Лактобактерин», n=10	9,75±0,35 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,001	18,52±0,89 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	5,26±0,51 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01
5.	ЕС + інулін, n=10	8,71±0,38 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001	17,81±1,54 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	4,89±0,42 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001
6.	ЕС + «Бактулін», n=10	9,07±0,35 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,001	15,11±0,65 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01	6,00±0,63 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01

П р и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей з групою № 1;  
p<sub>1</sub> – показник достовірності відмінностей з групою № 2.

У таблиці 4.5 наведені результати визначення каталази, МДА і АПІ в сироватці крові щурів з експериментальним стоматитом. З отриманих даних видно, що активність каталази і АПІ в сироватці крові також достовірно знижуються у щурів зі стоматитом в 1,7 і 2,0 рази (p < 0,001).

З усіх використаних препаратів найбільш ефективно активність даного ферменту підвищував «Лактобактерин» і «Біфідумбактерин», хоча відмінності від показників норми залишалися достовірними. Всі інші препарати виявили лише тенденцію до підвищення активності каталази.

У щурів зі стоматитом в сироватці крові також підвищується вміст МДА на 17,1 % (p<0,01), хоча ці зміни менш виражені, ніж у слизовій ротової порожнини. Всі препарати достовірно знижують концентрацію МДА в сироватці крові, причому найбільш ефективно – інулін і «Бактулін», і достовірно підвищують індекс АПІ тільки при застосуванні «Лактобактерину» і «Біфідумбактерину».

Таблиця 4.5

**Вплив про-, пре- і синбіотиків на активність каталази, вміст малонового діальдегіду та антиоксидантно-прооксидантний індекс в сироватці крові щурів з експериментальним стоматитом,  $M \pm m$**

№ п/п	Група	Каталаза, мкат/кг	МДА, ммоль/кг	АПІ, од.
1.	Інтактні, n=10	0,27±0,01	0,70±0,03	3,86±0,25
2.	Експериментальний стоматит (ЕС), n=10	0,16±0,01 p<0,001	0,82±0,02 p<0,01	1,95±0,22 p<0,001
3.	ЕС + «Біфідумбактерин», n=10	0,19±0,01 p>0,01 p <sub>1</sub> <0,001	0,76±0,02 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	2,50±0,23 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001
4.	ЕС + «Лактобактерин», n=10	0,21±0,01 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	0,74±0,02 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,05	2,84±0,25 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
5.	ЕС + інулін, n=10	0,18±0,001 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	0,69±0,03 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,05	2,61±0,24 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05
6.	ЕС + «Бактулін», n=10	0,18±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	0,66±0,04 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01	2,73±0,30 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05

Примітка: p – показник достовірності відмінностей з групою № 1;  
p<sub>1</sub> – показник достовірності відмінностей з групою № 2.

Таким чином, проведене нами дослідження показало, що в механізмі лікувальної дії про- і пребіотиків істотне місце займає вплив цих препаратів на стан процесів пероксидації ліпідів і системи антиоксидантного захисту. Причому можна припустити таку послідовність подій: спочатку під дією мікробних токсинів збільшується вміст АФК, що володіють антимікробною активністю; збільшення вмісту АФК сприяє зниженню рівня антиоксидантного захисту; потім під впливом фізіологічної мікробної системи (ФМС), яка складається з пробіотичних бактерій (біфідобактерії, лактобацили, пропіонібактерії, деякі види стрептококів і т.п.) і здійснює стимуляцію імунітету, пригнічуючи зростання патогенних і умовно-патогенних бактерій і грибів шляхом продукування бактеріоцинів, коротко-ланцюгових жирних кислот, лізоциму та інших антимікробних речовин, відбувається активізація



антиоксидантної системи для захисту власних тканин організму від руйнівної дії АФК.

Ефективність застосування про- пре- і синбіотиків також була досліджена при іншому способі введення препаратів. У дослідах було використано 50 щурів лінії Вістар (самці, 3 місяці), згрупованих в 5 груп: 1-а – інтактні (контроль), 2-а – експериментальної стоматит (ЕС), який відтворювали у щурів за допомогою поєднання експериментального дисбіозу і аплікацій на слизову порожнину рота бджолоїної отрути, 3-тя – ЕС + пробіотик «Біфідумбактерин» (в дозі  $1 \times 10^7$  КУО/щура), 4-а – ЕС + пребіотик інулін (в дозі 500 мг/кг), 5-а – ЕС + синбіотики «Бактулін» ( $10^7$  КУО/щура) + інулін (в дозі 500 мг/кг). При цьому способі введення препаратів доза інуліну була збільшена в 10 разів для виявлення більш вираженого лікувального ефекту.

Стоматит відтворювали у щурів способом, аналогічним вищеописаному. Після відтворення стоматиту щурам давали протягом 5 днів препарати про-, пре- і синбіотиків. У таблиці 4.6 представлені результати визначення рівня маркерів запалення в слизовій щоки щурів з експериментальним стоматитом, які отримували препарати про-, пре- і синбіотиків.

Як видно з представлених результатів дослідження, у ході експериментального стоматиту достовірно підвищується рівень всіх біохімічних маркерів запалення – в 1,9-2,7 разів, а також визначається активність фосфоліпази  $A_2$ , яка відсутня в контрольних зразках тканин. Отримані дані корелюють з вищеописаним експериментом, що служить підтвердженням хорошої відтворюваності моделі стоматиту із застосуванням лінкоміцину і бджолоїної отрути.

Таблиця 4.6

**Вплив про-, пре- і синбіотиків на рівень маркерів запалення в слизовій щоки щурів з експериментальним стоматитом,  $M \pm m$**

№ п/п	Групи тварин	МДА, ммоль/кг	ОПА, нкат/кг	КФ, мккат/кг	ФЛА <sub>2</sub> , мкат/кг
1.	Інтактні, n=10	15,8±1,0	68,0±7,0	6,7±0,2	0
2.	Експериментальний стоматит (ЕС), n=10	39,5±3,7 p<0,001	128,5±9,1 p<0,001	18,2±0,8 p<0,001	0,33±0,03 p<0,001
3.	ЕС + «Біфідумбактерин», n=10	24,4±2,4 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	109,5±10,9 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,1	10,5±0,5 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001	0,09±0,02 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001
4.	ЕС + «Лактобактерин», n=10	14,5±1,4 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,001	116,9±9,1 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,3	13,5±1,1 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	0,19±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05
5.	ЕС + інулін, n=10	11,5±1,2 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001	105,3±9,0 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	12,2±0,7 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	0,06±0,02 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001

П р и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей з групою № 1;  
p<sub>1</sub> – показник достовірності відмінностей з групою № 2.

Використані в лікувально-профілактичних цілях препарати знижують їх рівень, причому при даному способі застосування є певні відмінності в дії різних препаратів на досліджені маркерні показники запального процесу. Так, рівень МДА в більшій мірі знижується при дії пребіотика інуліну (до рівня показників контрольної групи), а після синбіотика бактуліна – навіть нижче норми.

Навпаки, рівень ФЛА<sub>2</sub> в меншій мірі знижується при дії пребіотика (на 42,4 %, p<0,05) і більшою мірою – під впливом біфідумбактерину і синбіотика бактуліну – на 72,7 і 81,8 %, відповідно по відношенню до 2-ї групи (p<sub>1</sub><0,001). Така ж спрямованість відзначається і для активності КФ – вона знижується приблизно в рівній мірі під впливом всіх випробуваних препаратів. Лише рівень ОПА, хоча і знижується після лікування, проте це зниження недостовірно по відношенню до другої групи і також майже однаково для всіх досліджуваних препаратів.

У таблиці 4.7 представлені результати визначення рівня маркерів запалення в слизовій язика щурів з експериментальним стоматитом і отримуваними препаратами про-, пре- і синбіотиків. З наведених даних видно, що при стоматиті в слизовій язика, так само як і щоки, істотно підвищується

рівень всіх чотирьох маркерів запалення – в 1,6-2,3 рази ( $p < 0,05$ ), і визначається активність ФЛА<sub>2</sub>, яка відсутня в тканинах інтактних тварин.

Під впливом використаних препаратів достовірно знижується рівень тільки трьох маркерів – в 1,3-3,0 рази ( $p < 0,05$ ), а рівень КФ у всіх групах, яким вводили препарати, проявляє лише тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ). Істотних відмінностей в лікувальній ефективності про-, пре- і синбіотиків не відзначено.

Таблиця 4.7

**Вплив про-, пре- і синбіотиків на рівень маркерів запалення в слизовій язика щурів з експериментальним стоматитом,  $M \pm m$**

№ п/п	Групи	МДА, ммоль/кг	ОПА, нкат/кг	КФ, мк-кат/кг	ФЛА <sub>2</sub> , мкат/кг
1.	Інтактні, n=10	12,2±1,1	108,5±6,7	7,7±1,5	0
2.	Експериментальний стоматит (ЕС), n=10	27,6±1,8 $p < 0,001$	252,9±19,3 $p < 0,001$	12,6±1,2 $p < 0,05$	0,24±0,03 $p < 0,001$
3.	ЕС + «Біфідумбактерин», n=10	15,5±0,7 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	195,4±5,5 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	9,9±0,9 $p > 0,1$ $p_1 > 0,05$	0,09±0,01 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
4.	ЕС + інулін, n=10	15,1±0,6 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	198,4±5,6 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	11,4±1,4 $p > 0,05$ $p_1 > 0,1$	0,11±0,02 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
5.	ЕС + «Бактулін», n=10	17,8±1,5 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$	204,5±6,1 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	9,6±1,1 $p > 0,3$ $p_1 > 0,05$	0,08±0,01 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Примітка:  $p$  – показник достовірності відмінностей з групою № 1;  
 $p_1$  – показник достовірності відмінностей з групою № 2.

Таким чином, проведені дослідження показали досить високу лікувально-профілактичну ефективність при стоматиті промікробних препаратів, що ще раз підкреслює важливість для розвитку цього захворювання наявності дисбіозу порожнини рота. Отримані дані дають вагомий підстави для більш стриманого використання антимікробних засобів при розвитку даного виду патології слизової оболонки порожнини рота,

особливо антибіотиків, оскільки вони сприяють розвитку дисбіозу, на тлі якого легко виникають різні запально-дистрофічні захворювання.

Ще один важливий наслідок впливає з отриманих результатів. Це доцільність використання замість препаратів пробіотиків дешевших пребіотиків, зокрема, інуліну, який стимулює зростання власних пробіотичних бактерій слизової оболонки порожнини рота

Таким чином, проведені нами дослідження показують високу діагностичну та прогностичну цінність запропонованих біохімічних маркерів запально-дистрофічних процесів в тканинах порожнини рота. Результати наших досліджень, що свідчать про лікувальну дію про - і пребіотиків, дають додаткові підстави вважати дисбіоз найважливішим етіопатогенетичним фактором розвитку стоматиту.

### **4.3. Мукозопротекторна дія оральних фітогелей при експериментальному імунодефіциті**

Імунодефіцит (ІД) – один з найбільш частих патологічних станів організму, що характеризують неспроможність антимікробного захисту організму, що призводить, як правило, до розвитку дисбіозу (дисбактеріозу), який і зумовлює виникнення запально-дистрофічних процесів в органах і тканинах організму, в тому числі і в слизових оболонках травної системи.

Однією з причин ІД є гіперкортицизм (надлишок глюкокортикоїдів), що виникає як результат пухлинних процесів, стресу і медикаментозного лікування із застосуванням препаратів глюкокортикоїдів. Надлишок останніх приводить до порушень в кістковій системі, в метаболізмі вуглеводів і жирів, пригнічує дію на імунну систему. Остання обставина може бути вирішальним фактором у розвитку дисбіозу при глюкокортикоїдній агресії.

Імунодефіцит моделювали за допомогою препарату «Преднізолон-Дарниця». Досліди були проведені на 24 білих щурах лінії Вістар (самки, 3 міс., масою  $140 \pm 8$  г), яких розподілили на 3 групи: 1-а – норма (інтактні), 2-а і

3-я групи – з преднізолоновим імунодефіцитом (ПД), який викликали пероральним введенням преднізолону в дозі 10 мг/кг (перші 2 дні), а потім в дозі 5 мг/кг (інші 12 днів). Щури 3-ої групи додатково отримували з кормом препарат «МВВ» в дозі 400 мг/кг щодня протягом 14 днів. Тварин виводили з експерименту на 15-й день досліду.

У таблиці 4.8 представлені результати дослідження клітинного складу крові щурів, які свідчать про те, що преднізолон незначно ( $p > 0,05$ ) знижує число лейкоцитів в крові, причому за рахунок триразового зниження числа лімфоцитів (Л). Частка нейтрофілів (Н), навпаки, під впливом преднізолону зростає в 3 рази. За рахунок цього коефіцієнт Н/Л, що показує співвідношення неспецифічного і специфічного ланок імунітету, у щурів, які отримували преднізолон, зростає в 10 разів, що свідчить про придушення специфічного ланки.

Таблиця 4.8

**Вплив препарату «МВВ» на клітинний склад крові щурів з преднізолоновим імунодефіцитом (ПД),  $M \pm m$**

№ п/п	Групи	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	Нейтрофіли (Н), %	Лімфоцити (Л), %	Н/Л
1.	Норма (контроль), n=8	12,2±0,7	21,6±1,2	69,0±2,3	0,31±0,02
2.	ПД, n=8	10,1±1,4 $p > 0,05$	69,8±3,5 $p < 0,01$	23,6±5,5 $p < 0,01$	2,96±0,31 $p < 0,001$
3.	ПД + «БВВ», n=8	10,7±0,9 $p > 0,05$ $p_1 > 0,4$	45,8±3,1 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	43,8±3,9 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	1,04±0,20 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$

Примітка: p – в порівнянні з гр. № 1;  $p_1$  – в порівнянні з гр. № 2.

Введення препарату «МВВ» стабілізує вищевказані зрушення лейкоцитарної формули і достовірно збільшує частку лімфоцитів (майже в 2 рази) і знижує в 1,5 рази частку нейтрофілів.

Коефіцієнт Н/Л під впливом препарату «МВВ» знижується в 3 рази, проте не досягає показника норми. У таблиці 4.9 представлені результати визначення активності уреазі і лізоциму в слизовій щоки щурів з

імунодефіцитом. З отриманих даних видно, що при введенні преднізолону недостовірно підвищується активність уреазу в слизовій щоки ( $p > 0,05$ ), що може свідчити про виявлену тенденцію до зростання мікробного обміну слизової.

Таблиця 4.9

**Вплив препарату «МВВ» на активність уреазу і лізоциму в слизовій щоки щурів з преднізолоновим імунодефіцитом (ПД),  $M \pm m$**

№ п/п	Групи	Уреазу, мккат/кг	Лізоцим, од/кг
1.	Норма (контроль), n=8	0,59±0,05	440±50
2.	ПД, n=8	0,68±0,04 $p > 0,05$	130±50 $p < 0,01$
3.	ПД + «БВВ», n=8	0,68±0,06 $p > 0,05$ $p_1 = 1,0$	390±40 $p > 0,3$ $p_1 < 0,01$

Примітка:  $p$  – в порівнянні з гр. № 1;  $p_1$  – в порівнянні з гр. № 2.

Однією з причин цього може бути значне, більш ніж в 3 рази, зниження активності лізоциму. Під впливом препарату «МВВ» активність лізоциму вірогідно зростає і практично досягає показників норми, однак при цьому зберігається підвищений фон активності уреазу, хоча відмінності носять не виражений характер.

Ступінь дисбіозу слизової щоки щурів, які отримували преднізолон, зростає в 4 рази, проте під впливом препарату «МВВ» ступінь дисбіозу знижується практично до показника норми (рис. 4.2).

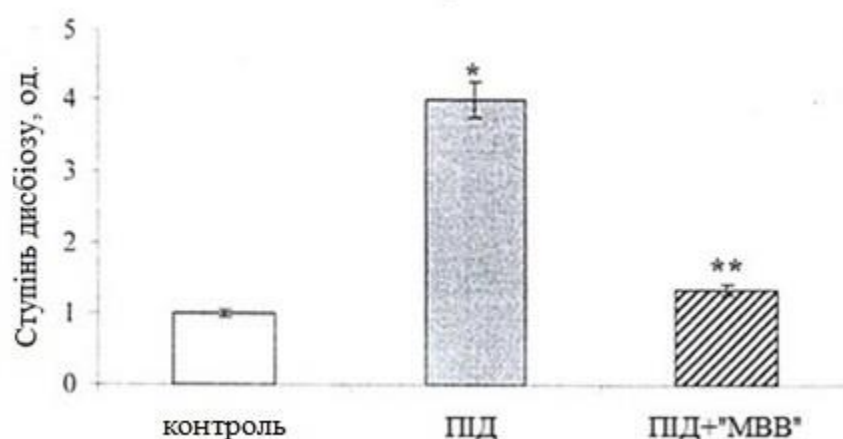


Рис. 4.2. Вплив препарату «МВВ» на ступінь дисбіозу в слизовій щоки щурів з преднізолоновим імунодефіцитом (ПІД) (\*–  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. № 1; \*\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. № 2)

У таблиці 4.10 представлені результати визначення в слизовій щоки рівня біохімічних маркерів запалення (еластаза і МДА).

Таблиця 4.10

**Маркери запалення в слизовій щоки щурів з преднізолоновим імунодефіцитом,  $M \pm m$**

№ п/п	Групи	Еластаза, мккат/кг	МДА, ммоль/кг
1.	Норма (контроль), (n=8)	0,044±0,003	32,7±1,2
2.	ПІД, (n=8)	0,055±0,004 $p < 0,05$	44,7±3,9 $p < 0,01$
3.	ПІД + «БВВ», (n=8)	0,049±0,003 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$	43,1±2,6 $p < 0,01$ $p_1 > 0,5$

Примітка:  $p$  – в порівнянні з гр. № 1;  $p_1$  – в порівнянні з гр. № 2.

З наведених даних видно, що при моделюванні ПІД достовірно підвищується рівень досліджених маркерів в 1,3-1,4 рази ( $p < 0,05$ ), а

застосування препарату «МВВ» хоча і знижує рівень маркерів запалення, проте в обох випадках це носить характер тенденції ( $p > 0,1$ ).

У таблиці 4.11 представлені результати визначення активності каталази і індексу АПІ. У щурів з ПІД достовірно знижується активність каталази і індекс АПІ на 24,2 і 44,6 % ( $p < 0,01$ ). Застосування препарату «МВВ» не робить будь-якого позитивного ефекту і обидва показники залишаються достовірно нижче контрольних значень і не відрізняються від показників групи тварин, яким моделювали ПІД і не проводили лікувально-профілактичних заходів.

Таблиця 4.11

**Активність каталази і індекс АПІ в слизовій щоки щурів з преднізолоновим імунодефіцитом,  $M \pm m$**

№ п/п	Групи	Каталаза, мккат/кг	АПІ, од.
1.	Норма (контроль), (n=8)	9,10±0,34	2,78±0,18
2.	ПІД, (n=8)	6,90±0,28 $p < 0,01$	1,54±0,16 $p < 0,01$
3.	ПІД + «БВВ», (n=8)	6,00±0,56 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	1,39±0,14 $p < 0,01$ $p_1 > 0,3$

Примітка:  $p$  – в порівнянні з гр. № 1;  $p_1$  – в порівнянні з гр. № 2.

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що при імунодефіциті, викликаному преднізолоном, істотно знижується як специфічна ланка імунітету (лімфопенія), так і неспецифічна ланка (зниження рівня лізоциму). На цьому тлі в слизовій оболонці порожнини рота розвивається дисбіоз і, як наслідок цього, запально-дистрофічний процес (мукозит). Препарат «МВВ», що містить у великій кількості біофлавоноїди, має імуномодулюючу дію, підвищуючи вміст лімфоцитів в крові і практично нормалізує рівень лізоциму в слизовій, що в кінцевому підсумку призводить до усунення дисбіозу і мукозиту.



Треба відзначити, що препарат «МВВ» не пригнічує вільнорадикальну ланку неспецифічного імунітету, про що свідчить підвищений рівень МДА, що зберігається, і знижені показники каталази і індексу АПІ.

На наступному етапі експерименту на щурах досліджувалася мукозопротекторна дія при експериментальному імунодефіциті оральних аплікацій фітогелей, що містять біологічно активні речовини з проростків пшениці («Біотрит») або з листя винограду («Виноградний»). У цільній крові визначали вміст лейкоцитів і лейкоцитарну формулу (табл. 4.12). При моделюванні ПІД, як і в попередньому експерименті, спостерігався лейкоцитоз за рахунок збільшення числа нейтрофілів і еозинофілів. Вміст лімфоцитів і моноцитів, навпаки, знижувався.

Таблиця 4.12

**Вплив фітопрепаратів на вміст лейкоцитів в крові щурів з преднізолоновим імунодефіцитом,  $M \pm m$**

№ п/п	Показники	Групи			
		№ 1 контроль (n=8)	№ 2 ПІД (n=8)	№ 3 ПІД + «Біотрит» (n=8)	№ 4 ПІД + «Виноградний» (n=8)
1.	Лейкоцити, Г/л	16,6±0,8	22,1±2,4 p<0,05	13,4±1,4 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01	17,9±1,5 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,05
2.	Нейтрофіли, %	43,8±1,8	56,8±2,6 p<0,01	52,6±2,2 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,1	44,4±2,3 p>0,6 p <sub>1</sub> <0,01
3.	Лімфоцити, %	49,8±3,0	36,4±4,5 p<0,05	40,0±4,1 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,3	38,0±3,1 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,5
4.	Моноцити, %	4,0±0,5	3,0±0,3 p>0,05	4,6±0,2 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	6,2±0,4 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01
5.	Еозинофіли, %	2,0±0,2	3,8±0,2 p<0,01	1,5±0,2 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01	1,7±0,4 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,01

Примітка: p – в порівнянні з гр. № 1; p<sub>1</sub> – в порівнянні з гр. № 2.

Оральні аплікації фітогелей знижують вміст лейкоцитів в крові, але мають різну ступінь вираженості. При дії «Біотриту» відзначено достовірне

( $p < 0,01$ ) їх зниження за рахунок нейтрофілів і еозинофілів, а вміст лімфоцитів і моноцитів, навпаки, збільшився.

Розрахований лімфоцитарний індекс (ЛІ) (відношення числа лімфоцитів до числа нейтрофілів, що характеризує рівновагу між специфічною і неспецифічною ланками імунітету), проілюстрований на рисунку 4.3, показав, що він істотно знижується при ПІД (активується неспецифічні механізми захисту і пригнічуються специфічні), однак під впливом оральних аплікацій фітогелей відбувається активація специфічної ланки, хоча значення і не досягають показників контролю. Більш ефективним за даним показником став гель «Виноградний».

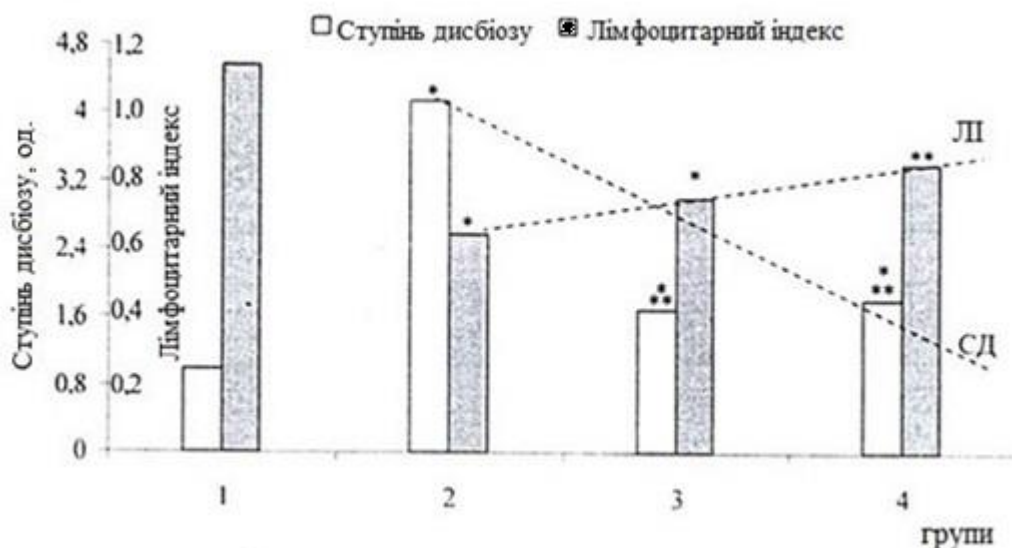


Рис. 4.3. Ступінь дисбіозу (СД) в СОПР і лімфоцитарний індекс (ЛІ) крові щурів при імунодефіциті і впливі фітопрепаратів (\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 1; \*\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 2)

У таблиці 4.13 представлені результати визначення в СОПР рівня біохімічних маркерів запалення – МДА і еластази. Як видно з представлених даних, у щурів з ПІД достовірно зростає рівень обох маркерів запалення (МДА і еластази) на 49,9 і 30,3 %, відповідно ( $p < 0,05$ ).

Застосування фітогелей у вигляді аплікацій істотно не впливало на дані показники і була відзначена лише тенденція до зниження еластази в 3-й і 4-й групах у порівнянні з ПД ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.13

**Вплив фітопрепаратів на рівень маркерів запалення в слизовій оболонці щоки щурів з преднізолоновим імунodefіцитом,  $M \pm m$**

№ п/п	Групи	МДА, ммоль/кг	Еластаза, нкат/кг
1.	Контроль (n=8)	6,84±0,35	33±2
2.	ПД (n=8)	10,25±1,09 $p < 0,05$	43±2 $p < 0,05$
3.	ПД + «Біотрит» (n=8)	9,94±1,10 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	37±3 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
4.	ПД + «Виноградний» (n=8)	10,09±1,06 $p < 0,05$ $p_1 > 0,6$	38±3 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примітка:  $p$  – в порівнянні з гр. № 1;  $p_1$  – в порівнянні з гр. № 2.

У таблиці 4.14 представлені результати визначення в СОПР активності уреазі (біохімічний маркер мікробного обсіменіння) і лізоциму (показник неспецифічного імунітету).

Результати дослідження показали, що при ПД значно проявляється тенденція до збільшення в 1,9 рази активності уреазі ( $p > 0,05$ ), що свідчить про зростання мікробного обсіменіння слизової оболонки, яка нормалізується під впливом оральних аплікацій фітогелей.

Активність лізоциму при ПД, навпаки, знижується більш ніж в 2 рази, що свідчить про пригноблення неспецифічної ланки імунітету. Після аплікацій фітогелей достовірно підвищується активність лізоциму в порівнянні з другою групою ( $p < 0,05$ ), хоча вона і не досягає рівня контрольних показників першої групи.

**Вплив фітопрепаратів на активність уреази, лізоциму і ступінь дисбіозу в слизовій оболонці щоки щурів на тлі преднізолонного імунодефіциту,  $M \pm m$**

№ п/п	Групи	Уреаза, мккат/кг	Лізоцим, од/кг	Ступінь дисбіозу, од.
1.	Контроль (n=8)	0,99±0,25	194±20	1,00±0,15
2.	ІД (n=8)	1,70±0,31 p>0,05	84±10 p<0,01	4,00±0,44 p<0,01
3.	ІД + «Біотритт»(n=8)	1,05±0,29 p>0,5 p <sub>1</sub> >0,05	126±11 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	1,63±0,23 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
4.	ІД + «Виноградний»(n=8)	1,11±0,11 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,05	122±13 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	1,78±0,21 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05

Примітка: p – в порівнянні з гр. № 1; p<sub>1</sub> – в порівнянні з гр. № 2.

Розрахована за цими показниками ступінь дисбіозу у щурів з ПД підвищується в 4 рази, а під впливом оральних аплікацій фітогелей достовірно знижується, однак не досягає норми (рис. 4.3). Як видно з представлених даних, між лімфоцитарним індексом і ступенем дисбіозу в СОПР спостерігається зворотна залежність.

У таблиці 4.15 представлені результати визначення активності антиоксидантного ферменту каталази і розрахованого індексу АПІ.

У щурів з ПД достовірно знижується активність каталази на 16,2 %, і індекс АПІ – в 1,8 рази (p<0,05), що свідчить про порушення балансу антиоксидантних і прооксидантних факторів на користь останніх. Оральні аплікації фітогелей підвищують і активність каталази, і рівень індексу АПІ, причому активність каталази відновлюється до рівня контрольних значень, тоді як індекс АПІ змінюється менше через досить стабільного показника вмісту МДА в слизовій оболонці щоки.

Таблиця 4.15

**Вплив фітопрепаратів на активність каталази і індекс АПІ в  
слизовій оболонці щоки щурів на тлі преднізолонового імунодефіциту,  
M±m**

№ п/п	Групи	Каталаза, мкат/кг	АПІ, од.
1.	Контроль (n=8)	5,63±0,52	8,28±0,68
2.	Імунодефіцит (n=8)	4,72±0,50 p<0,05	4,60±0,55 p<0,05
3.	ПД + «Біотрит» (n=8)	5,55±0,54 p>0,7 p <sub>1</sub> >0,1	5,58±0,63 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,1
4.	ПД + «Виноградний» (n=8)	5,34±0,48 p>0,5 p <sub>1</sub> >0,3	5,29±0,60 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,3

Примітка: p – в порівнянні з гр. № 1; p<sub>1</sub> – в порівнянні з гр. № 2.

Оральні аплікації фітогелей «Біотрит» і «Виноградний» надають нормалізуючий вплив на стан імунітету, мікробіоценозу та СОПР. Однак для підвищення ефективності препаратів, можливо, необхідно збільшити їх дозування і терміни лікування.

#### **4.4. Вплив препарату «Квертулін» на стан слизової оболонки порожнини рота при експериментальному імунодефіциті**

Наступний етап роботи полягав у вивченні впливу на стан слизової оболонки порожнини рота щурів препарату «Квертулін» при моделюванні ПД. Препарат містить біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інулін і цитрат кальцію. Він має комплексну антидисбіотичну дію за рахунок своїх пребіотичних, ангіопротекторних і імуностимулюючих властивостей.

У роботі були використані 24 щури лінії Вістар (самки, 3 міс., середньою масою 140±8 г), розподілених на 3 групи: 1-а – норма (інтактні), 2-а і 3-я групи – з преднізолоновим ІД. Щури 3-ї групи додатково отримували з кормом

препарат «Квертулін» в дозі 400 мг/кг протягом 14 днів. Виведення тварин з експерименту здійснювали на 15-й день дослідю.

У таблиці 4.16 представлені результати визначення вмісту лейкоцитів і показники лейкоцитарної формули крові щурів, які отримували преднізолон. Введення преднізолону протягом 14 днів недостовірно знижує на 17,2 % загальний вміст лейкоцитів ( $p > 0,05$ ) за рахунок триразового зниження чисельності лімфоцитів ( $p < 0,01$ ). Навпаки, число нейтрофілів (маркери запалення) зростає більш ніж в 3 рази і це дає майже 10-кратне збільшення співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (в нормі 0,31, в досліді 2,96).

Прийом Квертуліну незначно підвищує кількість лейкоцитів на 14 % ( $p_1 > 0,3$ ) за рахунок, головним чином, тенденції збільшення числа лімфоцитів (на 35,6 %,  $p_1 > 0,2$ ). При цьому, співвідношення нейтрофіли/лімфоцити достовірно знижується більш ніж в 1,5 рази ( $p_1 < 0,05$ ), хоча і не досягає норми.

Таблиця 4.16

**Вплив препарату «Квертулін» на клітинний склад крові щурів з преднізолоновим імунодефіцитом,  $M \pm m$**

№ п/п	Групи	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	Нейтрофіли, %	Лімфоцити, %	Н/Л	Еозинофіли, %
1.	Контроль (n=8)	12,2±0,7	21,6±1,2	69,0±2,3	0,31±0,02	1,60±0,57
2.	ПД (n=8)	10,1±1,4 $p > 0,05$	69,8±3,5 $p < 0,01$	23,6±5,5 $p < 0,01$	2,96±0,31 $p < 0,001$	1,20±0,28 $p > 0,3$
3.	ПД + Квертулін (n=8)	11,5±1,4 $p > 0,3$ $p_1 > 0,3$	61,3±2,2 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	32,0±4,5 $p < 0,01$ $p_1 > 0,2$	1,92±0,20 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	1,50±0,50 $p > 0,5$ $p_1 > 0,3$

Примітка: p – в порівнянні з гр. № 1;  $p_1$  – в порівнянні з гр. № 2.

У таблиці 4.17 представлені результати визначення активності уреазі і лізоциму в слизовій щоки щурів, які отримували преднізолон. Отримані результати показують, що активність уреазі має виражену тенденцію до збільшення (що свідчить про зростання мікробного обсіменіння), тоді як активність лізоциму в слизовій щоки достовірно знижується в 3,4 рази

( $p < 0,05$ ), що вказує на значне пригнічення неспецифічної ланки імунітету під впливом преднізолону.

Таблиця 4.17

**Вплив препарату «Квертулін» на активність уреазі і лізоциму в слизовій щоки щурів з преднізолоновим імунодефіцитом,  $M \pm m$**

№ п/п	Групи	Уреаза, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг
1.	Контроль (n=8)	0,59±0,05	440±50
2.	ПД (n=8)	0,68±0,04 $p > 0,05$	130±50 $p < 0,05$
3.	ПД + Квертулін (n=8)	0,65±0,06 $p > 0,3$ $p_1 > 0,05$	220±40 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примітка:  $p$  – в порівнянні з гр. № 1;  $p_1$  – в порівнянні з гр. № 2.

Приєм квертуліну підвищує активність лізоциму на 69,2 % ( $p < 0,05$ ) по відношенню до групи ПД і дещо стабілізує активність уреазі ( $p > 0,05$ ). Однак відмінності від групи з ПД носять характер тільки позитивної тенденції.

Результати визначення ступеня дисбіозу в слизовій оболонці щоки, представлені на рисунку 4.4, показують, що преднізолон підвищує ступінь дисбіозу майже в 4 рази ( $p < 0,05$ ), а прийом Квертуліну знижує її в 2 рази по відношенню до групи з ПД ( $p < 0,05$ ), хоча по відношенню до контролю даний показник залишається підвищеним практично в два рази ( $p < 0,05$ ).

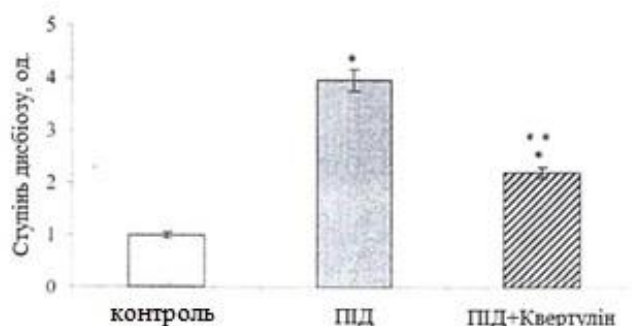


Рис. 4.4. Вплив Квертуліну на ступінь дисбіозу в слизовій щоки щурів з преднізолоновим імунодефіцитом (\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з нормою; \*\* –  $p < 0,05$  с гр. «ПД»).

Наслідком дисбіозу є розвиток запалення, про що свідчать дані, представлені в таблиці 4.18. Як видно з цих даних, у щурів з преднізолоновим імунодефіцитом достовірно зростає рівень обох маркерів запалення – еластази і МДА в 1,2-1,4 рази ( $p < 0,05$ ).

Прийом Квертуліну знижує активність еластази на 11 % і вміст МДА на 14 %. Дані зміни по відношенню до другої групи носять характер тенденції ( $p > 0,1$ ), однак при цьому показники вже достовірно не відрізняються від контрольних значень ( $p > 0,2$ ). Збільшення вмісту в слизовій оболонці щоки МДА свідчить про посилення вільно-радикального окислення.

Таблиця 4.18

**Вплив препарату «Квертулін» на рівень маркерів запалення в слизовій оболонці щоки щурів з преднізолоновим імунодефіцитом,  $M \pm m$**

№ п/п	Групи	Еластаза, мккат/кг	МДА, ммоль/кг
1	2	3	4
1.	Контроль (n=8)	0,0449±0,003	32,6±1,2
2.	ПД (n=8)	0,055±0,004 $p < 0,05$	44,8±3,9 $p < 0,01$
3.	ПД + Квертулін (n=8)	0,049±0,004 $p > 0,2$ $p_1 > 0,2$	38,5±3,8 $p > 0,05$ $p_1 > 0,1$

Примітка: p - в порівнянні з гр. № 1;  $p_1$  - в порівнянні з гр. № 2.

Сприяє цьому також і достовірне зниження активності каталази (на 23,3 %,  $p < 0,05$ ) і індексу АПІ (на 44,1 %,  $p < 0,01$ ). Слід зазначити, що квертулін не блокує вільно-радикальний шлях антимікробного захисту, оскільки його прийом ще більше підвищує активність каталази і індекс АПІ (табл. 4.19).

Таблиця 4.19



**Вплив препарату «Квертулін» на активність каталази і індекс АПІ в слизовій оболонці щоки щурів з преднізолоновим імунodefіцитом,  $M \pm m$**

№ п/п	Групи	Каталаза, мкат/кг	АПІ, од.
1.	Контроль (n=8)	9,10±0,34	2,79±0,16
2.	ПІД (n=8)	6,98±0,28 p<0,05	1,56±0,11 p<0,01
3.	ПІД + Квертулін (n=8)	5,23±0,65 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	1,36±0,10 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,3

Примітка: p – в порівнянні з гр. № 1; p<sub>1</sub> – в порівнянні з гр. № 2.

Проведені дослідження показали, що застосування препарату «Квертулін» підвищує рівень лімфоцитарного і неспецифічного (лізоцимного) імунітету, не гальмуючи при цьому вільно-радикальний механізм антимікробного захисту.

**Висновки до розділу 4:**

– При моделюванні експериментального стоматиту різного генезу, по вираженості маркерів запалення в слизовій оболонці щоки щурів перше місце зайняла модель лінкоміцину, що індукує розвиток дисбіозу в порожнині рота. За вираженістю маркерів мікробного обсіменіння і неспецифічного антимікробного захисту в слизовій оболонці щоки щурів, відображаючих також і ступінь дисбіозу, перші три місця зайняли алоксанова, ендотоксинова і цукрова моделі.

– Найбільш патологічно значущі зміни в слизовій оболонці порожнини рота щурів викликали перекисна і цукрова моделі стоматиту, основними патогенними факторами яких є зміни вуглеводного обміну і вплив мікробних токсинів.

– При моделюванні експериментального стоматиту на тлі дисбіозу в слизовій оболонці порожнини рота істотно підвищуються рівні всіх досліджених маркерів запалення (еластази, МДА, ОПА, КФ і ФЛА<sub>2</sub> в 1,9-3,0 рази (p<0,001), що показує їх високу діагностичну та прогностичну цінність

при перебігу запально-дистрофічних процесів в СОПР. Зниження активності каталази і індексу АПІ в 2-6 разів ( $p < 0,001$ ) свідчить про активізацію перекисного окислення ліпідів і збільшенні продукції АФК як захисної реакції для пригнічення росту патогенної та умовно-патогенної мікрофлори СОПР.

– Препарати про-, пре- і синбіотиків при місцевому застосуванні у вигляді зрошень і внутрішньошлунковому введенні істотно знижують рівень всіх маркерів запалення (еластази, МДА, ОПА, КФ і ФЛА<sub>2</sub>) і активують антиоксидантну систему. Істотних відмінностей в лікувальній дії про-, пре- і синбіотиків не відзначено, що дає підставу рекомендувати використання пребіотиків, що стимулюють ріст власних пробіотичних бактерій слизової оболонки порожнини рота, як доступніших і досить ефективних препаратів.

– При моделюванні преднизолонового імунодефіциту спостерігається пригнічення лімфоцитарної (специфічної) і лізоцимної (неспецифічної) ланки імунітету – зниження кількості лімфоцитів в крові і зниження активності лізоциму в СОПР більш ніж в 3 рази ( $p < 0,001$ ), зниження рівня антиоксидантного захисту, наслідком чого є майже 4-х-кратне ( $p < 0,001$ ) збільшення в СОПР ступеня дисбіозу. Біологічно активні речовини з виноградної вичавки стимулюють специфічний і неспецифічний ланки імунітету, що призводить до усунення дисбіозу і мукозиту. Препарат «Квертулін» також підвищує рівень імунітету (лімфоцитарного і лізоцимного), і підвищує ефективність антимікробної дії за рахунок посилення процесів вільно-радикального окислення в СОПР.

Матеріали розділу опубліковані в роботах списку праць, опублікованих за темою дисертації приведену в авторефераті (1, 4-8, 19, 23)

## РОЗДІЛ 5

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВПЛИВУ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ СПОВІЛЬНЕНОГО ТИПУ

Гіперчутливість – група характерних імунопатологічних реакцій, що розвивається на основі імунної відповіді в сенсibilізованому до алергену організмі. Гіперчутливість сповільненого типу (ГСТ) відноситься до IV типу алергії по Джеллу і Кумбсу і є клітинно-опосередкованою реакцією, пов'язаною з наявністю в експонуваному організмі сенсibilізованих лімфоцитів. Специфіка ГСТ – імунне запалення тканин, яке «організують» CD4+ Т-лімфоцити субпопуляції Th1 – продуценти  $\gamma$ -ІФН, а клітинами-виконавцями є активовані макрофаги. Шкідлива дія ГСТ пов'язана не з певними дефектами в імунному реагуванні або спадковістю, а з особливостями самого антигена і його стійкістю до ефекторних ланок імунної системи.

Сенсibilізацію Т-клітин можуть викликати хімічні речовини – гаптени, які отримують алергенні властивості тільки після зв'язування їх з білками-носіями, антигени бактерій, вірусів, грибів, найпростіших.

#### **5.1. Розробка експериментальної моделі гіперчутливості сповільненого типу на тваринах**

В експериментальних умовах на лабораторних тваринах (безпородні білі миші і щури) проведено моделювання гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ) шляхом введення тваринам дибутилфталату (ДБФ) в повному ад'юванті Фрейнда (ПАФ). Перший етап експерименту був проведений на білих мишах шляхом підшкірного введення ДБФ в ПАФ за схемою № 1, і для щурів – за

схемою № 2, докладно описаної в розділі 2. Результати дослідження представлені в таблиці 5.1.

Як показали проведені дослідження, при введенні ДБФ в ПАФ за схемою, описаною вище, у тварин розвивається алергічна реакція по типу ГСТ, про що свідчать достовірно, більш ніж в 2 рази ( $p < 0,05$ ), збільшення товщини подушечки задньої лапки, в яку вводили провокаційну роздільну дозу.

Таблиця 5.1

**Результати тестування на тваринах алергенних властивостей  
дибутилфталату**

<b>Групи тварин</b>	<b>Товщина лівої задньої лапки (інтактна), мм</b>	<b>Товщина правої задньої лапки (після провокації), мм</b>	<b>РСАЛ, бал</b>
Контроль миші, n=8	0,050±0,007	0,051±0,006	1,15±0,047
Дослідження миші, n=8	0,054±0,007	0,11±0,015*	2,3±0,25*
Контроль щури, n=8	-	-	1,33±0,11
Дослідження щури, n=8	-	-	1,93±0,12**

Примітка: \*/ – зміни достовірні по відношенню до контролю при  $p < 0,05$  і  $t \geq 2,15$ ; \*\*/ – зміни достовірні по відношенню до контролю при  $p < 0,01$  і  $t \geq 2,98$ .

Підтвердженням розвитку алергічної реакції також є показник реакції специфічної агломерації лейкоцитів (РСАЛ), який у тварин в дослідній групі склав в середньому 2,3 бали, у контрольній групі коливався в межах 1,15±0,047 бали ( $p < 0,05$ ). Отримані результати корелюють з доступними літературними даними, що свідчать про те, що ДБФ належить до помірних алергенів. Результати експериментального дослідження підтвердили, що розроблена на мишах модель ГСТ може бути застосована і на щурах, показник РСАЛ склав 1,93±0,12 бали і був достовірно вище показників контрольної групи ( $p < 0,01$ ). Це характеризує обраний для моделювання препарат ДБФ як помірний алерген, а використану дозу як не токсичну, а відповідаючу рівню специфічної

(алергенної) дії. Даний попередній етап відпрацювання моделі ГСТ дозволив уточнити методичні параметри для оптимізації проведення досліджень на наступному етапі експерименту.

## **5.2. Дослідження ефективності застосування різних фармакологічних препаратів при моделюванні пошкодження слизової оболонки порожнини рота на тлі гіперчутливості сповільненого типу.**

Наступним етапом дослідження було порівняння різних фармакологічних препаратів (преднізолону, солкосерилу, циклоферону), що входять в прийняті в клінічній практиці схеми лікування БЕЕ, для оцінки їх ефективності та уточнення механізму дії при моделюванні ГСТ токсико-хімічного генезу.

Оцінка розвитку алергічної реакції в динаміці експерименту представлена в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

### **Зміна показників реакції специфічної агломерації лейкоцитів у тварин при використанні різних фармакологічних препаратів, $M \pm m$**

№ групи	Середній бал реакції, $M \pm m$	
	Показники РСАЛ на 33-й день експерименту	Показники РСАЛ після закінчення експерименту
1-а – контроль (n=8)	1,33±0,11	1,27±0,13
2-а – ГСТ (n=8)	1,93±0,12 <sup>**/1</sup>	2,01±0,12 <sup>***/1</sup>
3-я – ГСТ + преднізолон (n=8)	1,98±0,09 <sup>***/1</sup>	1,72±0,11 <sup>*/1</sup>
4-а – ГСТ + циклоферон (n=8)	2,03±0,08 <sup>***/1</sup>	1,60±0,12 <sup>*/2, ***/33</sup>
5-а – ГСЗГ + преднізолон + солкосерил (n=8)	2,07±0,14 <sup>***/1</sup>	1,56±0,10 <sup>*/2, */33</sup>

Примітка: 1 – по відношенню до групи №1; /2 – по відношенню до групи №2; /33 – по відношенню до 33-го дня експерименту; \*/ – зміни достовірні при  $p < 0,05$  і  $t \geq 2,15$ ; \*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,01$  і  $t \geq 2,98$ ; \*\*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,001$  і  $t \geq 4,14$ .

Як показали проведені дослідження, введення ДБФ в ПАФ на 33-й день експерименту викликало розвиток алергічної реакції, яка оцінювалася за показником РСАЛ у всіх експериментальних групах (2-5-я) на рівні 1,93-2,07 бали ( $p < 0,01$ ). Достовірних відмінностей в 3-5-й групі від 2-ї на даному етапі не виявлено ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ), що наочно підтверджує розвиток алергічної реакції у тварин і показує ефективність використання ДБФ в ПАФ для моделювання реакції ГСТ на щурах. У контрольній групі цей показник знаходився в межах 1,27-1,33 балів.

До кінця експерименту в 2-й групі, в якій не застосовували ніяких схем лікування, показник РСАЛ мав тенденцію до подальшого збільшення в порівнянні з 33-м днем, і достовірно перевищував показники контрольної групи в 1,6 раз ( $p < 0,001$ ).

Після застосування відповідних схем лікування (для 3-5-ї груп) в кінці експерименту показник РСАЛ достовірно не відрізнявся від показника контролю в 4-й і 5-й групі ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,25$ ). У 3-й групі спостерігалось достовірне його зниження в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з 33-м днем, однак по відношенню до контролю РСАЛ залишалася достовірно підвищеною ( $p < 0,05$ ).

На тлі розвиненої алергічної реакції (гіперактивності імунітету) на 33-й день експерименту у тварин моделювали травматичний стоматит (ініціювали розвиток місцевого запального процесу) і починали вводити лікарські препарати згідно розроблених схем лікування. Оцінку поверхні рани і стан місцевого імунітету проводили через 5 днів. Результати дослідження представлені в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

**Оцінка стану слизової оболонки щоки через 5 днів після моделювання травматичного стоматиту на тлі розвитку ГСТ і застосування різних схем лікування (n=8 в кожній групі) , M±m**

№ групи	Оцінка поверхні рани слизової щоки, бали	Лейкоцити			Епітеліальні клітини		
		Загальна кількість, в 1 мкл	Живі, %	Мертві, %	Загальна кількість, в 1 мкл	Живі, %	Мертві, %
1-а – контроль	0	479,1±50,2	90,8±6,1	9,2±1,1	59,3±3,0	4,8±0,5	95,3±7,9
2-а – ГСТ	1,8±0,4	793,6±77,4 ***1	52,9±4,3 ***1	47,1±3,3 ***1	169,5±14,5 ***1	10,5±1,9 ***1	90,0±6,4
3-я – ГСТ + преднізолон	1,5±0,7	708,6±18,0 ***1, **2	47,4±3,4 ***1	51,4±4,3 ***1	150,4±3,9 ***1, **2	9,3±0,6 ***1	90,8±0,6 ***1
4-а – ГСТ + циклоферон	1,0±0,7	690,9±23,1 **1, **2	49,1±4,6 ***1	46,3±2,9 ***1	156,5±5,5 ***1	10,1±1,1 **1	89,9±1,1 **1
5-а – ГСТ + преднізолон + солкосерил	0,6±0,5	526,8±31,5 ***2, ***3, ***4	73,4±3,8 ***1, ***2, ***3, ***4	26,6±3,8 ***1, ***2, ***3, ***4	76,4±3,1 ***1, ***2, ***3, ***4	7,3±1,1	92,8±1,1

П р и м і т к а : /1 – по відношенню до групи №1; /2 – по відношенню до групи №2; /33 – по відношенню до 33-го дня експерименту; \*/ – зміни достовірні при  $p < 0,05$  і  $t \geq 2,15$ ; \*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,01$  і  $t \geq 2,98$ ; \*\*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,001$  і  $t \geq 4,14$ .

Візуальна оцінка поверхні рани слизової щоки на 5-й день процесу загоєння показала, що у тварин 2-ї групи в основному спостерігалось неповне відновлення епітелію щоки і оцінка поверхні рани в середньому по групі наближалася до 2 балів. Серед інших експериментальних груп (3-5-й), найбільш позитивні результати лікування, в порівнянні з 2-ю групою, спостерігалися в 5-й групі.

Оцінка поверхні рани склала 0-1 балів в середньому по групі, що свідчить практично про повне відновлення дефектів слизової оболонки епітелію щоки.

У 3-й і 4-й групі результати візуального тестування показали, що ранова поверхня знаходилася ще на стадії між «епітеліалізацією» і відновленням епітелію. Серед цих двох груп (3-й і 4-й) більш позитивні результати спостерігалися в 4-й – при введенні циклоферону, і менш ефективні – при введенні преднізолону.

Серед факторів імунітету порожнини рота важлива роль належить епітеліальним клітинам і лейкоцитам. Епітеліальні клітини прийнято розглядати як інтегральну частину імунної тканини, асоційованої з слизовими оболонками. Основна захисна роль епітеліальних клітин полягає в їх здатності до адгезії мікроорганізмів з подальшим їх видаленням в результаті десквамації епітелію. Візуальні спостереження за травмованою слизовою оболонкою щоки підтверджуються результатами оцінки кількості епітеліальних клітин при взятті відбитка-мазка зі щоки, а також підрахунком кількості лейкоцитів і співвідношенням окремих їх популяцій. З локальної області поверхні рани щоки проводили забір матеріалу у вигляді змиву зі щоки.

У контрольній групі тварин при дослідженні неушкодженої слизової оболонки співвідношення лейкоцити/епітеліальні клітини склало 89/11, при цьому співвідношення живі лейкоцити/мертві лейкоцити – 91/9, а співвідношення живі епітеліоцити/мертві епітеліоцити – 5/95 (табл. 5.3).

У 2-й групі при моделюванні ГСТ і пошкодження СОПР на 5-й день після травми достовірно збільшувалася кількість лейкоцитів і епітеліальних



клітин в 1,7 і 2,9 разів ( $p < 0,001$ ), а також змінилося їх співвідношення – 82/18, що свідчить про затяжний перебіг репаративних процесів в пошкоджених тканинах слизової (при травмуванні слизової загоєння рани у щурів відбувається на 5 день. Одночасно змінилося співвідношення живі/мертві для лейкоцитів і епітеліоцитів – до 53/47 і 10/90 (91/9 і 5/95 в контролі), що підтверджує підвищення активності лейкоцитів (збільшення кількості загиблих, що виконали свою функцію лейкоцитів) і збільшення злущування живих епітеліоцитів, пов'язаного з неповною епітелізацією пошкодженої слизової оболонки щоки. Отримані дані свідчать про наявність запального процесу слизової щоки і неповному загоєнні поверхні рани.

У тварин, яким на тлі ГСТ і травматичного стоматиту почали проведення лікування, відзначено достовірне зниження кількості лейкоцитів і епітеліальних клітин у всіх групах. Однак, найбільш виражені позитивні зміни виявлені в 5-й групі – зниження лейкоцитів і епітеліоцитів на 33,6 і 54,7 % в порівнянні з 2-ю групою ( $p < 0,001$ ), а також на 25,6 і 49,3 % в порівнянні з 3-4-ю групами ( $p < 0,001$ ). Однак при цьому не виявлено достовірних змін у процентному співвідношенні живі/мертві клітини по відношенню до 2-ї групи ( $p > 0,5$  і  $t < 2,15$ ), що свідчить про певний активний перебіг репаративних процесів і підтверджується даними візуального спостереження. При цьому, відзначені достовірні зміни в процентному співвідношенні живі/мертві лейкоцити як по відношенню до 2-ї групи, так і по відношенню до 3-4-ї груп ( $p < 0,001$ ) в сторону стабілізації даних показників. Але по відношенню до контролю досліджувані показники залишалися достовірно зміненими, проте це було менш виражено, ніж в 3-4-й групах. Отримані результати свідчать про зниження інтенсивності запального процесу в різному ступені вираженості. Однак ні в одній з груп тварин, яким вводили препарати, через 5 днів не відбулося повного відновлення тканини слизової оболонки. На тлі зниження міграції лейкоцитів зберігається їх активність (за показником виконали свою функцію і загиблих (мертвих) клітин), а також залишається досить високим злущування живих епітеліальних клітин.

Стан місцевого імунітету ротової порожнини оцінювали за співвідношенням показників лейкоцитарної формули з мазка-відбитку, взятого з травмованої щоки. Результати представлені в таблиці 5.4. Оцінка співвідношення основних популяцій лейкоцитів показала, що в контрольній групі співвідношення сегментоядерні нейтрофіли : лімфоцити : моноцити склало 81:18:1.

Таблиця 5.4

**Оцінка стану слизової оболонки щоки через 5 днів після моделювання травматичного стоматиту за показниками лейкоцитограми (відбиток щоки-мазок),  $M \pm m$**

№ групи	Сегментоядерні нейтрофіли, %	Моноцити, %	Лімфоцити, %
1-а – контроль (n=8)	81,5±6,2	0,88±0,23	17,6±1,1
2-а – ГСТ (n=8)	72,9±4,9	2,0±0,26 <sup>**/1</sup>	25,1±1,4 <sup>**/1</sup>
3-я – ГСТ + преднізолон (n=8)	73,9±3,1	2,4±0,40 <sup>**/1</sup>	23,8±0,9 <sup>***/1</sup>
4-а – ГСТ + циклоферон (n=8)	75,3±4,1	1,5±0,47	23,3±1,3 <sup>***/1</sup>
5-а – ГСТ + преднізолон + солкосерил (n=8)	79,3±1,3	0,9±0,33	19,9±1,4 <sup>**/2</sup>

П р и м і т к а : /1 – по відношенню до групи №1; /2 – по відношенню до групи №2; /33 – по відношенню до 33-го дня експерименту; \*/ – зміни достовірні при  $p < 0,05$  і  $t \geq 2,15$ ; \*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,01$  і  $t \geq 2,98$ ; \*\*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,001$  і  $t \geq 4,14$ .

Оцінка співвідношення основних популяцій лейкоцитів у 2-й групі тварин виявило, що відносна кількість нейтрофілів мала тенденцію до зниження (на 10,0 %,  $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ), а моноцитів – тенденцію до підвищення (в 1,5 рази,  $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ) на тлі вірогідного підвищення лімфоцитів на 40,5 % ( $p < 0,01$ ). Лімфоцити і макрофаги, мігруючи до поверхні слизової оболонки, здатні швидко і тонко реагувати на найменші зміни зовнішнього середовища, обумовлюючи швидке включення захисних механізмів. Це підтверджує, що змодельований травматичний стоматит протікав на тлі імунного запалення

тканин слизової оболонки порожнини рота (маркерними показниками якого є збільшення абсолютного числа лейкоцитів в 1,7 раз, збільшення відносної кількості лімфоцитів і моноцитів, а також епітеліоцитів).

Отримані результати цілком узгоджуються з даними літератури, в яких використаний ряд подібних критеріїв оцінки, що характеризують зміни чутливості слизової оболонки порожнини рота до впливу різних стоматологічних препаратів. У літературі також є дані, що в основі розвитку різноманітних стоматологічних захворювань, включаючи карієс, захворювання пародонта, вірусні стоматити, виразково-некротичні процеси і т.д., лежать певні імунологічні порушення, які є, в свою чергу, наслідком місцевих або системних ушкоджень імунологічної системи організму.

У всіх інших експериментальних групах (3-5-я) на 5-й день після травмування слизової щоки і початку застосування препаратів спостерігалася тенденція до зниження кількості нейтрофілів, і достовірне підвищення кількості моноцитів і лімфоцитів. Однак, в 5-й групі дана спрямованість виявлялася по відношенню до контролю вже тільки у вигляді тенденції ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ), і достовірно відрізнялася від показників 2-ї групи ( $p < 0,01$ ). У 3-4-й групах спостерігалася більш виражене підвищення лімфоцитів по відношенню до контролю на 20,5-42,6 % ( $p < 0,001$ ) і більш виражена тенденція до підвищення числа моноцитів.

Кров є біологічна рідина, яка дуже чутливо реагує на вплив факторів різної природи. У вивченні механізмів специфічного імунітету, які включаються після надходження антигена, важливу роль відіграє дослідження клітинного складу периферичної крові, а також оцінка співвідношення окремих популяцій лейкоцитів. Ці співвідношення можуть бути використані в якості загальної характеристики клітинних реакцій неспецифічного і специфічного захисту організму. Тому в процесі експерименту було проведено дослідження показників периферичної крові, результати якого представлені в таблиці 5.5.

### Зміна вмісту лейкоцитів в крові тварин протягом експерименту,

$M \pm m$

№ групи	На 33-й день експерименту			В кінці експерименту		
	Гемогло- бін, г/л	Еритро- цити, Т/л	Лейко- цити, г/л	Гемогло- бін, г/л	Еритро- цити, Т/л	Лейко- цити, г/л
1-а – контроль (n=8)	156,3± 9,9	7,65± 0,24	10,22± 0,54	159,0± 9,4	7,90± 0,20	10,17± 0,61
2-а– ГСТ (n=8)	140,0± 16,0	7,84± 0,18	13,26± 0,43 *** <sup>1</sup>	145,0± 14,0	7,71± 0,30	15,47± 1,17 *** <sup>1</sup>
3-я – ГСТ + преднізолон (n=8)	153,0± 15,5	7,96± 0,18	14,08± 0,73 *** <sup>1</sup>	158,0± 9,6	7,72± 0,30	11,52± 0,61 ** <sup>2</sup> , * <sup>33</sup>
4-а – ГСТ + циклоферон (n=8)	143,7± 14,3	7,85± 0,15	13,46± 0,34 *** <sup>1</sup>	151± 10,7	7,92± 0,11	12,31± 0,93
5-а – ГСТ + преднізолон + солкосерил (n=8)	152,0± 14,8	7,79± 0,13	13,86± 0,81 *** <sup>1</sup>	160,0± 16,6	7,88± 0,19	11,04± 1,05 * <sup>2</sup> , ** <sup>33</sup>

П р и м і т к а : /1 – по відношенню до групи №1; /2 – по відношенню до групи №2; /33 – по відношенню до 33-го дня експерименту; \*/ – зміни достовірні при  $p < 0,05$  і  $t \geq 2,15$ ; \*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,01$  і  $t \geq 2,98$ ; \*\*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,001$  і  $t \geq 4,14$ .

Отримані дані свідчать, що на 33-й день експерименту не було виявлено достовірних змін вмісту гемоглобіну ( $140,0 \pm 16,0$  -  $156,3 \pm 9,9$  г/л) і еритроцитів ( $7,65 \pm 0,24$  -  $7,96 \pm 0,18$  Т/ ) в периферичній крові ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ) тварин у всіх груп. Така ж спрямованість простежувалась і в кінці експерименту. Достовірне підвищення кількості лейкоцитів в 1,3-1,4 рази ( $p < 0,001$ ) було виявлено в 2-5-й групах на 33-й день, що може також бути підтвердженням розвитку алергічних реакцій в організмі тварин.

До кінця експерименту даний показник у 2-й групі мав тенденцію до подальшого збільшення, і був достовірно вище контролю в 1,5 раз ( $p < 0,001$ ). У 3-й і 5-й групах спостерігалось достовірне зниження кількості лейкоцитів по відношенню до 2-ї групи на 25-29 % ( $p < 0,01$ ), і по відношенню до 33-го дня експерименту – на 18,2 і 20,3% ( $p < 0,05$ ). У 4-й групі показники достовірно також не відрізнялися від контрольних ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ), однак динаміка їх зниження по відношенню до 2-ї групи і до 33-го дня експерименту була менш виражена і не мала достовірних відмінностей ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ).

Вивчення основних показників лейкоцитарної формули, представлені в таблиці 5.6, дозволили виявити достовірне підвищення кількості сегментоядерних нейтрофілів і моноцитів на 33-й день експерименту у всіх групах, яким моделювали ГСТ, більш ніж в 1,4 і 3,6 разів ( $p < 0,01$ ), відповідно. При цьому достовірно у всіх експериментальних групах знижувалася кількість лімфоцитів більш ніж в 1,2 рази ( $p < 0,01$ ). Значення інших показників (еозинофілів і базофілів) коливалися в межах контрольних значень ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ).

Таблиця 5.6

**Морфологічні показники периферичної крові тварин на 33-й день експерименту,  $M \pm m$**

№ групи	Нейтрофіли		Еозинофіли, %	Моноцити, %	Базофіли, %	Лімфоцити, %
	Паличко-ядерні, %	Сегментоядерні, %				
1	2	3	4	5	6	7
1-а – контроль (n=8)	2,75 ±0,78	21,50 ±1,81	1,0 ±0,47	1,50 ±0,47	0,25 ±0,41	73,00 ±1,41
2-а – ГСТ (n=8)	3,00 ±1,15	33,00 ±2,39 <sup>**/1</sup>	1,25 ±0,41	5,75 ±0,91 <sup>***/1</sup>	0,25 ±0,41	56,8 ±2,36 <sup>***/1</sup>
3-я – ГСТ + преднізолон (n=8)	3,75 ±1,12	32,88 ±2,71 <sup>**/1</sup>	1,25 ±0,41	5,75 ±0,78 <sup>***/1</sup>	0,13 ±0,41	56,50 ± 2,39 <sup>***/1</sup>

Продовження табл. 5.6

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

4-а – ГСТ + циклоферон (n=8)	4,50 ±1,05	29,38 ±2,43 <sup>*/1</sup>	1,38 ±0,45	5,38± 0,65 <sup>***/1</sup>	0,25 ±0,41	59,25± 2,60 <sup>***/1</sup>
5-а – ГСТ + преднізолон + солкосерил (n=8)	4,13 ±0,87	30,38 ±2,96 <sup>*/1</sup>	1,25 ±0,41	6,25± 1,46 <sup>*/1</sup>	0,25 ±0,41	57,88± 3,33 <sup>***/1</sup>

П р и м і т к а : /1 – по відношенню до групи №1; /2 – по відношенню до групи №2; /33 – по відношенню до 33-го дня експерименту; \*/ – зміни достовірні при  $p < 0,05$  і  $t \geq 2,15$ ; \*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,01$  і  $t \geq 2,98$ ; \*\*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,001$  і  $t \geq 4,14$ .

Після закінчення експерименту (табл. 5.7) кількість нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів у 2-й групі продовжувало достовірно відрізнятися від показників контролю ( $p < 0,01$ ). У групах, яким вводили лікарські препарати, спостерігалася динаміка стабілізації даних показників, однак різною мірою виражена. У 3-й і 5-й групах достовірно, по відношенню до 2-ї групи знизилася кількість нейтрофілів в крові ( $p < 0,05$ ), кількість лімфоцитів не відрізнялося вже від показників контролю ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ), і достовірно відрізнялося (в сторону стабілізації) від показників 33-го дня експерименту ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.7

### Морфологічні показники периферичної крові тварин після закінчення експерименту, $M \pm m$

№ групи	Нейтрофіли		Еозинофіли, %	Моноцити, %	Базофіли, %	Лімфоцити, %
	Паличко-ядерні, %	Сегментоядерні, %				
1	2	3	4	5	6	7
1-а – контроль (n=8)	2,38± 0,45	22,13± 0,99	1,13± 0,31	1,38± 0,45	0,25± 0,41	72,75± 0,91
2-а– ГСТ (n=8)	5,38± 1,48	28,63± 2,65 <sup>*/1</sup>	1,50± 0,47	5,25± 0,62 <sup>***/1</sup>	0,38± 0,45	58,75± 2,47 <sup>***/1</sup>
3-я – ГСТ + преднізолон (n=8)	2,88± 0,73	20,13± 1,44 <sup>*/2, ***/33</sup>	1,13± 0,31	3,13± 0,73 <sup>*/2, */33</sup>	0	72,75± 1,74 <sup>***/2, ***/33</sup>

Продовження табл. 5.7

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

4-а – ГСТ + циклоферон (n=8)	4,00± 0,66	24,75± 1,86	1,38± 0,45	1,88± 0,73 **/2, **/33	0,25± 0,41	67,88± 2,01 */1, */2, */33
5-а – ГСТ + преднізолон + солкосерил (n=8)	2,50± 0,47	21,13± 1,72 */2, */33	1,38± 0,45	1,50± 0,66 ***/2, */33	0	73,50± 1,93 ***/2, **/33

Примітка: /1 – по відношенню до групи №1; /2 – по відношенню до групи №2; /33 – по відношенню до 33-го дня експерименту; \*/ – зміни достовірні при  $p < 0,05$  і  $t \geq 2,15$ ; \*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,01$  і  $t \geq 2,98$ ; \*\*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,001$  і  $t \geq 4,14$ .

Однак, кількість моноцитів мала найбільшу тенденцію до зниження в 4-й і 5-й групах як по відношенню до 2-ї групи, так і по відношенню до 33-го дня експерименту – в 2,9 і 4,2 рази, проти 1,8 в 3-й групі ( $p < 0,05$ ). Відзначено, що в 3-й і 5-й групах в кінці експерименту були відсутні базофіли, що, ймовірно, пов'язано з реакцією на введення преднізолону.

На основі лейкоцитарної формули були проведені розрахунки співвідношень окремих популяцій лейкоцитів, які відображають клітинний баланс показників неспецифічного та специфічного клітинного імунітетів. Вивчення динаміки зміни індексів окремих видів лейкоцитів показало (табл. 5.8), що при моделюванні ГСТ на 33-й день експерименту в крові тварин 2-5 груп достовірно збільшувалися індекси ІСНЛ більш ніж в 1,8 разів, знижувалися ІСНМ і ІСЛМ більш ніж в 2,8 і 5 разів, відповідно ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про активацію неспецифічної ланки імунітету, розвитку запального процесу і збільшенні ролі макрофагальної системи в захисті організму, тобто активації ефektorної ланки імунної відповіді при розвитку алергічної реакції після введення тваринам ДБФ в ПАФ. Тобто, були виявлені ознаки розвитку токсико-імунного запального процесу.

**Зміни індексів співвідношення окремих груп лейкоцитів в крові  
тварин протягом експерименту,  $M \pm m$**

№ групи	На 33-й день експерименту				Наприкінці експерименту			
	ІСНЛ	ІСНМ	ІСЛМ	ІСЛЕ	ІСНЛ	ІСНМ	ІСЛМ	ІСЛЕ
1-а – контроль (n=8)	0,33± 0,03	18,0± 5,3	55,1± 18,0	59,3± 29,7	0,34± 0,02	20,1± 6,0	59,2± 16,7	68,2± 11,3
2-а – ГСТ (n=8)	0,64± 0,07 **/1	6,5± 1,4 */1	10,2± 1,7 **/1	50,1± 12,6	0,58± 0,07 **/1	6,5± 1,4 */1	11,1± 1,2 */1	44,5± 15,0
3-я – ГСТ + предні-золон (n=8)	0,63± 0,09 **/1	6,3± 1,1 */1	10,1± 1,6 */1	49,4± 11,5	0,32± 0,03 **/2, **/33	8,0± 2,2	25,1± 6,9	68,2± 11,4
4-а – ГСТ + циклоферон (n=8)	0,59± 0,06 **/1	6,5± 1,3 */1	11,2± 1,6 */1	48,3± 14,1	0,43± 0,04 */33	19,1± 8,9	43,5± 17,3	55,2± 15,6
5-а – ГСТ + предні-золон + солкосерил (n=8)	0,60± 0,09 */1	5,9± 1,5 */1	9,9± 2,6 */1	50,7± 12,3	0,32± 0,04 **/2, */33	18,9± 6,6	58,8± 18,8 */2, **/33	59,8± 17,0

Примітка: /1 – по відношенню до групи №1; /2 – по відношенню до групи №2; /33 – по відношенню до 33-го дня експерименту; \*/ – зміни достовірні при  $p < 0,05$  і  $t \geq 2,15$ ; \*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,01$  і  $t \geq 2,98$ ; \*\*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,001$  і  $t \geq 4,14$ .

В кінці експерименту, після використання різних схем лікування, найбільш виражена позитивна динаміка стабілізації показника ІСНМ і ІСНЛ виявлена в 3-й і 5-й групах, що свідчить про відновлення балансу між специфічною і неспецифічною ланками імунітету. Після проведеного курсу терапевтичних заходів відновлення співвідношення ІСЛМ відзначено в 4-й і 5-й групах, де не спостерігалось достовірних відмінностей від контрольних значень ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ), що свідчить про відновлення взаємодії між ефекторною і афекторною ланками імунної відповіді. У 3-й групі щодо показника ІСЛМ виявлена позитивна динаміка тільки у вигляді тенденції.



### **5.3. Роль ендотеліальної системи, як маркерного показника системного запального процесу по типу гіперчутливості сповільненого типу**

Імунокомпетентні клітини, тромбоцити, еритроцити, ендотеліоцити, плазмові протеолітичні системи становлять єдину клітинно-гуморальну систему. Активація даної системи – це типовий патологічний процес, що протікає за загальними механізмам незалежно від етіології шкідливого чинника.

Проведені дослідження показали, що в розвитку імунологічного запалення при ГСТ активну участь, поряд з нейтрофілами, приймають моноцити/макрофаги. Активація цих імунокомпетентних клітин супроводжується викидом в кров цитокінів, які здатні істотно впливати на функцію ендотелію кровоносних судин.

З огляду на вищевикладене, при виконанні даної роботи особливе місце було відведено вивченню стану ендотеліальної системи (ЕС) як маркерного показника розвитку нелокального (імуноне запалення тканин), системного запального процесу.

Серед маркерів ендотеліальної дисфункції найбільш інформативним є ендотелін-1. Визначення в сироватці ET-1 (табл. 5.9) показало, що при моделюванні ГСТ його рівень в крові тварин 2-ї групи до кінця експерименту збільшився на 43,9 % в порівнянні тваринами контрольної групи ( $p < 0,01$ ). При застосуванні різних схем лікування стабілізація даного показника відзначена в 3-й і 5-й групах – показники не перевищували рівнів контрольних значень ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ), при цьому вони були достовірно нижче показника 2-ї групи – на 22,9 і 24,4 % ( $p < 0,01$ ), відповідно. У 4-й групі, якій на тлі ГСТ вводили циклоферон, показник залишався достовірно вище рівня контрольних значень на 30,8 % ( $p < 0,01$ ), і достовірно не відрізнявся від 2-ої групи, а мав лише тенденцію до зниження ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ).

Таблиця 5.9

**Вміст ендотеліну (1-21) і ендотеліальних клітин в сироватці крові щурів після закінчення експерименту,  $M \pm m$**

№ групи	M ср±m/ %	Показники стану ендотеліальної системи				
		Концент- рація ЕТ-1 в сироватці, фмоль/мл	Кількість ендотеліальних клітин на різних стадіях апоптозу / загальна кількість / співвідношення			
			Початкова	Виражена	Кінцева	Загальна кількість
1-а – контроль (n=8)	M ср±m	9,1±0,5	588±136	1163±252	725±62	2475±197
	% до загальної кількості	-	23,8	46,9	29,3	100
2-а – ГСТ (n=8)	M ср±m	13,1±1,0 **/1	850±115	3413±333 ***/1	825±180	5088±287 ***/1
	% до загальної кількості	-	16,7	67,1	16,2	100
3-я – ГСТ +предні- золон (n=8)	M ср±m	10,1±0,8 **/2	775±112	2463±209 ***/1, */2	713±190	3950±193 ***/1
	% до загальної кількості	-	19,5	62,4	18,1	100
4-а – ГСТ +цикло- ферон (n=8)	M ср±m	11,9±0,8 **/1	550±115	3250±215 ***/1	725±102	4525±208 ***/1
	% до загальної кількості	-	12,1	71,8	16,1	100
5-а – ГСТ +предні- золон+ Солкосе- рил (n=8)	M ср±m	9,9±0,7 **/2	700±140	1788±245 **/2	588±99	3088±250 **/2
	% до загальної кількості	-	22,7	57,9	19,0	100

Примітка: /1 – по відношенню до групи №1; /2 – по відношенню до групи №2; /33 – по відношенню до 33-го дня експерименту; \*/ – зміни достовірні при  $p < 0,05$  і  $t \geq 2,15$ ; \*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,01$  і  $t \geq 2,98$ ; \*\*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,001$  і  $t \geq 4,14$ .

Про стан судинного компоненту запального процесу судили також по зміні загальної кількості ендотеліальних клітин в плазмі крові в кінці експерименту. У 2-й групі до кінця експерименту кількість десквамуємих ендотеліальних клітин зросла більш ніж в 2 рази ( $p < 0,001$ ). На тлі збільшення

загальної кількості ендотеліальних клітин, достовірно збільшилася кількість клітин з вираженою стадією апоптозу – в 2,9 рази ( $p < 0,001$ ) по відношенню до контролю. При цьому незначно ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ) збільшилася кількість клітин в початковій і кінцевій стадії апоптозу. Процес апоптозу (природної загибелі клітин) ініціюється продуктами клітинного метаболізму, цитокінами і ін. факторами, і є системною відповіддю. При цьому, рухливі макрофаги (моноцити) виконують сигнальну функцію, активуючи ендотеліоцити з підвищенням адгезивних властивостей і/або лібералізацією, індукцією апоптозу, зростанням рівня ET-1 в крові. Отримані дані підтверджують наявні в літературі розрізнені відомості про вплив ДБФ на клітини ендотелію.

Підвищена кількість ендотеліоцитів спостерігалася в 3-й і 4-й групах, але менш виражена – на 59,6 і 82,8 % по відношенню до контролю ( $p < 0,001$ ). По відношенню до другої групи виявлялася також динаміка до зниження даного показника на 22,4 і 11,1 %, однак зміни були статистично недостовірно вираженими ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ).

У групі, що одержувала на тлі розвитку ГСТ преднізолон і солкосерил (5-а група) до кінця експерименту показники досягали рівня контрольних значень, і достовірно в 1,6 рази були нижче значень 2-ї групи ( $p < 0,001$ ). Одночасно, загальна кількість ендотеліальних клітин в 5-й групі була достовірно нижче, ніж в 3-й і 4-й групі – на 21,8 і 31,8 % ( $p < 0,001$ ), відповідно.

Вивчення стадій апоптозу десквамуємих зі стінки судин і мігруючих в кров ендотеліальних клітин показало, що при моделюванні ГСТ на тлі зростання загальної кількості клітин, достовірно збільшується кількість клітин в вираженій стадії апоптозу – в 2,9 рази ( $p < 0,001$ ) по відношенню до контролю. При цьому незначно ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ) збільшується кількість клітин в початковій і кінцевій стадіях апоптозу, однак при цьому їх відсоток співвідношення (внесок) по відношенню до загальної кількості знижується на 7-13 %.

У 3-й і 4-й групах також простежувалося достовірно, по відношенню до контролю, збільшення клітин з вираженою стадією апоптозу в 2,1 і 2,8 рази ( $p < 0,001$ ), при цьому їх внесок залишався на рівні 62-72 %, а внесок клітин з

початковою і кінцевою стадією – коливався в межах 12-19 % проти контрольних значень 24-29 %. У 5-й групі, на тлі стабілізації показника загальної кількості мігруючих в кров ендотеліальних клітин, вірогідно, по відношенню до 2-ї групи знизилася кількість епітеліальних клітин з вираженою стадією апоптозу – на 52,4 %, а також знизився їхній внесок до 57,9 % і наблизився до показників контролю (46,9 %). Достовірними були також зміни і по відношенню 3-ї і 4-ї груп – зниження клітин з вираженим апоптозом на 27,4 і 55,0 % ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про те, що в 3-4-й групах ще спостерігається дисфункція ендотелію, хоча і менш виражена, ніж у 2-й групі, а в 5-й – відзначено стабілізацію даної системи. Таким чином, в схеми лікування патологічних станів, в механізмі розвитку яких важливе місце належить ГСТ, доцільно включати препарати, здатні нормалізувати стан судинного ендотелію, покращувати трофіку змінених при цьому виді патології слизових оболонок і підлеглих тканин, тим більше, що запропонований ряд схем корекції ЕД лікарськими засобами і немедикаментозними методами. Використані при експериментальному моделюванні ГСТ схеми лікування задовольняють цій вимозі.

Одним з регуляторів ендотелій-залежних процесів є ЦП. ЦП при гострих ушкодженнях проявляє властивості протизапального медіатору. У механізмах дії ЦП необхідно враховувати, що він належить до реактантів гострої фази (РГФ) III ешелону, а максимальний пік його концентрації в сироватці спостерігається через 72 год після гострого пошкодження і зберігається до завершення репаративних реакцій. При цьому, ефекти ЦП не обмежуються загальновідомою антиоксидантною дією, ЦП змінює функціонування всієї клітинно-гуморальної системи, одні елементи якої активує, інші – пригнічує, сприяючи тим самим, включенню репаративних механізмів в осередку ушкодження. Так, ЦП призводить до зниження активності ефекторних клітин гострого пошкодження фагоцитів і тромбоцитів, процесів вільно-радикального окислення в організмі, регулює активність ендотеліоцитів.

Визначення вмісту ЦП в сироватці крові після закінчення експерименту (табл. 5.10) показало, що у 2-й групі тварин його рівень був вище контрольних значень в 1,6 раз ( $p < 0,01$ ), що свідчить про триваючу (хронічну) фазу розвитку запального процесу і активний перебіг репаративних процесів як у вогнищі запалення, так і ймовірно, в ендотеліальній системі, що підтверджується високою кількістю десквамуємих з кровоносних судин ендотеліальних клітин в активній стадії апоптозу.

Таблиця 5.10

**Вміст церулоплазміну в сироватці крові тварин після закінчення експерименту,  $M \pm m$**

№ групи	Концентрація церулоплазміну, мг / мл
1-а – контроль (n=8)	170,4±12,2
2-а– ГСТ(n=8)	275,2±28,8 <sup>*/1</sup>
3-я – ГСТ + преднізолон (n=8)	165,1±18,7 <sup>**/2</sup>
4-а – ГСТ + циклоферон (n=8)	187,6±13,5 <sup>*/2</sup>
5-а – ГСТ + преднізолон + солкосерил (n=8)	167,6±15,0 <sup>**/2</sup>

П р и м і т к а : /1 – по відношенню до групи №1; /2 – по відношенню до групи №2; /33 – по відношенню до 33-го дня експерименту; \*/ – зміни достовірні при  $p < 0,05$  і  $t \geq 2,15$ ; \*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,01$  і  $t \geq 2,98$ ; \*\*\*/ – зміни достовірні при  $p < 0,001$  і  $t \geq 4,14$ .

В інших групах після проведеної фармкорекції він не відрізнявся від показників контролю ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ), і був достовірно нижче показників 2-ї групи, до якої не застосовували ніяких схем лікування ( $p < 0,05$  і  $t \geq 2,15$ ). При цьому його рівень в 3-й і 5-й групах був більш ніж на 10,0 % нижче, ніж в 4-й групі, однак це проявлялося у вигляді тенденції ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ).

Таким чином, в схеми лікування патологічних станів, в механізмі розвитку яких важливе місце належить ГСТ, доцільно включати препарати, здатні нормалізувати стан судинного ендотелію, покращувати трофіку змінених при цьому виді патології слизових оболонок (в тому числі і ротової порожнини) і підлягають до них тканин .

**5.4. Структурно-функціональна характеристика змін в організмі щурів при моделюванні пошкодження слизової оболонки порожнини рота**

## **на тлі розвитку гіперчутливості сповільненого типу і її корекції фармакопрепаратами**

Оскільки субстратом формування БЕЕ є покривні тканини, і зокрема, слизові оболонки, свою роботу ми почали з макроскопічних досліджень слизової оболонки щоки здорових щурів. Відзначено, що поверхня її гладка, блискуча, волога, сіро-рожевого кольору.

При гістологічному дослідженні встановлено, що слизова оболонка щоки неширока, відокремлена від підслизової тканини щільною, однорідною, тонкою, але помітною мембраною. Слизова формує сосочки різних розмірів і глибини впровадження в підслизову тканину. Базальний шар багаторядного не ороговуючого епітелію представлений клітинами з невеликим щільним округлим ядром. Клітини в основному розташовуються в один шар, проте в глибині сосочків і місцями між ними розташування ядер може бути нерегульованим. Поверхневий шар епітелію представлений середніх розмірів, світло забарвленими ядрами, які змінюють форму від округлих до овальних в напрямку до зовнішньої поверхні. Розподілені ядра не густо і рівномірно, між ними багато гомогенної проміжної речовини. Зверху епітелій покритий широкою (сумірною по товщині з епітелієм) гомогенною, еозинофільною масою глікопротеїдів (рис. 5.1). Життєдіяльність епітелію слизових багато в чому пов'язана з судинами, діяльність яких залежить від активності циклу NO.

При проведенні реакції на визначення активності NO-S виявлено, що в судинах еритроцити мають червонувато-коричневий колір. У стінці судини по внутрішньому контуру розселені гранули сірувато-коричневого кольору. В епітеліоцитах базального шару визначається дифузна бліда сірувато-коричневого забарвлення. В цілому активність NO-S в епітелії можна оцінювати як помірну.

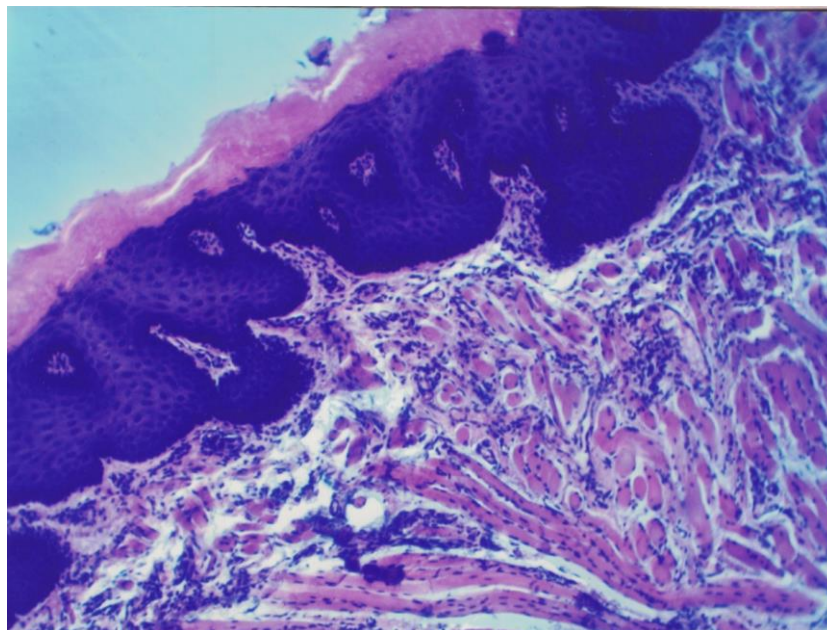


Рис. 5.1. Фото світлової мікроскопії слизової щоки здорового щура. Сосочки епітелію. Однорідний епітелій базального шару. Щільна пластина глікопротеїду. Заб.: гематоксилин-еозин. Зб.: x 100

Проникність судинної стінки і, відповідно, кисень-субстратного забезпечення тканин організму, залежить від її ліпидопротеїдного складу. Гістохімічна реакція на виявлення ліпідів в тканинах щоки у здорових щурів показала наступне. У підслизових тканинах фіброзні волокна в фіброзних інтерстиціальних прошарках проявляли соковите чорне забарвлення, що свідчить про високий вміст ліпідів. В м'язових клітинах забарвлення менш інтенсивне – сірчано-сіре. В базальних клітинах епітелію цитоплазма сірого забарвлення, в клітинах поверхневого шару – блідо-сіре. На поверхні епітелію визначається гомогенний шар сіро-синього забарвлення, тобто серед глікозоаміногліканів цього шару присутні ліпіди.

У разі нанесення травми на слизову щоки на тлі розвитку гіперреактивності імунітету її стан оцінювали двічі: на 5 день після нанесення травми і на 29 день після травми.

Через 5 днів після травмування щоки макроскопічно, слизова, на місці пошкодження, відрізнялася від норми більш рожевим забарвленням. При гістологічному дослідженні в підслизовій визначалося набухання м'язових

волокон і фіброзних пучків, лімфоїдних інфільтратів і підвищене кровонаповнення судин. Визначаються поля ліпоцитів – безладні. Епітелій слизової розширен (візуально). Сосочки неглибокі, але розташовуються частіше, ніж в нормі. Базальний шар епітелію представлений численними, середніх розмірів світлими ядрами, зміни форми яких у напрямку до поверхні не спостерігається. Проміжної речовини в поверхневому шарі візуально менше, але вона щільніше, ніж у здорових тварин. Елементи цього шару округлі, сочно забарвлені, середніх розмірів і не змінюються в міру просування до поверхні. Базальний шар представлений багаторядним розташуванням клітин з невеликими темними округлими ядрами (рис. 5.2).

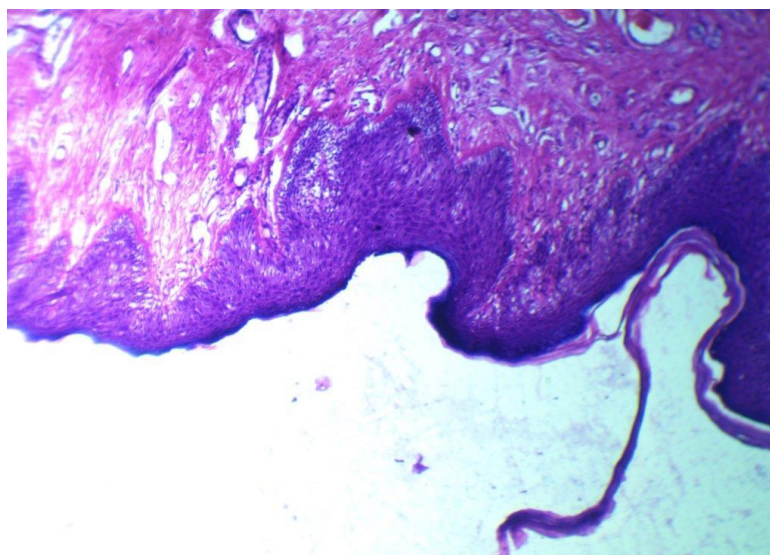


Рис. 5.2. Фото світлової мікроскопії слизової оболонки щоки щура. 5 доба дослідю. Багаторядність базального шару епітелію, численність сосочків. Набряк-набухання підслизової. Заб.: гематоксилин-еозин. Зб.: x100

Епітеліальний шар слизової формує глибокі сосочки, що опускаються в підслизисті тканини. Сосочки розподілені нерівномірно по всій площі, їх розміри і глибина проникнення різні.

Фіброзна мембрана між підслизовою і епітелієм тонка, однорідна, щільна. На поверхні слизової розташовується різко потовщена подушка ГАГ-еозинофільна. Навколо зони травми така подушка звичайної товщини.

Через 29 днів після нанесення травми поверхня слизової щоки візуально відрізняється від норми рожевим забарвленням, яке зберіглося. При



гістологічному дослідженні в підслизовій тканині визначається набрякле розволоknення м'язових пучків, набрякле розширення фіброзних пучків, різке зменшення розмірів і щільності лімфоїдних інфільтратів.

Мембрана, що відокремлює епітелій, зменшена за рахунок набухання волокон. Сосочки епітелію глибокі, чіткі, нечасті. Базальний шар епітелію представлений багаторядним шаром темних, невеликих, соковитих ядер, розташованих частоколом.

Поверхневий шар представлений численними округлими світлими ядрами. Проміжної речовини практично немає. Немає також тенденції до переходу до овальних ядер. Поверхня слизової покрита тонким, в порівнянні з 5-добовим, шаром глікопротеїдів яскраво еозинофільного забарвлення (рис. 5.3). В цілому, можна відзначити згасання запальної реакції до 29 добу досліду при зниженій диференціації епітеліальних клітин.

Крім структурних змін мали місце зміни активності NO-S і вмісту ліпідів. Дослідження активності NO-S в динаміці репарації травми показало, що на 5 добу після травми еритроцити в судинах підслизової тканини – червонувато-коричневого забарвлення. По внутрішньому контуру судин рідко розташовуються дрібні гранули жовтого з сіруватим відтінком кольору. В епітеліальному шарі базаліоцити демонструють таке ж забарвлення контуру клітини. Активність NO-S в епітелії оцінювалася нами як близька до помірної, тобто була тенденція до її ослаблення по відношенню до інтактних тварин.

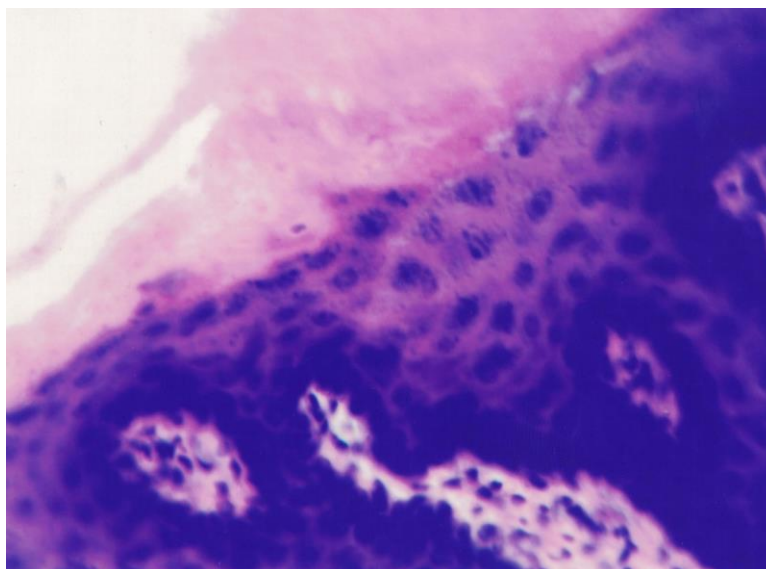


Рис. 5.3. Фото світлової мікроскопії слизової щоки щура. 29 доба досліджу. Багаторядний соковитий шар базальних ядер і округлі ядра поверхневого шару. Заб.: гематоксилин-еозин. Зб.: x 400.

Через 29 днів після травми в судинах еритроцити мали світло-коричневий колір. Епітеліоцити базального шару – бліде сіро-жовте забарвлення контуру клітини, тобто активність NO-S збереглася на рівні попереднього терміну спостережень.

При дослідженні вмісту ліпідів в тканинах щоки через 5 днів після травми особливих відмінностей від здорових тварин не виявлено. У інтерстиціальних прошарках визначається чорне забарвлення, клітини в пучках міоцитів демонстрували чорно-сіре забарвлення цитоплазми. В базальних клітинах епітелію реакція виявляла помірно-сіре забарвлення, що дозволяє говорити про деяке зниження вмісту ліпідів в них. Клітини поверхневого шару епітелію блідо-сірі, таке ж забарвлення і у проміжної речовини. Прикриває епітелій слизова пластинка – сіро-синього кольору, візуально трохи блідіше, ніж у здорових.

Дослідження вмісту ліпідів в тканинах щоки через 29 днів після травми у щурів з ГСТ показало, що інтерстиціальні прошарки мали виражене чорне забарвленням, що наочно свідчило про їх підвищення. Слизова пластинка на поверхні – темно-сіра.

Наступним органом, який ми вивчали в плані оцінки системних порушень при ГСТ і травми слизової щоби, була судинна стінка аорти. Морфологічне дослідження аорти інтактних тварин показало, що попрощаркова організація судинної стінки чітко виражена. Інтима представлена моношаром клітин епітелію, рівномірно вистилаючим усю внутрішню поверхню аорти і формуючого суцільний шар. Клітини ендотелію сплюснені, ядра овальні або округлі, невеликі, цитоплазма слабо еозинофільна. Медіа (середня оболонка) представлена численними еластичними мембранами, що мають різний ступень нерівності, мембрани з чіткими межами ясного малюнка, між ними визначаються фібробласти з витягнутими, овальними ядрами і гладкі м'язи, зібрані в пучки. Зовнішня оболонка представлена пухко-розташованими колагеновими волокнами, групами ліпоцитів і фібробластами.

При гістохімічному визначенні вмісту ліпідів в стінці аорти визначаються чорні гранули, які чітко контурирують тіла епітеліоцитів – ліпопротеїди мембрани клітини. Цитоплазма ендотеліоцитів практично не пофарбована, можна говорити про невеликий сірий відтінок. У середній оболонці чітко визначається сіре забарвлення волокон еластичної мембрани і відкладення чорних ліпідних гранул по контуру м'язових волокон. Кількість цих гранул невелика.

Визначення активності NO-S в структурах стінки аорти показало, що еритроцити в просвіті аорти мають жовто-коричневе забарвлення. Ендотеліоцити мають дифузійний жовто-коричневий колір, в центрі ділянки незабарвлений (ядро). У медії визначається дифузна, бліде (фонове) жовтувато-коричневе забарвлення. В цілому, можна говорити про високу активність NO-синтази в ендотелії аорти здорових щурів.

При гістологічному дослідженні стінки аорти через 5 днів після нанесення травми на піку розвитку ГСТ виявлені наступні зміни. Ендотеліальне вистилання внутрішньої поверхні аорти має невеликі залисини, на яких немає клітин ендотелію. Одночасно визначаються невеликі ділянки,

на яких має місце наповзання ендотеліоцитів і формування невеликих «горбків». Самі ендотеліоцити частково мають збільшені овальні темні ядра помірною забарвленості. Цитоплазма клітин слабо базофільна (рис. 5.4).

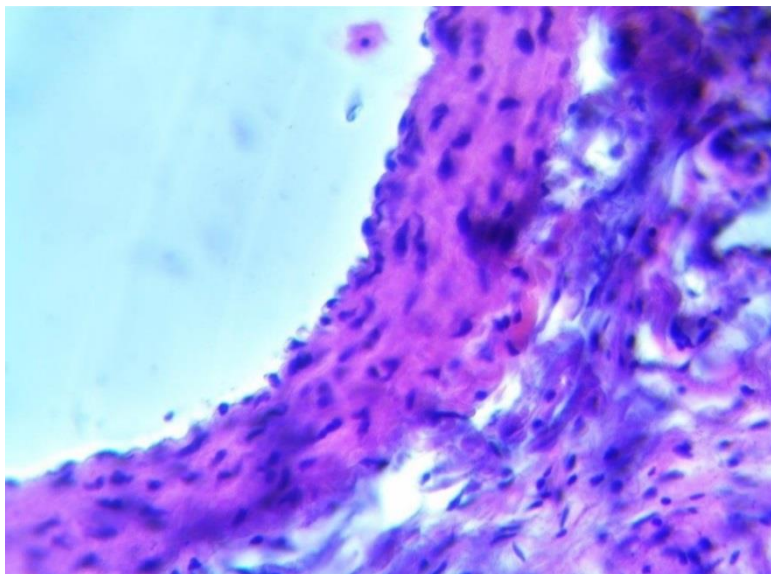


Рис. 5.4. Фото світлової мікроскопії стінки аорти щура з ГСТ на 5-й день після травми СОПР. «Напливи» ендотеліоцитів. Заб.: гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

Одночасно визначаються невеликі ділянки, на яких має місце наповзання ендотеліоцитів і формування невеликих «горбків». Самі ендотеліоцити частиною мають збільшені овальні темні ядра помірною забарвленості. Цитоплазма клітин слабо базофільна (рис. 5.4). Показало, що еритроцити в просвіті жовто-коричневого кольору, в медіа – фонове жовтувато-сіре фарбування. В ендотеліоцитах визначаються дрібні сірувато-жовтуваті гранули, розташовані по периферії клітин. В цілому, можна говорити про зниження активності NO-синтази до помірної.

При дослідженні вмісту ліпідів встановлено, що в ендотелії через 5 діб після нанесення травми на тлі розвитку ГСТ, ендотеліоцити мають неоднаковий вміст ліпідів. Частина клітин має чорно-забарвлені контури з дрібних гранул, частина сіро-чорні. У середній оболонці еластичні мембрани сірі або сіро-чорні, тобто вміст ліпідів підвищено, в порівнянні з нормою.

Через 29 діб після травмування гістологічні дослідження показали, що ендотеліальне вистилання зі значними лисинами, самі ендотеліоцити

частиною сплюснені з овальними плоскими ядрами, частина з дрібними округлими темними. У середній оболонці звертає увагу вкороченість (візуальне) і виражена хвилястість еластичних мембран, не часто зустрічаються м'язові волокна з мутнуватою цитоплазмою (рис. 5.5).

Гістохімічне визначення активності NO-синтази показало, що в ендотелії має місце сірувато-червонувате забарвлення контуру клітин, в медіальній оболонці бліде, прозоре, бузкове забарвлення, тобто активність NO-синтази – слабка.

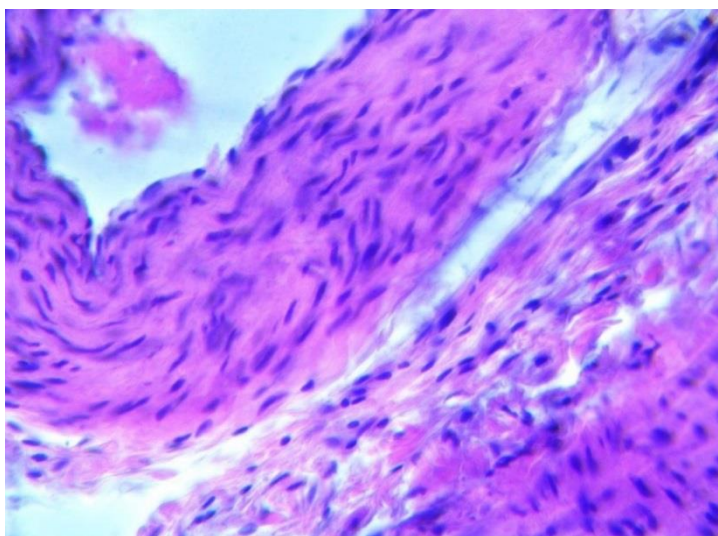


Рис. 5.5. Фото світлової мікроскопії стінки аорти щура на 29 день. Ендотелій з «лисинами», ядра ендотеліоцитів дрібні, темні. Заб.: гематоксилін-еозин. Зб.: x 400

Гістохімічне виявлення ліпідів показало, що клітини ендотелію мають темне, сіро-синє забарвлення, тобто виявляються ліпопротеїди, оскільки пофарбована периферія клітин, то можна говорити про збільшення кількості ліпопротеїдів в мембранах.

У середній оболонці – еластичні мембрани мали сіро-чорне забарвлення, між ними зустрічаються чорні невеликі, округлі краплі, що свідчить про накопичення ліпідів в стінці аорти.

Таким чином, моделювання пошкодження слизової оболонки порожнини рота на тлі розвиненої реакції гіперчутливості сповільненої типу супроводжується значними структурно-функціональними змінами з боку

ендотелію судин. Це, перш за все, проявляється порушенням цілісності ендотеліального покриву і, відповідно, проникності судинної стінки. Крім того, з часом слабшає активність NO-синтази, а, отже, кількість і вазоділятіруюча дія утворюваного NO буде знижено. Ці зміни корелюють зі зміною вмісту ET-1 в крові тварин на 29 день досліду і збільшенням кількості слищених ендотеліальних клітин.

Зміни проникності судинної стінки обумовлює накопичення ліпідів в середній оболонці судини, що, можливо, створює умови для подальшого розвитку аутоімунного ушкодження стінки. Оскільки в патологічний процес залучена така велика судина, як аорта, то можна говорити про системну зміну в судинах при розвитку гіперреактивності імунітету по типу ГСТ.

Наступним органом, який був нами вивчений, була стінка тонкої кишки. По-перше, це покривні тканини, тобто близькі за функціями до тих тканин, які схильні до БЕЕ, а по-друге, в стінці тонкого кишечника міститься до 70 % всіх лімфоїдних фолікул, тому можна очікувати їх зміну при формуванні аутоімунних реакцій.

Гістологічне дослідження стінки тонкої кишки здорових щурів показало наступне. Пошарова організація стінки кишки без видимих змін. Зовнішня оболонка представлена фіброзною сполучною тканиною. Волокна тонкі, організовані в пучки, мають місце скупчення ліпоцитів середніх розмірів з дрібними темними ядрами, відтиснутими на периферії. М'язовий шар середньої оболонки представлений пучками гладких міоцитів з невеликими овальними ядрами. Міоцити щільно упаковані в пучки. Міжм'язові перегородки тонкі, щільні, волокна, що їх формують, ніжні. Судини цієї оболонки помірного кровонаповнення, звичайного вигляду.

У підслизовій виявляються досить великі лімфоїдні фолікули. Розподілені вони досить рівномірно. Гермінативний центр великий, лімфоїдні елементи щільно упаковані. У деяких фолікулах в центрах зустрічаються невеликі ділянки розрядження. Периферична зона фолікул широка, лімфоїдні

елементи розподілені з помірною щільністю. У деяких фолікул в цій зоні визначаються невеликі еозинофільні включення.

Слизова формує ворсинки середньої висоти. Розподілені вони рівномірно і густо. В основній речовині ворсинки лімфоїдні, і гістіоцитарні елементи розподілені з помірною щільністю. Середні судини звичайного вигляду і кровонаповнення. Епітелій слизової одношаровий незроговілий. Базальна частина представлена щільно упакованими клітинами з невеликими щільними темними ядрами. Поверхнево безладно розташовані клітини з великими світлими ядрами. В епітеліальному шарі визначаються численні келихоподібні клітини, що містять багато слизу. Зверху епітелій прикритий середньої товщини шаром базофільною слизу.

Гістохімічне визначення активності NO-синтази в слизовій кишці показало, що еритроцити в судинах стінки мають жовто-коричневий колір, епітеліоцити демонструють сіро-жовте дифузне забарвлення, підслизова володіє таким же дифузійним забарвленням (слабка або дуже слабка активність ферменту).

Гістохімічне визначення вмісту ліпідів показало наступне. Контури клітин епітелію сіро-чорні, цитоплазма прозоро-сірувата. У середній оболонці цитоплазма міоцитів сіра або темно-сіра, фіброзні пучки сірі. Можна говорити про помірний вміст ліпідів.

Морфологічні дослідження стінки тонкої кишки щурів через 5 діб після тестування розвитку ГСТ показало, що зовнішня оболонка формується пучками фіброзних волокон, між якими визначаються поодинокі вакуолі, самі волокна кілька набрякли. Групи ліпоцитів звичайного розміру і без видимих змін. У середній оболонці пучки ліпоцитів утворені щільно упакованими клітинами, межпучковий прошарок місцями набряклий. У підслизовій лімфоїдні фолікули візуально зменшені, в порівнянні з нормою. Гермінативні центри невеликі, але складаються з щільно упакованих лімфоїдних елементів, розрядження немає, зустрічаються ретикулоцити. Периферична зона

неширока, клітинні елементи в ній в частині фолікул упаковані щільно, в частині – розріджене (рис. 5.6).

Ворсинки слизової помірної частоти, в власній речовині клітинні елементи щільно упаковані. Середина судина в частині спазмована. У базальній частині епітелію відзначається дворядне розташування дрібних темних ядер. Поверхнева частина з щільним розподілом клітин зі світлими ядрами. Келихоподібні клітини збільшені в розмірах, слизу в них багато.

Гістохімічне визначення ліпідів показало, що через 5 днів після виявлення ГСТ, контури клітин епітелію слизової чорного забарвлення, цитоплазма прозоро-сіра. У середній оболонці м'язові волокна сірого або темно-сірого забарвлення, фіброзні волокна сірі. Строма ворсинок сіро-чорна. У ній вміст ліпідів підвищено.

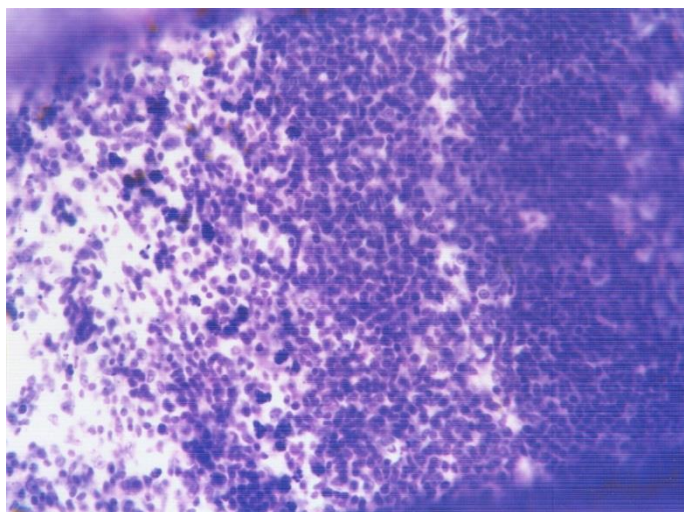


Рис. 5.6. Фото світлової мікроскопії периферійної зони лімфовузла підслизової кишки щура з ГЗТ. 5 доба дослідження розподілу лімфоїдних елементів, включення в гермінативному центрі.

Визначення активності NO-синтази в слизовій тонкій кишці щурів через 5 днів показало: епітеліоцити ворсинок виявляють сіро-синє забарвлення, бліде, дифузне. У середній оболонці забарвлення дифузне, блідо-сірувато-жовтувате, можна говорити про слабку активність NO-синтази, але прив'язати її до будь-якої конкретної структури складно.



Морфологічні дослідження стану стінки тонкого кишечника через 29 днів моделювання пошкодження СОПР у щурів виявило наступне. Зовнішня оболонка сформована пучками фіброзних волокон, самі волокна набряклі. Цитоплазма ліпоцитів піниста, самі ліпоцити візуально збільшено. Між пучками волокон визначаються невеликі, рідко розташовані вакуолі. Середня оболонка формується пучками і шарами м'язових волокон, цитоплазма їх каламутна. Міжпучкові прошарки розширені за рахунок однорідних еозинофільних мас. Розсіяні лімфоїдні елементи. У підслизовій лімфовузлі дрібні, гермінативний центр, в більшості з них, щільний, невеликий, деформований. Зустрічаються фолікули, у яких гермінативний центр з нещільним (розрідженим) розподілом лімфоїдних елементів. Визначаються в центрі також гістіоцитарні елементи. Периферична зона фолікулів неширока, складається з лімфоїдних і гістіоцитарних елементів. Визначаються еозинофільні дрібні включення.

Ворсинки високі, але щільність їх розподілу знижена. Основна речовина густо інфільтрована лімфоїдними елементами, серединні судини спазмовані. Епітеліоцити в базальній частині з невеликими темними ядрами, що розташовуються частоколом і не в один шар. В поверхневій частині нещільно упаковані світлі, збільшені ядра. Поверхневий шар слизу базофільний, неширокий. Келихоподібні клітини великі, багаті слизом.

Гістохімічне визначення вмісту ліпідів показало, що в епітелії контури клітин сірого кольору, цитоплазма дуже блідо-сіра (набухання). У середній оболонці м'язові клітини сірі, Міжпучковий прошарок темно-сірого кольору. Зовнішня оболонка також темно-сірого кольору. Можна вважати, що вміст ліпідів знижено, в порівнянні з нормою.

Активність NO-синтази помірна в епітелії, про що свідчить дифузне блідо-коричневе забарвлення цитоплазми епітелію. В судинах середньої оболонки – слабке, тому що по контуру судин визначаються дрібні, нечасті, чорні гранули.

Дослідження включали в себе також вивчення особливостей структурно-функціональних змін в організмі щурів при корекції ГСТ і СОПР обраними нами препаратами. Обґрунтування вибору даних схем корекції зазначено в попередніх розділах даної роботи.

Морфологічні дослідження стану слизової щоки після її травмування на тлі ГСТ при введенні преднізолону, здійснювалися одноразово через 42 доби після нанесення травми. Макроскопічно (візуальне дослідження) область травми практично не відрізнити від навколишньої слизової. Про наявність цієї області свідчить тонка біляста смужка рубця по межі області.

Мікроскопічно в підслизовій відзначається деяка набрякла розрихленість в розташуванні м'язових пучків і огрубіння межпучкових прошарків сполучної тканини. Базальна мембрана епітелію тонка, щільна, однорідна. Незроговілий епітелій формує сосочки різної глибини проникнення, розподілені вони нерівномірно. Базальний шар епітелію представлений клітинами зі збільшеними світлими ядрами, в яких читається малюнок хроматину. Розподіл базаліоцитів нерівномірний, місцями вони лежать в один шар, на верхівці сосочків і місцями в ніжньососочковому просторі вони формують напливи в 2-3 ряди. У поверхневому шарі невелика кількість великих світлих ядер без переходу в овальні та без їх ущільнення, численна еозинофільна зернистість і велика кількість гомогенної проміжної речовини. Зверху товстий еозинофільний шар глікопротеїдів.

Оцінка активності NO-S в тканинах щоки щурів з ГСТ, які перенесли травму слизової і отримували преднізолон, виявила наступне. Еритроцити в судинах підслизових тканин з коричневим забарвленням. У слизовій клітини базального шару епітелію проявляли сіро-коричнєве забарвлення дрібних гранул по контуру клітин. Проміжна речовина поверхневого шару мала дифузійне сіро-фіолетове забарвлення. В цілому, можна говорити про помірну або дещо великі інтенсивності NO-S в тканинах щоки піддослідних щурів.

Оцінка вмісту ліпідів в тканині щоки щурів, яким на тлі травми вводили преднізолон, показала, що інтерстиціальні прошарки підслизової тканини

мали, в основному, темно-сіре забарвлення, хоча у частини щурів вона була чорною. У міоцитах фіксувалося сіро-чорне, тобто вміст ліпідів трохи вище, ніж в нормі. Клітини поверхневого шару і проміжки цього шару – темно-сірі або, у частині щурів, сірі. Поверхнева слизова пластинка – сіра. Вміст ліпідів можна вважати підвищеним, у порівнянні з нормою.

Гістологічне дослідження стінки аорти щурів з ГСТ, отримуваних преднізолоном, виявило наступні особливості. Ендотеліальне вистилання судини нерівномірне, тобто ділянки, прикриті ендотелієм, чергуються з ділянками без нього. Ендотеліоцити сплюснені, ядра в них дрібні, темні, округлі, малюнок хроматину не читається, частина клітин з округлими ядрами, окремі – злушені. У середній оболонці еластичні мембрани короткі (візуально), огрубілі, м'язові клітини з мутнуватою цитоплазмою, ядра їх темні, овальні. Зовнішня оболонка характеризується набряклим розволокненням фіброзних волокон, спазмуванням судин, судинної стінки (рис. 5.7).

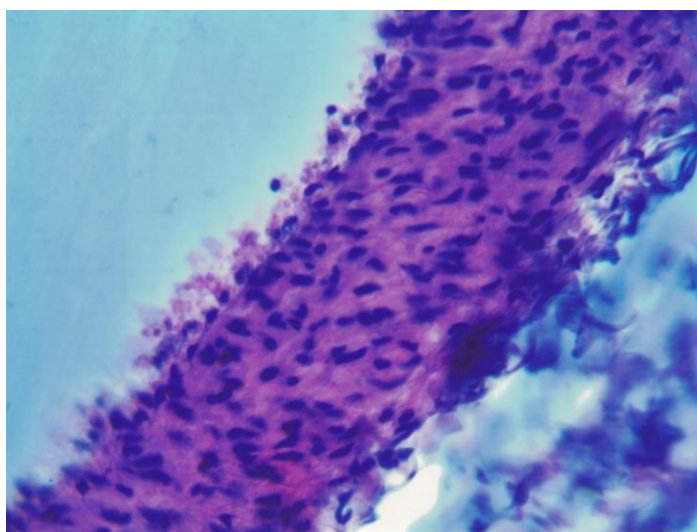


Рис. 5.7. Фото світлової мікроскопії стінки аорти щура на 42 добу після тестування ГСТ і введення преднізолону. Ендотеліоцити з плоскими і округлими ядрами, частина слущена. Заб : гематоксилин-еозин. Зб.: х 300.

Гістохімічне визначення NO-синтази показало, що еритроцити в просвіті жовто-коричневого кольору, ендотеліоцити з одиничними дрібними сіро-чорними або сіро-пісочним гранулами. Середня оболонка демонструє сіро-фіолетове або блідо-пісочне дифузне прозоре забарвлення (слабка активність).

Гістохімічна реакція на ліпіди в стінці аорти у щурів з моделлю ГЗТ, які отримували преднізолон, виявило наступне. В ендотеліоцитах контури клітин сіро-чорні, в середній оболонці еластичної мембрани блідо-сірого забарвлення, в той же час м'язові волокна з темно-сірою цитоплазмою, зустрічаються дрібні чорні краплі між пучками м'язових волокон. У зовнішній оболонці волокна сірі. В цілому можна говорити про пригнічення обміну ліпідів в клітинах шарів судинної стінки, що має вплинути на її проникність.

Морфологічні дослідження стану стінки тонкого кишечника щурів з ГСТ, які отримували преднізолон, показало, що зовнішня оболонка містить групи ліпоцитів. Клітини великі з пінистої цитоплазмою, ядра дрібні, темні. Фіброзні волокна набрякли, тому потовщені. У середній оболонці м'язові пучки потовщені, це обумовлено набуханням їх, цитоплазма каламутна, ядра світлі. У підслизовій фолікули середніх розмірів, гермінтативний центр в них невеликий, розподіл лімфоїдних елементів помірної щільності. Периферична зона широка, розподіл клітин розріджений, частина лімфоїд розсіяна навколо, навіть в м'язову оболонку. Ворсинки невисокі, основна речовина з помірною кількістю лімфоїдних елементів. Серединні судини помірного кровонаповнення. Епітеліоцити в базальному шарі розташовані однорядно, ядра округлі. Над ними трохи клітин зі світлими ядрами. Слизова пластинка тонка, базофільна.

Гістохімічне визначення ліпідів виявило, що контури епітеліоцитів сіро-чорні. Проміжна речовина підслизової сірого кольору. Цитоплазма м'язових клітин чорна. В цілому, вміст ліпідів трохи вище, ніж в нормі.

Визначення активності NO-синтази показало наступне. Епітеліоцити, що вистилають кишку, демонструють дифузне сірувато-коричневе забарвлення (ближче до помірної активності). Клітини в середній оболонці мали таке ж забарвлення тіла. Фібробласти зовнішньої оболонки демонстрували бліде темно-жовте забарвлення.

Оскільки важливим етіологічним фактором розвитку БЕЕ вважають вірус герпесу, ми досліджували вплив циклоферону на розвиток структурно-функціональних порушень у тварин з моделлю ГСТ. Результати досліджень показали наступне.

Морфологічні дослідження стану слизової щоки у щурів з ГСТ після нанесення травми на слизову і при введенні циклоферону проведені через 23 доби після нанесення травми. Виявлено такі особливості. При візуальному (макроскопічному) дослідженні зона травмування практично не відрізняється від навколишньої тканини. Тонка біляста (рубець) смужка дозволяє виділити зону травмування, інших відмінностей (колір, товщина, щільність) не виявлено.

При мікроскопічному дослідженні тканин, що підлягають, визначається набухання і відповідне потовщення міжпучкових фіброзних перегородок. Лімфоїдні елементи в тканинах визначаються в значних кількостях, особливо в області сосочків епітелію. Епітелій слизової середньої товщини, сосочки неглибокі, досить рівномірно розподілені по препарату. Базальний шар досить неупорядкований, мають місце напливи 2-3 ряду клітин. Ядра клітин соковиті, невеликі, темні. У поверхневому шарі численні великі, світлі ядра з помітним малюнком хроматину. Проміжну речовину слабо представлено, будь-якої зернистості не виявлено. Зверху епітелій прикритий середньої товщини шаром глікопротеїдів, еозинофільним досить щільним.

Оцінюючи гістохімічним методом активність NO-S в тканинах щоки у тварин, які в процесі загоєння травми отримували циклоферон, ми виявили наступні зміни. В судинах еритроцити мали коричнево-жовтувате забарвлення. У прошарках підслизової тканини визначалося дифузне сіро-червоне забарвлення (фіброцити). В епітелії поверхневий шар виявляв дифузне сірувато-червонувате забарвлення. Таке забарвлення відрізнялося по контуру деяких епітеліоцитів базального шару. Це дозволяє говорити про слабку активність NO-S в слизовій щоки у тварин цієї групи.

Визначення вмісту ліпідів в тканинах щоки щурів з ГПІ при її травмуванні і наступному введенні циклоферону, показало, що інтерстиціальні прошарки мають виражений чорний колір, тобто вміст ліпідів високий. Міоцити – темно-сірі, вміст ліпідів близький до норми. У базаліоцитах епітелію вміст ліпідів неоднаковий, периферія клітини забарвлена від темно-сірого до чорного, центр світло-сірий. Проміжна речовина поверхневого шару помірно-сіра. Поверхнева пластинка слизу

проявляла сіро-синьє забарвлення, тобто вміст ліпідів досить високий, але склад ліпопротеїдів відрізняється від решти епітелію.

Оцінюючи зміни в стінці судин при корекції циклофероном, виявлено, що ендотеліальне вистилання аорти суцільне, але щільність розташування ендотеліоцитів різна. Ділянки, з щільним розташуванням ендотеліоцитів чергуються з ділянками, де вони зріджені. Самі ендотеліоцити овальної форми, сплюснені, ядра їх овальні, помірного забарвлення.

Середня оболонка – еластичні мембрани помірною волнистості, візуально середньої довжини, фібробласти з соковитими овальними ядрами, міоцити звичайного вигляду. У зовнішній оболонці судини помірного кровонаповнення, фіброзні волокна розташовуються досить щільно.

Активність NO-синтази в еритроцитах дає жовтувато-коричнє забарвлення. В ендотеліоцитах по контуру клітини дрібні окремі сіро-чорні або сіро-коричнєві гранули. У середній і зовнішній оболонках – прозоре сіро-жовтувате фонове забарвлення (помірна активність).

Гістохімічне виявлення ліпідів показало темно-сірі контури ендотеліоцитів, в середній оболонці еластичні мембрани темно-сірі, в міоцитах цитоплазма сірого кольору. Волокна зовнішньої оболонки також темно-сірі.

Гістологічне дослідження стінки кишки у щурів, які отримували циклоферон на тлі ГСТ, показало, що в зовнішній оболонці видимих відмінностей від норми не виявлено – пучки фіброзних волокон переплетені, групи середніх розмірів ліпоцитів розташовуються між ними. У середній оболонці м'язові клітини зібрані в пучки, межпучкові прошарки тонкі, щільні. Фіброзні волокна формують досить довгі тяжі. У підслизовій лімфоїдні фолікули невеликі. Гермінтативні центри середні або великі, клітини в них упаковані щільно. Сторонніх включень немає. Периферична зона неширока, розподіл лімфоцитів в ній щільний. Ворсинки слизової досить високі і густі. Основна речовина їх з помірною щільністю клітинних елементів. Базальний шар епітелію багаторядний, ядра епітеліоцитів дрібні, соковиті. Ближче до поверхні визначаються різко збільшені округлі ядра з соковитим волокнистим малюнком хроматину, деякі з них йдуть в просвіт кишки між ворсинками.

Гістохімічне визначення ліпідів показало, що контури епітеліоцитів, цитоплазма м'язових клітин і фібробласти зовнішньої оболонки мають помірно сіре забарвлення, тобто вміст ліпідів в них знижений.

Визначення активності NO-синтази виявило дифузну бліду фонову рожево-жовтувате забарвлення елементів стінки кишки – слабка активність цього ферменту.

При оцінці впливу преднізолону, як інгібітора аутоімунних процесів, в поєднанні з солкосерилом, як стимулятора процесів репарації на стан організму щурів з моделлю пошкодження СОПР на тлі ГСТ на 14 день виявлено, що слизова оболонка щоки відновилася, але забарвлення її більш рожеве, ніж навколишня тканина. Поверхня цієї зони волога, блискуча.

При гістологічному дослідженні визначається суттєве розширення епітелію в області травми. Це обумовлено різким збільшенням кількості елементів в поверхневому шарі епітелію. Ядра клітинних елементів цього шару округлі, соковито-забарвлені середніх розмірів і не змінюються, у міру просування до поверхні. Базальний шар представлений багаторядним розташуванням клітин з невеликими темними округлими ядрами.

Епітеліальний шар слизової формує глибокі сосочки, що опускаються в підслизисті тканини. Сосочки розподілені нерівномірно по довжині, їх розміри і глибина проникнення різні. Фіброзна мембрана між підслизовою і епітелієм тонка, однорідна, щільна.

Дослідження вмісту ліпідів в тканинах щоки щурів з ГСТ, які на тлі травми слизової отримували преднізолон і солкосерил, виявило наступне. У підслизовій тканині інтерстиціальні перегородки мали темно-сіре забарвлення, тобто вміст ліпідів в них досить високий. У той же час міоцити мали соковите чорне забарвленням, тобто в них вміст ліпідів був вище, ніж в нормі. Базаліоцити епітелію демонстрували темно-сіре забарвлення цитоплазми, переважно периферичної її частини. Особливої різниці в інтенсивності забарвлення не відзначалося. Клітини поверхневого шару мали сіре забарвлення, як і проміжна речовина поверхневого шару. Слиз, що розташовується поверх епітелію – сірий, місцями темно-сірий.

Гістохімічними методами виявлено, що в даній групі тварин еритроцити проявляли коричневе забарвлення – висока активність NO-S. Прошарку підслизових тканин мали бліде, дифузійне сіро-фіолетове забарвлення. В епітелії в базальному шарі по контуру окремих клітин – дифузне сіро-фіолетове забарвлення. У поверхневому шарі сірувато-червоні дрібні поодинокі гранули – слабка активність NO-S в епітелії.

Гістологічне дослідження стінки аорти щурів, які на тлі ГСТ сповільненої типу і травми слизової отримували преднізолон і солкосерил, виявило наступне. Ендотеліальне вистилання присутнє, але з різною щільністю розподілу ендотеліоцитів по протяжності. Ділянки звичайного розташування чергуються з ділянками розрідженого розподілу, а у деяких тварин є невеликі ділянки епітелію. У ділянках розрідженого розташування ендотеліоцитів ядра їх дрібні, округлі, темні. В інших ділянках ядра звичайної овальної форми. У середній оболонці, поряд з довгими слабохвилястими еластичними мембранами, присутні укорочені зім'яті мембрани. Останні можуть розташовуватися дисонансом по відношенню до основної маси мембран. Між мембранами зустрічаються округлі еозинофільні невеликі вclusions. Зовнішня оболонка має таке ж просочування.

При проведенні реакцій на виявлення активності NO-синтази встановлено, що еритроцити жовті або жовто-коричневі. В ендотелії периферія клітин сіро-жовта або блідо-сіро-коричнева. Середня оболонка з дифузійний сірим прозорим забарвленням.

Реакція на ліпіди показала, що ендотеліоцити мають темно-сіре забарвлення контурів клітини, а в середній оболонці еластичні мембрани сіро-чорного кольору, тобто має місце досить високий вміст ліпідів.

Нарешті, дослідження стану тонкої кишки виявило ряд позитивних зрушень під впливом досліджуваних препаратів.

Гістологічне дослідження стану стінки тонкої кишки щурів цієї групи показало, що зовнішня оболонка кишки візуально не відрізняється від картини, що спостерігається у інтактних тварин. У середній оболонці м'язові клітини звичайного вигляду зібрані в пластини і пучки, фіброзні волокна формують пучки, розташовані між м'язовими пластинами. У підслизовій



визначаються два види фолікулів. Частина з них – дрібні з невеликим гермінтативним центром, з розрідженим розподілом клітинних елементів, периферична зона у них тонка, також з розрідженим розподілом клітинних елементів. Частина фолікулів різко збільшена в розмірах. Гермінтативний центр в них великий, лімфоїдні елементи соковиті, розподілені щільно. Периферична зона широка, складена з щільно упакованих елементів, в ній є еозинофільні, поодинокі включення. Деякі з таких фолікулів обумовлюють формування опуклостей слизової.

У слизовій ворсинки високі, численні. Основна речовина з великим числом щільно упакованих клітинних елементів. Базальний шар епітелію з багаторядним розташуванням невеликих темних ядер. Поверхнево визначаються великі світлі ядра, їх відносно небагато, і вони формують скупчення.

Визначення активності NO-синтази виявило дифузне бліде червонувато-жовтувате забарвлення епітелію кишечника (слабка активність). У фібробластах зовнішньої оболонки теж дифузне бліде сірувато-фіолетове забарвлення.

Гістохімічне забарвлення на ліпіди показала, що контури епітеліоцитів чорні або темно-сірі. У середній оболонці поодинокі, дрібні чорні включення, цитоплазма міоцитів – темно-сіра. У зовнішній оболонці скупчення клітин чорного кольору (ліпоцити). Вміст ліпідів високий.

Підсумовуючи результати експериментальних досліджень, слід зазначити, що травма епітелію шоки на тлі моделювання ГСТ (модель БЕЕ) супроводжується змінами в різних органах і системах. У слизових має місце порушення диференціювання клітин і інтенсивності їх розмноження. У кишечника має місце зменшення розмірів лімфоїдних фолікулів і щільності розподілу клітинних елементів в них, що може створювати умови для зміни характеру імунних реакцій. Особливо слід відзначити, що в судинній стінці відбуваються істотні зміни у вигляді порушення цілісності ендотеліальної вистилки і функціональної активності ендотеліоцитів. Очевидно, це змінює проникність стінки, завдяки чому змінюється кількісна характеристика обміну ліпідів в них, що впливає на її проникність. В результаті створюються умови

для порушення кисень-субстратного забезпечення тканин, і відповідно, зростає ризик виникнення різних патологічних процесів, в тому числі і аутоімунних.

Застосування преднізолону, як регулятора активності імунних процесів в умовах моделювання БЕЕ, не впливає на репаративну і диференційну активність епітеліоцитів, але активує репарацію клітинних елементів фолікулів кишечника, проте слабо впливає на їх диференціацію.

Що стосується стінки судин, то помітної реакції з боку ендотелію ми не спостерігали. Отже, змін проникності і, відповідно, змін кисень-субстратного забезпечення тканин очікувати не доводиться, тобто умов для купірування негарздів в тканинах не формується.

Інтерферон в умовах моделі ГСТ робить позитивний вплив на структурно-функціональні характеристики ендотеліоцитів і епітеліоцитів, тобто умови для купірування негарздів, в тому числі аутоімунних реакцій, цей препарат не створює, оскільки він, підвищуючи диференціовальний потенціал клітинних елементів фолікул, не діє на інтенсивність їх репарації. Отже, вважати, що він повністю коригує патогенетичні механізми БЕЕ не доводиться.

Нарешті, використання комплексу з преднізолону і солкосерилу (стимулятор репарації) показало, що репарація епітеліоцитів в щоді різко посилюється, як і в частині лімфоїдних фолікулів в стінці кишечника. При цьому, в останніх, на відміну від епітелію, поліпшується диференціювання. Що стосується структурно-функціональної характеристики ендотелію, то має місце нормалізація її, хоча структура інших верств судинної стінки до кінця не відновлюється. Однак позитивні зміни з боку частини лімфоїдних фолікулів і ендотелію судин дозволяють вважати, що такий комплекс використаних фармакологічних препаратів надає найбільш виражене патогенетично обумовлену позитивну дію на перебіг БЕЕ.

В цілому, можна вважати, що дизрегуляційні зміни ендотелію судин є одним з патогенетичних факторів розвитку БЕЕ і підтверджують припущення, що даний вид патології є не локальним, а системним захворюванням. Як показали проведені експериментальні дослідження, що включають широкий

спектр біохімічних і морфологічних показників, корекція цих змін більш результативна при комплексному підході до лікування даного виду патології.

Висновки до розділу 5:

– Введення лабораторним тваринам (білі нелінійні миші і безпородні білі щури) ДБФ в ПАФ викликає розвиток ГЗТ з ознаками імунологічного запалення (набряку) в місці введення алергену, збільшення показника реакції специфічної агломерації лейкоцитів (РСАЛ) до 1,93-2,07 балів, проти 1,15-1,32 в контрольній групі ( $p < 0,05$ ), підвищення кількості моноцитів більш ніж в 3 рази на тлі збільшення загальної кількості лейкоцитів ( $p < 0,05$ ). Дана модель є адекватною для вивчення механізмів розвитку патофізіологічних процесів, пов'язаних з імунологічними запаленням.

– Моделювання травматичного стоматиту (місцевий запальний процес) на тлі розвиненої алергічної реакції типу ГСТ і введення різних лікарських препаратів показало, що відновлення епітеліального пласту сполучної тканини, що наближається до повного відновлення дефектів слизової оболонки щоки, спостерігалось тільки в групі тварин, які отримували преднізолон з солкосерилом. Це підтвердилося і вивченням показників місцевого імунітету: в даній групі відзначено зниження лейкоцитів і епітеліоцитів на 33,6 і 54,7 % в порівнянні з групою, якій моделювали тільки ГСТ ( $p < 0,001$ ), і на 25,6 і 49,3 % в порівнянні з групами, яким вводили препарати тільки преднізолону або циклоферону на тлі моделювання ГСТ ( $p < 0,001$ ).

– Порівняння різних схем лікування для оцінки ефективності застосування фармакологічних препаратів (преднізолону, циклоферону, і преднізолону в комплексі з солкосерилом) на тлі моделювання ГСТ токсико-хімічного генезу показало, що в кінці експерименту показник РСАЛ достовірно не відрізнявся від показника контролю тільки в 4-й групі, що одержувала циклоферон і 5-й (преднізолон+солкосерил) групі тварин. Достовірне підвищення кількості лейкоцитів ( $p < 0,05$ ) виявлено на 33-й день експерименту у всіх групах тварин, яким моделювали ГСТ. До кінця експерименту тільки в групах, які отримували в схемі лікування преднізолон і

преднізолон+солкосерил не виявлено достовірних відмінностей від контрольних значень ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ). Вивчення основних показників лейкоцитарної формули до кінця експерименту показало, що підвищена кількість нейтрофілів і моноцитів в крові по відношенню до контролю зберігалася лише у вигляді тенденції ( $p > 0,5$ ,  $t < 2,15$ ), проте простежувалася чітка тенденція до більш вираженої стабілізації нейтрофілів і лімфоцитів для груп, які отримували преднізолон і преднізолон+солкосерил, а моноцитів для груп, які отримували циклоферон і преднізолон+солкосерил. Також в групах, які отримували преднізолон і преднізолон+солкосерил виявлена позитивна динаміка стабілізації співвідношень ІСНМ і ІСНЛ, що відображає відновлення балансу між фагоцитуючими клітинами, що характеризують неспецифічну реактивність організму. У групах, які отримували циклоферон і преднізолон+солкосерил відзначено стабілізацію ІСЛМ, що відображає взаємодію ефекторних і афektorного ланок імунітету.

– Проведені дослідження показали, що маркерними показниками дисфункції ендотелію при розвитку ГСТ є підвищення рівня ендотеліну-1 в крові на 43,9 % ( $p < 0,01$ ), кількості десквамуємих з кровеносних судин ендотеліальних клітин – більш ніж в 2 рази ( $p < 0,001$ ), збільшення кількості ендотеліоцитів з вираженою стадією апоптозу – в 2,9 рази ( $p < 0,001$ ). Таким чином, під дією ендотеліну і ймовірно, цитокінів, що виробляються макрофагами, активується процес апоптозу ендотеліальних клітин. Одночасно в сироватці крові виявлено підвищення рівня церулоплазміну, що регулює протікання ендотелій-залежних процесів, в 1,6 рази ( $p < 0,01$  і  $t \geq 2,98$ ) в порівнянні з контролем.

– Визначення в сироватці крові ендотеліну-1 при застосуванні різних схем лікування виявило стабілізацію даного показника тільки в групах, які отримували преднізолон і преднізолон+солкосерил. Підрахунок загальної кількості десквамуємих з судинного ендотелію клітин показав, що найбільш позитивні результати відзначені в групі, що отримувала преднізолон+солкосерил, де на тлі стабілізації показника загальної кількості мігруючих в кров ендотеліальних клітин, вірогідно, по відношенню до 2-ї групи (ГСТ без лікування) знизилася кількість епітеліальних клітин з

вираженою стадією апоптозу – на 52,4 % і наблизилося до показників контролю.

– Оцінка структурно-функціональних змін СОПР, слизової оболонки тонкої кишки і ендотелію аорти при моделюванні травматичного стоматиту на тлі ГЗТ показала, що на 5-й день після травми в СОПР відзначаються істотні морфологічні зміни: слизова, на місці пошкодження відрізнялася від норми більш рожевою забарвленістю, в підслизовій визначалося набухання м'язових волокон і фіброзних пучків, лімфоїдні інфільтрати і підвищене кровонаповнення судин. На 29-й день розвитку ГСТ спостерігалось згасання запальної реакції при зниженій диференціації епітеліальних клітин. Відмічена стійка тенденція до зниження активності NO-синтази, що свідчить про розвиток дисбалансу вазодилататорів і вазоконстрикторів в ендотеліальній системі. Вміст ліпідів в СОПР стабілізувався до кінця експерименту і не відрізнявся від інтактних тварин.

– При гістологічному дослідженні стінки аорти через 5 днів після нанесення травми на піку розвитку ГСТ виявлено порушення структури ендотелію, і зміна морфологічної структури ендотеліальних клітин, зниження активності NO-синтази і підвищення кількості ліпідів. Через 29 днів всі виявлені зміни в стінці аорти були ще більш вираженими, що дозволяє говорити про системний характер даного виду патологічного процесу, викликаного розвитком ГСТ.

– ГСТ може бути тригером розвитку багатьох патологічних станів, включаючи і зміни в шлунково-кишковому тракті. Через 5 днів після піку розвитку ГСТ в слизовій оболонці тонкого кишечника відзначено різке розрідження розподілу лімфоїдних елементів, включення в гермінтативному центрі, спазмування серединної судини, зниження активності NO-синтази і підвищення кількості ліпідів. Через 29 днів відзначено зниження щільності і розподілу ворсинок. Основна речовина густо інфільтрована лімфоїдними елементами, серединні судини залишаються спазмованими. Активність NO-синтази продовжувала залишатися зниженою, при цьому кількість ліпідів в ці строки була нижча показників контролю.

– Морфологічні дослідження стану слизової щоки після її травмування на тлі ГСТ при введенні преднізолону візуально не відрізнялася від показників контролю, однак мікроскопічно в підслизовій відзначається деяка набрякла розрихленість в розташуванні м'язових пучків і огрубіння міжпучкових прошарків сполучної тканини. При цьому відзначена дещо підвищена активність NO-синтази і ліпідів в порівнянні з контролем. В аорті виявлені зміни ендотелію, ендотеліоцити з плоскими і округлими ядрами, частина злущена, знижена активність NO-синтази і кількості ліпідів, що свідчить про пригнічення обміну ліпідів в клітинах шарів судинної стінки, може впливати на її проникність. Морфологічні дослідження стану стінки тонкого кишечника щурів з ГСТ показало, що зовнішня оболонка містить великі клітини з пінистою цитоплазмою, ядра дрібні, темні. Фіброзні волокна набрякли і потовщені. Вміст ліпідів трохи вище, ніж в нормі, активність NO-синтази ближче до помірної (в контролі – слабка).

– Морфологічні дослідження стану слизової щоки у щурів з ГСТ після нанесення травми на слизову і при введенні циклоферону показали зміни, що зберігаються в СОПР, які характеризуються в тканинах, що підлягають, набряком і потовщенням міжпучкових фіброзних перегородок. Лімфоїдні елементи в тканинах визначаються в значних кількостях, особливо в області сосочків епітелію. Спостерігалася знижена активність NO-синтази і досить високий вміст ліпідів в порівнянні з контролем. В ендотелії аорти зберігаються зміни, які характеризуються різною щільністю розташування ендотеліоцитів. Активність NO-синтази помірна (у контрольних тварин – висока), і досить високий вміст ліпідів. У зовнішній оболонці тонкого кишечника видимих відмінностей від норми не виявлено, в підслизовій лімфоїдні фолікули дрібні, гермінтативні центри середні або великі, клітини в них упаковані щільно. Виявлено деяке зниження активності NO-синтази і вмісту ліпідів по відношенню до контрольних тварин.

– При оцінці впливу преднізолону, як інгібітору аутоімунних процесів, в поєднанні з солкосерилом, як стимулятору процесів репарації на стан організму щурів з моделлю пошкодження СОПР на тлі ГСТ вже на 14 день виявлено, що слизова оболонка щоки практично повністю відновилася.

При гістологічному дослідженні визначається суттєве розширення епітелію в області травми, що обумовлено різким збільшенням кількості елементів в поверхневому шарі епітелію. Виявлено досить високий вміст ліпідів і активності NO-синтази, що практично не відрізняється від показників контролю. У стінках аорти ендотеліальне вистилання присутнє, але з різною щільністю розподілу ендотеліоцитів по протяжності. Відновлюється активність NO-синтази, проте вміст ліпідів залишається підвищеним по відношенню до контрольних тварин. Гістологічне дослідження стану стінки тонкої кишки показало, що зовнішня оболонка кишки візуально не відрізняється від картини, що спостерігається у інтактних тварин. Активність NO-синтази слабка (на рівні контролю) і високий, в порівнянні з інтактними тваринами, вміст ліпідів. Позитивні зміни з боку частини лімфоїдних фолікулів і ендотелію судин дозволяють вважати, що такий комплекс використаних фармакологічних препаратів надає найбільш виражене патогенетично обумовлене позитивною дією на протягом БЕЕ.

Матеріали розділу опубліковані в роботах списку праць, опублікованих за темою дисертації приведені в авторефераті (11, 12, 14, 16, 20).

## РОЗДІЛ 6

**КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ  
ЛІКУВАННЯ БАГАТОФОРМНОЇ ЕКСУДАТИВНОЇ ЕРИТЕМИ З  
ГІПО-, ГІПЕРРЕАКТИВНИМ ІМУННИМ ПРОФІЛЕМ**

**6.1. Вплив комплексної профілактики і лікування багатоформної ексудативної еритеми на стоматологічний статус пацієнтів**

У поглиблених дослідженнях брало участь 76 пацієнтів з БЕЕ. У табл. 6.1, 6.2 і 6.3 наведені результати клінічної оцінки стоматологічного статусу і ефективності різних ЛПК. Групи пацієнтів були сформовані ідентично за станом твердих тканин, тканин пародонта і рівня гігієни порожнини рота. У всіх групах пацієнтів, крім групи порівняння, використовувалися еліксири «Квертулін» (адаптоген, ангеопротектор, регулятор мікробіоценозу) і «Лізомукоїд» (загоєння, підвищення неспецифічної резистентності).

Таблиця 6.1

**Стан твердих тканин зубів у пацієнтів з БЕЕ, М±m**

Група	КПВ <sub>з</sub>	КПВ <sub>п</sub>	Карієс	Пломба	Видал.	Ускл.
Базова терапія (I), n=15 (група порівняння)	15,27±1,5	15,67±1,4	3,20±0,5	7,07±1,0	5,40±0,7	0,33±0,05
Базова терапія + Циклоферон (II), n=17	15,12±1,6 p>0,1	15,18±1,5 p>0,1	3,12±0,5 p>0,1	7,23±1,0 p>0,1	4,82±0,5 p>0,1	0,29±0,05 p>0,1
Базова терапія + Циклоферон + Солкосерил (III), n=20	15,0±1,5 p>0,1	15,75±1,7 p>0,1	3,05±0,4 p>0,1	7,50±1,0 p>0,1	5,20±0,6 p>0,1	0,35±0,05 p>0,1
Базовая терапія + Преднізолон + Солкосерил (IV), n=24	15,33±1,7 p>0,1	15,83±1,6 p>0,1	3,37±0,4 p>0,1	7,25±1,1 p>0,1	5,21±0,7 p>0,1	0,33±0,05 p>0,1

П р и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння



В середньому по групах поширеність карієсу зубів склала 100 %. У структурі індексу КПВ<sub>п</sub> складова К (карієс) становила від 19,4 % до 21,3 %, складова П (пломба) становила від 45,1% до 47,6 %, а складова В (видалення) становила від 31,7% до 34,5%. Серед каріозних уражень, ускладнення карієсу становили від 9,3% до 11,5 %.

У таблицях 6.2 і 6.3 наведені показники пародонтальних індексів і рівня гігієни порожнини рота пацієнтів з БЕЕ.

Таблиця 6.2

**Зміна пародонтальних індексів в процесі проведення профілактичних заходів при БЕЕ, М±m**

Група	Вихідн.		Через 1 міс.	
	РМА %	Кровот.	РМА %	Кровот.
Базова терапія (I), n=15 (група порівняння)	39,84±2,1	1,24±0,10	33,87±2,0	1,12±0,1
Базова терапія +Циклоферон (II), n=17	39,28±2,3 p>0,1	1,18±0,10 p>0,1	31,43±2,1 p>0,1	1,0±0,1 p>0,1
Базова терапія + Циклоферон + Солкосерил (III), n=20	39,0±2,2 p>0,1	1,16±0,10 p>0,1	27,30±2,2 p<0,05	0,87±0,1 p<0,05
Базова терапія + Преднизолон + Солкосерил (IV), n=24	39,49±2,3 p>0,1	1,21±0,10 p>0,1	27,64±2,1 p<0,05	0,89±0,1 p<0,05

Примітка: р – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Таблиця 6.3

**Зміна індексів гігієни порожнини рота в процесі проведення профілактичних заходів при БЕЕ, М±m**

Група	Вихідн.		Через 1 міс.	
	S-L	St.	S-L	St.
Базова терапія (I), n=15 (група порівняння)	1,87±0,15	1,90±0,15	1,67±0,15	1,71±0,15
Базова терапія +Циклоферон (II), n=17	1,75±0,15 p>0,1	1,82±0,15 p>0,1	1,49±0,13 p>0,1	1,55±0,15 p>0,1
Базова терапія +Циклоферон + Солкосерил (III), n=20	1,79±0,15 p>0,1	1,85±0,15 p>0,1	1,25±0,11 p<0,05	1,29±0,13 p<0,05
Базова терапія + Преднизолон + Солкосерил (IV), n=24	1,82±0,15 p>0,1	1,96±0,15 p>0,1	1,28±0,11 p<0,05	1,30±0,12 p<0,05

Примітка: р – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Отримані результати свідчать про те, що базова терапія мала помітний вплив на пародонтальні індекси і індекси гігієни порожнини рота. Так індекс РМА зменшився в цій групі щодо вихідного стану на 15 %, а індекс кровоточивості на 10 %. Використання на тлі базової терапії циклоферону (група II) призвело до відносної зміни індексу РМА на 20 %, а індексу кровоточивості на 15 %, але ці показники достовірно не відрізнялися від показника групи порівняння ( $p > 0,1$ ). Застосування в III групі на тлі базової терапії комплексу інтерферон-циклоферон-солкосерил призвело до значно більшого зменшення відносно групи порівняння індексу РМА (на 30 %) і індексу кровоточивості (на 25 %). У IV групі при використанні комплексу преднізолон-солкосерил після базової терапії зміни були практично ідентичні змінам в групі III. Показники індексу РМА і кровоточивості через місяць в групах III і IV вже достовірно відрізнялися від показників групи порівняння.

Зміни індексів S-Li Stallard відносно показників вихідного стану склали близько 10 %. У групі II ці зміни становили близько 14 %, а в групі III і IV – близько 30 %, а самі показники достовірно відрізнялися від показників групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Наведені дані свідчать про те, що у пацієнтів з БЕЕ спостерігалися значні порушення в показниках стоматологічного статусу, які частково вдалося поліпшити за допомогою лікувально-профілактичних заходів.

## **6.2. Оцінка епітелізації ерозій і виразок слизової оболонки порожнини рота при використанні патогенетично орієнтованого лікування хворих з багатформною ексудативною еритемою різного ступеня тяжкості**

Був проведений порівняльний аналіз за оцінкою швидкості епітелізації уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота при використанні розробленого нами алгоритму лікування в залежності від форми БЕЕ і

тяжкості перебігу захворювання. У таблиці 6.4 і на рисунку 6.1 представлені результати, що ілюструють зменшення площі ураження слизової оболонки порожнини рота в процесі лікування БЕЕ токсико-алергічної форми середньої тяжкості.

Таблиця 6.4

**Ураження слизової порожнини рота хворих з БЕЕ. Токсико-алергічна форма середнього ступеня тяжкості (мм<sup>2</sup>; M±m).**

Термін лікування	Групи хворих в залежності від проведеного лікування			
	<i>I група</i>	<i>II група</i>	<i>III група</i>	<i>IV група</i>
	Базова терапія  n=5	Базова т. +Циклоферон  n=7	Базова т. +Циклоферон + Солкосерил  n=7	Базова т. + Преднізолон + Солкосерил  n=7
до лікування	43,0±3,2	43,0±3,2	43,0±3,2	43,0±3,2
7 днів	21,3±2,4 p<0,001	19,2±2,3 p<0,001	18,7±2,1 p<0,001	14,4±1,6 p<0,001
10 днів	15±1,1 p<0,001	13,3±1,5 p<0,001	5,6±0,5 p<0,001	4,7±0,6 p<0,001
14 днів	4,4±0,6 p<0,001	2,2±0,3 p<0,001	-	-

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

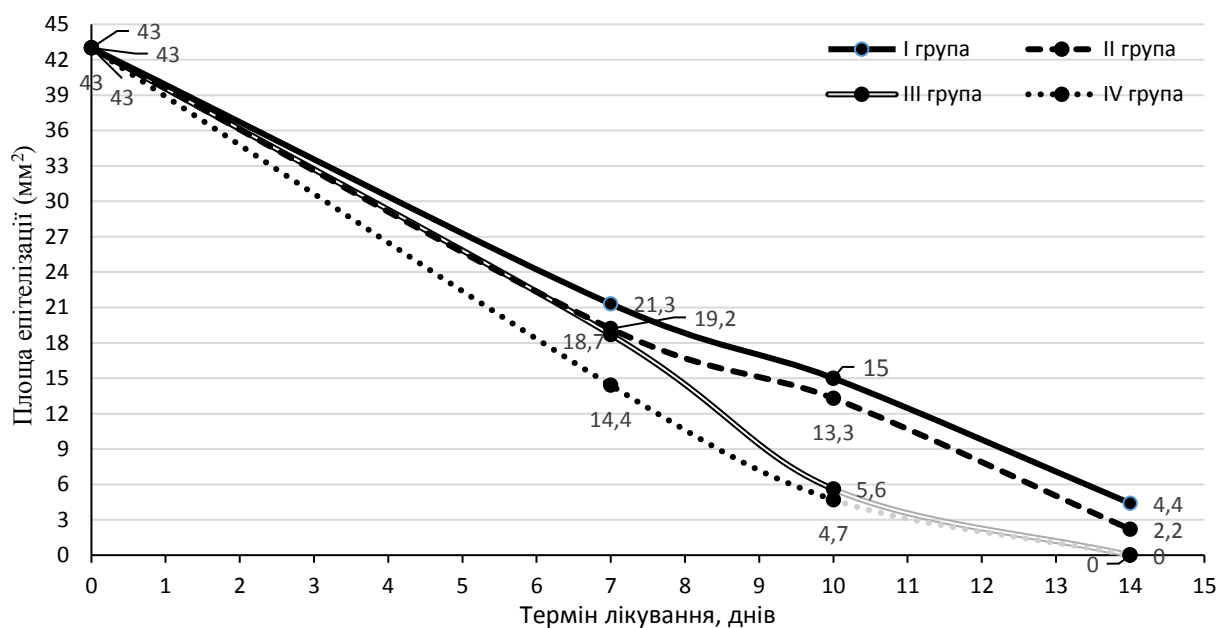


Рис. 6.1. Площа епітелізації ерозій і виразок при лікуванні хворих з БЕЕ (середнього ступеня тяжкості, токсико-алергічна форма)

З наведених даних видно, що в I групі (базова терапія) клінічного порівняння хворих багатоформною еритемою на 7-й день площа ерозивної поверхні СОПР виявилася в 2 рази менше ( $p < 0,01$ ), ніж до початку лікування, в II групі – в 2,2 рази менше ( $p < 0,01$ ), в III групі – в 2,3 рази менше ( $p < 0,01$ ), в IV групі – в 3 рази менше ( $p < 0,01$ ).

На 10-й день площа ерозивно поверхні СОПР в I групі (базова терапія) виявилася менше в 2,9 рази ( $p < 0,01$ ), ніж до початку лікування, в II групі – в 3,2 рази менше ( $p < 0,01$ ), в III групі – в 7,7 рази менше ( $p < 0,01$ ), в IV групі – в 9,1 рази менше ( $p < 0,01$ ).

При огляді через 14 днів чотирьох груп хворих з різними схемами лікування, площа ерозивної поверхні СОПР в I групі (базова терапія) виявилася менше в 9,8 рази ( $p < 0,01$ ), в II групі – в 19,5 рази менше ( $p < 0,01$ ), ніж до початку лікування. Повна епітелізація ерозій наступила в III і IV групах.

Таким чином, ефективність лікування, визначаючи відсоток епітелізації ерозій СОПР у хворих з БЕЕ, через 7, 10, 14 днів лікування склала:

- а) в I групі – 50,46 %, 65,12 % і 89,77 %, відповідно;
- б) в II групі – 55,35 %, 69,07 % і 94,88 %, відповідно;
- в) в III групі – 56,51 %, 86,98 % і 100 % – відповідно;
- г) в IV групі – 66,51 %, 89,07 % і 100 % відповідно.

В таблиці 6.5 представлені результати лікування хворих токсико-алергічної форми МЭЭ з легким ступенем тяжкості.

**Ураження слизової порожнини рота хворих з БЕЕ. Токсико-алергічна форма легкого ступеня тяжкості (мм<sup>2</sup>; М±m).**

Термін лікування	Групи хворих в залежності від проведеного лікування		
	<i>I група</i>	<i>II група</i>	<i>III група</i>
	Базова терапія n=5	Базова т. + Циклоферон n=6	Базова т. + Циклоферон + Солкосерил n=7
до лікування	32±2,7	32±2,7	32±2,7
7 днів	19,5±2,3 p<0,05	17,3±1,25 p<0,001	15,4±1,8 p<0,001
10 днів	4,2±0,6 p<0,001	2,5±0,3 p<0,001	1,4±0,12 p<0,001
14 днів	-	-	-

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Більш інформативно динаміка спостерігаемого процесу репарації тканин слизових оболонок наведена на рисунку 6.2.

В I групі (базова терапія) клінічного порівняння хворих з багатоформною еритемою (токсико-алергічної форми, легкого ступеня тяжкості) на 7-й день площа ерозивної поверхні СОПР виявилася в 1,6 рази менше, ніж до початку лікування, в II групі – в 1,8 рази менше, в III групі – в 2 рази менше.

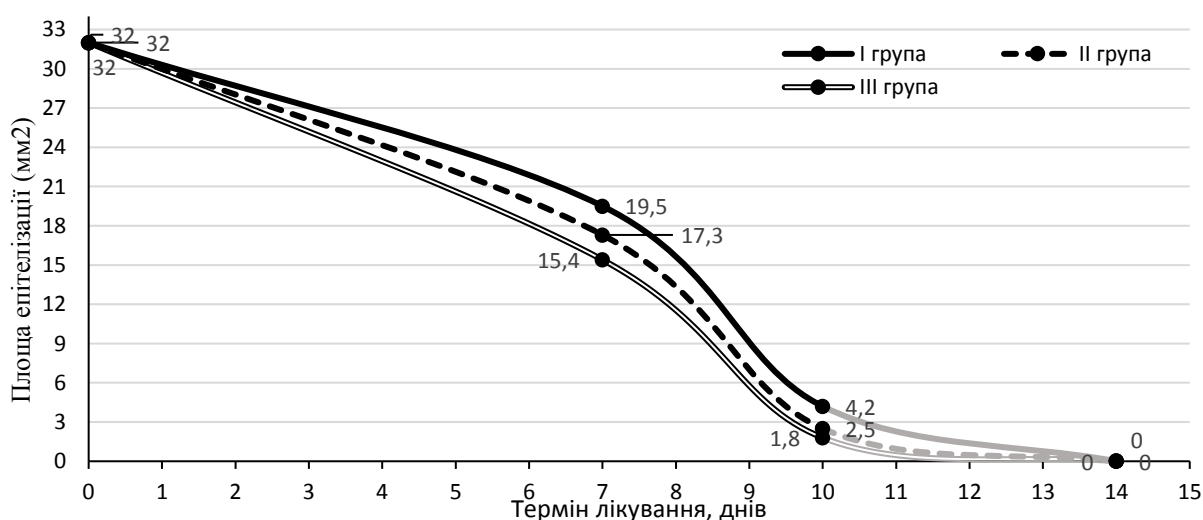


Рис. 6.2. Площа епітелізації ерозій і виразок при лікуванні хворих з БЕЕ (легкого ступеня тяжкості, токсико-алергічна форма)

На 10-й день площа ерозивної поверхні СОПР в I групі (базова терапія) виявилася менше в 7,6 рази, порівняно з початком лікування, в II групі – у 12 разів, в III групі – в 22,9 рази.

При огляді пацієнтів через 14 днів трьох груп хворих з різними схемами лікування, повна епітелізація ерозій настала у всіх групах.

Таким чином, ефективність лікування, визначаючи відсоток епітелізації ерозій СОПР у хворих з БЕЕ через 7, 10, 14 днів лікування, складала:

- а) в I групі – 39,06 %, 86,88 % і 100 %, відповідно;
- б) в II групі – 45,94 %, 92,19 % і 100 %, відповідно;
- в) в III групі – 51,88 %, 95,63 % і 100 %, відповідно.

Така ж оцінка була проведена і при герпес-асоційованій формі БЕЕ різного ступеня тяжкості. У таблиці 6.6 представлені результати лікування даної патології із середнім ступенем тяжкості. Більш наочно динаміка змін прослідковувалася в графічному варіанті, проілюстрованому на рисунку 6.3.

Таблиця 6.6

**Ураження слизової порожнини рота хворих з БЕЕ. Герпес-асоційована форма середнього ступеня тяжкості (мм<sup>2</sup>; M±m).**

Термін лікування	Групи хворих в залежності від проведеного лікування			
	<i>I група</i>	<i>II група</i>	<i>III група</i>	<i>IV група</i>
	Базова терапія n=5	Базова т. + Циклоферон n=6	Базова т. + Циклоферон + Солкосерил n=6	Базова т. + Преднізолон + Солкосерил n=7
до лікування	41,7±2,7	41,7±2,7	41,7±2,7	41,7±2,7
7 днів	19,4±2,3 p<0,001	12,33±1,8 p<0,001	8,35±1,73 p<0,001	7,89±1,05 p<0,001
10 днів	12,5±1,8 p<0,001	8,6±1,2 p<0,001	2,5±0,05 p<0,001	2,0±0,05 p<0,001
14 днів	2,0±0,07 p<0,001	-	-	-

П р и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

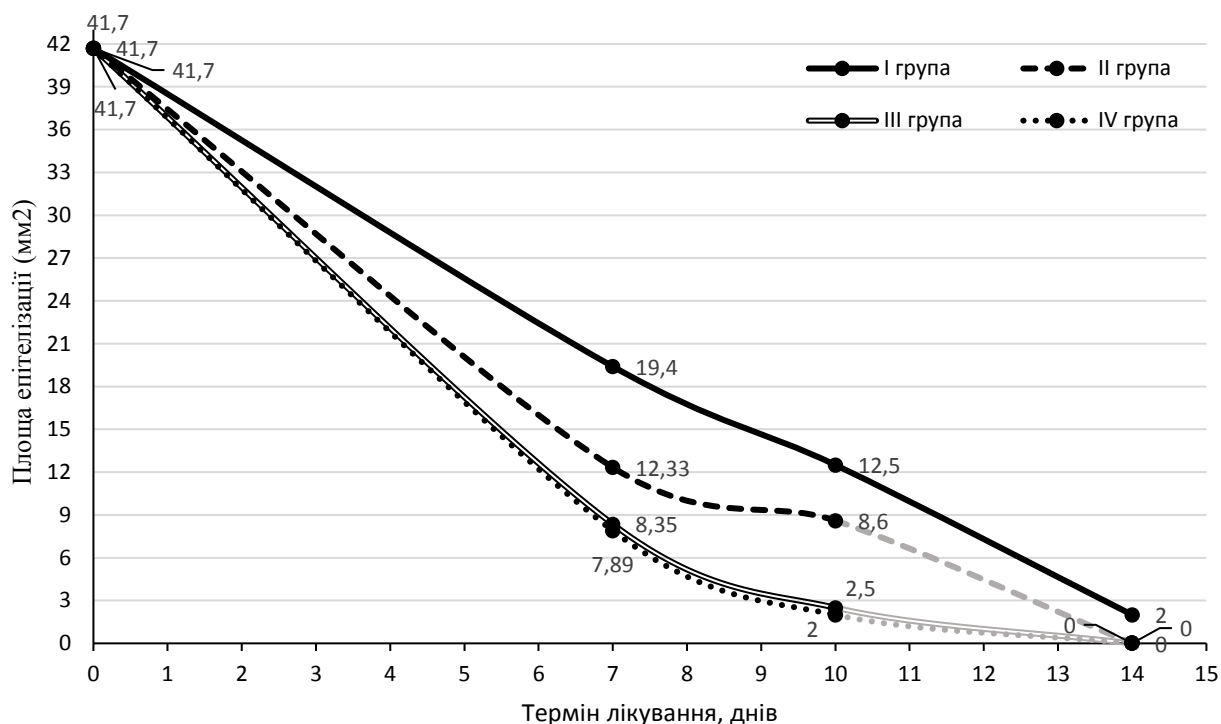


Рис. 6.3. Площа епітелізації ерозій і виразок при лікуванні хворих з БЕЕ (середнього ступеня тяжкості, герпес-асоційована форма)

У I групі (базова терапія) клінічного порівняння хворих з багатоформною еритемою (герпес-асоційованої форми, середнього ступеня тяжкості) на 7-й день площа ерозивно поверхні СОПР виявилася в 2,1 рази менше, ніж до початку лікування, в II групі – в 3,4 рази, в III групі – в 5 разів, в IV групі – в 5,3 рази.

На 10-й день площа ерозивної поверхні СОПР в I групі (Базова терапія) виявилася менше в 3,4 рази, порівняно з початком лікування. У II групі – в 4,8 рази, в III групі – в 16,7 рази, в IV групі – в 20,9 рази.

При огляді через 14 днів чотирьох груп хворих з різними схемами лікування площа ерозивно поверхні СОПР в I групі (базова терапія) виявилася меншою в 20,9 рази ( $p < 0,01$ ). Повна епітелізація ерозій наступила в II, III і IV групах.

Таким чином, ефективність лікування, визначаючи відсоток епітелізації ерозій СОПР у хворих з БЕЕ через 7, 10, 14 днів лікування, склала:

а) в I групі – 53,48 %, 70,02 % і 95,2 %, відповідно;

- б) в II групі – 70,43 %, 79,38 % і 100 %, відповідно;  
 в) в III групі – 79,98 %, 94 % і 100 %, відповідно;  
 г) в IV групі – 81,08 %, 95,2 % і 100 %, відповідно.

Результати оцінки ефективності диференційованого лікування при герпес-асоційованій формі БЕЕ легкого ступеня тяжкості наведені в таблиці 6.7 і доповнені рисунком 6.4.

Таблиця 6.7

**Ураження слизової порожнини рота хворих з БЕЕ. Герпес-асоційована форма легкого ступеня тяжкості (мм<sup>2</sup>; M±m).**

Термін лікування	Групи хворих в залежності від проведеного лікування		
	<i>I група</i>	<i>II група</i>	<i>III група</i>
	Базова терапія  n=5	Базовая т. + Циклоферон  n=6	Базовая т. + Циклоферон + Солкосерил n=7
до лікування	26,4±2,05	26,4±2,05	26,4±2,05
7 днів	15,3±1,5 p<0,01	2,0±0,3 p<0,001	1,4±0,13 p<0,001
10 днів	-	-	-
14 днів	-	-	-

Примітка: p - показник достовірності відмінностей від групи порівняння

У I групі (базова терапія) клінічного порівняння хворих з багатоформною еритемою (герпес-асоційована форма легкого ступеня тяжкості) на 7-й день площа ерозивної поверхні СОПР виявилася в 1,7 рази менше, ніж до початку лікування, в II групі – в 13,2 рази, в III групі – в 18,9 рази.

При огляді через 10 днів трьох груп хворих з різними схемами лікування, повна епітелізація ерозій настала у всіх групах.



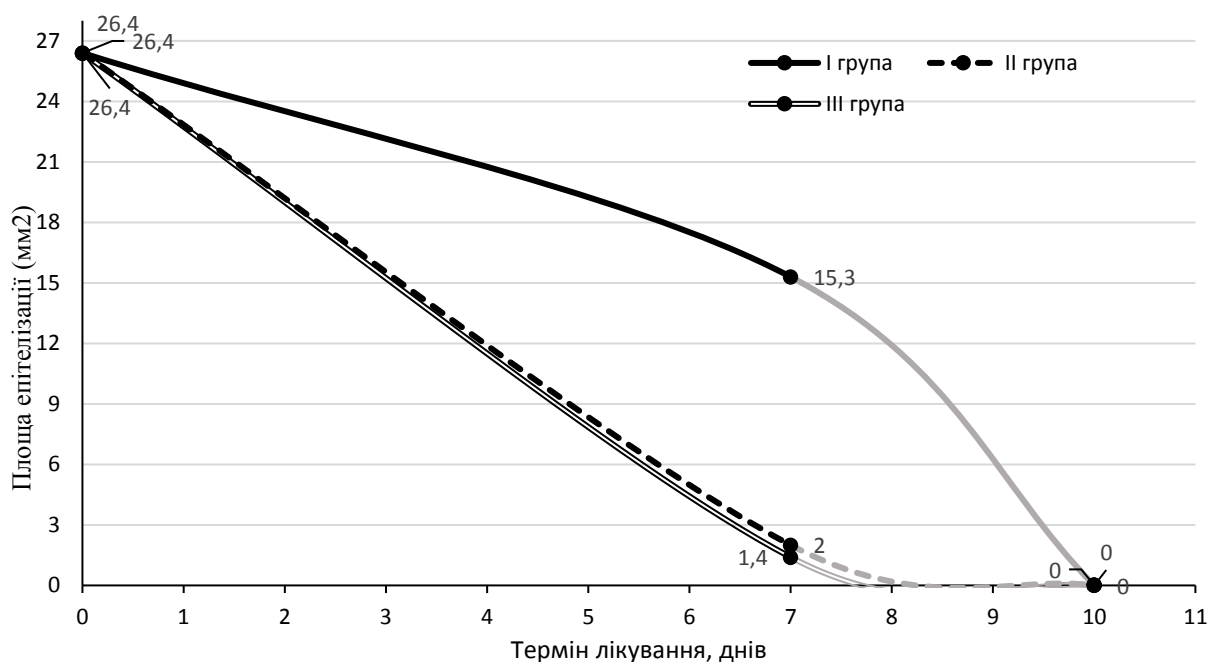


Рис. 6.4. Площа епітелізації ерозій і виразок при лікуванні хворих з БЕЕ (легкого ступеня тяжкості, герпес-асоційована форма)

Таким чином, ефективність лікування, визначаючи відсоток епітелізації ерозій СОПР у хворих з БЕЕ через 7 і 10 днів лікування склала:

- а) в I групі – 42,05 % і 100 %, відповідно;
- б) в II групі – 92,42 % і 100 %, відповідно;
- в) в III групі – 94,67 % і 100 %, відповідно.

### 6.3. Оцінка ефективності лікування багатформної ексудативної еритеми з використанням функціональних проб за методом Ясиновського

Для уточнення різних аспектів патогенезу та вивчення ефективності застосовуваних лікарських препаратів у хворих з різними формами БЕЕ були проведені додаткові дослідження по оцінці еміграції лейкоцитів через слизову оболонку порожнини рота і кількості епітелію за методом Ясиновського [261]. По інтенсивності цих процесів можна судити про реактивність слизової оболонки рота, ступеня тяжкості патологічного процесу в СОПР, об'єктивно оцінити результати різних способів лікування. Дане дослідження дозволяє

також виявити зміни місцевої імунологічної реактивності і резистентності тканин ротової порожнини.

Як показали результати досліджень, представлені в таблиці 6.8, у здорових людей з неушкодженою поверхнею слизової оболонки рота кількість лейкоцитів в змивній рідині в середньому складала  $98,9 \pm 9,9$  в 1 мкл (норма – від 80 до 120), з них життєздатних клітин  $91,8 \pm 1,7$  (норма – від 90 до 98 %), епітеліальних клітин –  $55 \pm 6,9$  в 1 мкл (норма – 25-100).

Залежно від активності запального процесу в СОПР число лейкоцитів зі змивів ротової рідини у пацієнтів збільшувалося більш ніж в 3-6 разів. При цьому достовірно знижувалася відносна кількість живих лейкоцитів на 22,0-30,0 %. Кількість епітеліальних клітин зі змивів ротової рідини у хворих БЕЕ до лікування знаходилося вище показників контрольної групи в 3,9-7,5 разів, при цьому відсоток живих епітеліальних клітин був вірогідно вище показників контролю в 4,0- 6,6 рази. Отримані дані свідчать про активний перебіг запального процесу в слизовій оболонці порожнини рота хворих БЕЕ.

Таблиця 6.8

**Оцінка еміграції лейкоцитів через слизову оболонку порожнини рота і кількості епітелію за методом Ясиновського**

№ п/п	Групи хворих з різними схемами лікування	Строки дослідження	Епітелій (кількість в 1 мкл)	Відсоток живих, %	Лейкоцити (кількість в 1 мкл)	Відсоток живих, %
1	2	3	4	5	6	7
1	Контроль (n=12)	-	$55,0 \pm 6,9$	$2,9 \pm 0,8$	$98,9 \pm 9,9$	$91,8 \pm 9,7$
2	Преднізолон (n=9)	до лік.	$215,0 \pm 5,7$ /**	$13,7 \pm 3,5$ /*	$305,0 \pm 22,6$ /**	$72,3 \pm 5,1$ /*
		після лік.	$72,1 \pm 8,6$ /#	$3,6 \pm 0,5$ /#	$116,3 \pm 12,9$ /#	$88,2 \pm 7,5$
3	Інтерферон (n=11)	до лік.	$193,3 \pm 14,2$ /*	$12,0 \pm 3,0$ /*	$353,3 \pm 11,8$ /**	$72,0 \pm 1,1$ /*
		після лік.	$64,9 \pm 6,2$ /**	$3,8 \pm 0,7$ /#	$124,4 \pm 15,8$ /#	$93,9 \pm 10,6$ /#

Продовження таблиці 6.8

1	2	3	4	5	6	7
4	Солкосерил (n=15)	до лік.	371,7±28,8 /**	19,0±1,8 /**	602,8±25,8 /**	70,3±1,4 /*
		після лік.	124,8±14,5 /*, /#	3,7±0,8 /#	211,7±26,9 /*, /#	88,5±10,1
5	Інтерферон +Солкосерил (n=10)	до лік.	237,5±9,0 /**	14,7±1,1 /*	325,8±40,4 /**	72,5±1,5 /*
		після лік.	106,3±13,2 /*, /#	3,6±0,5 /#	144,9±19,6 /#	90,6±12,4 /#
6	Преднізолон +Солкосерил (n=11)	до лік.	410,0±20,4 /***	19,3±1,7 /**	601,7±28,5 /***	65,7±2,4 /*
		після лік.	135,8±16,9 /*, /#	4,2±0,8 /#	196,5±22,7 /*, /#	88,0±10,1 /#
7	Солкосерил +Квертулін (n=10)	до лік.	368,3±18,2 /**	19,0±3,0 /*	608,3±18,2 /***	64,7±2,4 /*
		після лік.	142,7±17,8 /*, /#	3,9±0,7 /#	184,9±22,1 /*/#	93,0±10,8 /#

Примітка: : \*\*/\*\*/\*\* – зміни достовірні по відношенню до контрольної групи при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ , відповідно; #/ – зміни достовірні по відношенню до початку лікування при  $p < 0,05$ .

На рисунку 6.5 як приклад проілюстровано фото мазку лейкоцитів зі змивів рідини ротової порожнини пацієнта. Як видно з представленого рисунка в полі зору знаходиться група живих лейкоцитів, в яких збереглися всі структурні елементи.

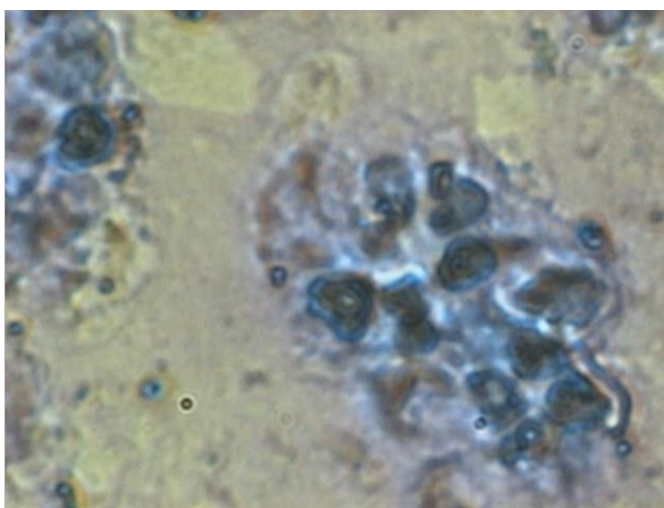


Рис. 6.5. Фото лейкоцитів зі змивів рідини ротової порожнини хворих БЕЕ. Збільшення: x 400

При проведенні досліджень для наочності та більш детальної оцінки стану СОПР також були зроблені фото слищених епітеліальних клітин. Як приклад на рисунку 6.6 представлений один з отриманих знімків.



Рис. 6.6. Фото епітеліальних клітин зі змивів ротової порожнини у хворих БЕЕ. Збільшення: x400

На даному рисунку видно ознаки апоптозу ще живої епітеліальної клітини.

При проведенні наступного етапу обстеження пацієнтів після застосування рекомендованого комплексу препаратів встановлено, що інтенсивність еміграції лейкоцитів практично досягала показників контрольних значень у 2-й і 3-й групах. В інших ще спостерігалися підвищені значення кількості лейкоцитів і епітеліальних клітин в 2,2-2,5 рази, однак вони були достовірно нижче значень, отриманих до початку лікування. При цьому у всіх групах відносна кількість живих лейкоцитів і епітеліальних клітин достовірно вже не відрізнялося від показників контрольної групи. Реакція слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів БЕЕ після проведеного патогенетично орієнтованого лікування, яка проявилася в зниженні інтенсивності міграції лейкоцитів і злущуванні епітелію, може свідчити про ефективність підбраного алгоритму лікування.

#### **6.4. Ефективність поєднаного впливу препаратів «Солкосерил», «Лізомукоїд», «Квертулін» на мікробіоценоз ротової порожнини і біохімічні показники ротової рідини у хворих багатоморфою ексудативною еритемою**

В процесі проведення комплексного лікування із застосуванням різних схем системної терапії, що включає інтерферон, преднізолон і солкосерил в поєднанні з місцевим лікуванням зубним еліксіром «Лізомукоїд» і мукоадгезивним гелем «Квертулін» визначалися біохімічні показники і вивчалася зміна мікробіоценозу в ротовій рідині пацієнтів з діагнозом БЕЕ, а також оцінювалася їх інформативність як біомаркерів ефективності проведеного лікування.

У ротовій рідині спостережуваних пацієнтів в динаміці до і після лікування і контролю (в еквіваленті) досліджували рівень маркерів запалення (активності еластази, вміст МДА), стан неспецифічного захисту порожнини рота (активність каталази і антиоксидантно-прооксидантного індексу АПІ), досліджували стан мікробіоценозу біохімічним методом (активність уреаз, ступінь дисбіозу), а також стан неспецифічного захисту порожнини рота (активність лізоциму).

Результати проведених досліджень представлені в таблиці 6.9. Вони дозволили встановити, що досліджувані показники в ротовій рідині пацієнтів після базового стоматологічного лікування зберігалися на достовірно більш високому рівні по відношенню до здорових, як за активністю еластази, так і вмістом МДА ( $p < 0,001$ ). У той же час, проведення місцевої терапії зубним еліксіром і мукозоадгезивним гелем у хворих 1-ї групи сприяло достовірному зменшенню обох маркерів запалення в порожнині рота – активність еластази знизилася в 1,9 рази ( $p_1 < 0,001$ ), а вміст МДА – в 1,2 рази ( $p_1 < 0,05$ ).

**Показники маркерів запалення в ротовій рідині пацієнтів, які отримували різні схеми лікування,  $M \pm m$**

Групи (35 осіб)		Показники	
		Активність еластази, мк-кат/л	Вміст МДА, ммоль/л
Здоровий контроль (6 осіб)		0,31±0,08	0,100±0,009
До лікування		1,31±0,10 p<0,001	0,320±0,037 p<0,001
Після лікування			
1.	Базове лікування (6 осіб)	0,68±0,07 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001	0,261±0,014 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,05
2.	Циклоферон (7 осіб)	0,46±0,03 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,01	0,183±0,015 P<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
3.	Циклоферон + солкосерил (8 осіб)	0,41 ± 0,03 p>0,25 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,002	0,167±0,010 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
4.	Преднізолон + солкосерил (8 осіб)	0,37±0,04 p>0,4 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001	0,124±0,015 p>0,2 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від показника у здорових, p<sub>1</sub> – показник достовірності відмінностей від показника до лікування, p<sub>2</sub> – показник достовірності відмінностей від показника в групі «Базове лікування».

Більш значуще зниження маркерів запалення відзначено в ротовій рідині пацієнтів 2-ї групи, які отримували на фоні стоматологічного лікування курс циклоферону за схемою. Активність еластази в цій групі зменшилася в 2,8 рази до норми (p>0,1) і була достовірно нижче значень зареєстрованих у пацієнтів 1-ї групи, яким призначили тільки базове стоматологічне лікування (p<sub>2</sub><0,01). Слід зазначити, що динаміка біохімічних маркерів кореспондується з клінічними спостереженнями, згідно з якими ступінь інволюції ознак запалення практично пропорційна рівню нормалізації досліджених показників в рідині з ротової порожнини пацієнтів.

Більш низькі значення активності еластази виявлені в ротовій рідині пацієнтів 3 групи після лікування інтерфероном в комбінації з солкосерилом (p>0,25 і p<sub>2</sub><0,002). При цьому найнижчий рівень активності еластази зареєстрований в ротовій рідині пацієнтів після застосування преднізолону і

солкосерилу на тлі місцевої терапії еліксиром «Лізомукоїд» і гелем «Квертулін». Активність даного ферменту зменшилася в 3,5 рази і була в 1,8 рази нижче аналогічного показника в 1-й групі після місцевої терапії ( $p_2 < 0,001$ ).

Призначення інтерферону пацієнтам 2-ї групи сприяло більш значному зниженню іншого маркера запалення – вмісту МДА в ротовій рідині. Так, якщо після базової стоматологічної терапії цей показник зменшився на 17,8%, то після додаткового курсу інтерферону – на 42,8 %. Більш значуще зниження рівня МДА відзначено у пацієнтів 3 групи після застосування інтерферону в комплексі з солкосерилом – на 47,8 %. Потрібно підкреслити, що, незважаючи на істотне зменшення вмісту МДА в ротовій рідині пацієнтів 2-ї і 3-ї груп після лікування, цей показник все ж достовірно перевищував нормальний рівень ( $p < 0,001$  і  $p < 0,05$ , відповідно,  $p_2 < 0,001$ ). Після терапії преднізолоном і солкосерилом на тлі місцевого застосування зубного еліксиру «Лізодент» і гелю «Квертулін» рівень МДА в ротовій рідині пацієнтів зменшився на 61,2 % і відповідав нормальним значенням ( $p > 0,2$ ). Таким чином, результати свідчать про позитивний вплив всіх схем лікування з БЕЕ на маркери запалення в порожнині рота з перевагою курсової терапії преднізолоном і солкосерилом на тлі місцевого застосування зубного еліксиру «Лізомукоїд» і гелю «Квертулін».

У таблиці 6.10 представлені результати дослідження показників, що характеризують рівень антиоксидантного захисту в порожнині рота – активності каталази і величини антиоксидантно-прооксидантного індексу АПІ.

**Активність каталази і антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) в ротовій рідині пацієнтів, які отримували різні схеми лікування**

Групи		Показники	
		Активність каталази, мкат/л	Індекс АПІ
Здоровий контроль (6 осіб)		0,22±0,04	7,10±0,82
Хворі (35 осіб) до лікування		0,12±0,01 p<0,05	0,92±0,05 p<0,001
Після лікування			
1.	Базове лікування (6 осіб)	0,15±0,02 p>0,1; p <sub>1</sub> >0,2	2,23±0,25 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001
2.	Циклоферон (7 осіб)	0,18±0,03 p>0,4 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> >0,4	3,91±0,46 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,002
3.	Циклоферон + Солкосерил (8 осіб)	0,22±0,02 p=1,0 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,02	5,36±0,61 0,1<p<0,5 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
4.	Преднізолон + Солкосерил (8 осіб)	0,24±0,03 p>0,8 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,02	6,89±0,71 p>0,8 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від показника у здорових, p<sub>1</sub> – показник достовірності відмінностей від показника до лікування, p<sub>2</sub> – показник достовірності відмінностей від показника в групі «Базове лікування».

У ротовій рідині пацієнтів до лікування активність каталази знижена в 1,8 рази (p<0,05), а індекс АПІ – в 7,7 рази (p<0,001), що свідчить про пригнічення такої важливої ланки неспецифічної резистентності порожнини рота, як антиоксидантний захист при БЕЕ.

Проведення місцевої терапії в 1-й групі кілька (хоча і недостовірно) збільшило активність каталази в ротовій рідині. При цьому АПІ, незважаючи на збільшення в 2,4 рази, зберігся на достовірно низькому рівні в порівнянні з нормальними значеннями (p<0,001). Більш суттєві позитивні зміни в стані антиоксидантної системи відзначені в ротовій рідині пацієнтів 2-ї групи після додаткового призначення інтерферону. Але найбільш виражений позитивний вплив на антиоксидантну систему порожнини рота пацієнтів з БЕЕ зробила



терапія композиції «інтерферон+солкосерил» і «преднізолон+солкосерил» на тлі місцевого застосування зубного еліксиру «Лізомукоїд» і гелю «Квертулін». Як видно з результатів, наведених у таблиці 6.9, активність каталази в ротовій рідині хворих 3-ї та 4-ї груп відповідала рівню здорового контролю.

Важлива роль у забезпеченні цілісності гомеостазу відводиться стану мікробіоценозу, який являє собою сукупність представників різних таксономічних груп мікроорганізмів, що населяють порожнину рота і вступають в біохімічні, імунологічні та інші види взаємодії з макроорганізмом. Умовно-патогенна і патогенна мікрофлора, на відміну від індігенної, має високу уреазну активність. Цей показник був використаний в роботі для непрямой оцінки ступеня обсіменіння порожнини рота. Інший фермент – лізоцим є ключовим в системі антимікробного захисту слизових оболонок, в тому числі і ротової порожнини. Зміна активності лізоциму в ротовій рідині свідчить про посилення або ослаблення антимікробного захисту і вказує про стан адаптаційної реакції порожнини рота. Одночасне підвищення активності уреазы і зниження активності лізоциму в ротовій рідині свідчить про надмірне зростання умовно-патогенної і патогенної мікрофлори в порожнині рта. Найбільш чітка наявність такого роду порушень – індекс ступеня дисбіозу. Результати дослідження активності уреазы і лізоциму, а також ступеня дисбіозу в порожнині рота спостережуваних пацієнтів представлені в таблиці 6.11.

Початкове дослідження ротової рідини пацієнтів з БЕЕ виявило підвищену (в 7,7 рази,  $p < 0,001$ ) активність уреазы на фоні зниженої (в 1,9 рази,  $p < 0,001$ ) активності лізоциму. У нормі ступінь СД в порожнині рота при відсутності стоматологічної патології наближена до 1,00. До проведення лікування у спостережуваних пацієнтів ступінь дисбіозу в 15 разів перевищувала нормальні значення, що відповідає III ступеню клінічної декомпенсованої стадії дисбіозу.

Таблиця 6.11

**Активність уреазы, лізоциму і ступінь дисбіозу в ротовій рідині пацієнтів, які отримували різні схеми лікування,  $M \pm m$**

Групи пацієнтів		Показники		
		Активність уреазы, мк-кат/л	Активність лізоциму, ед/л	Індекс СД
Здорові – контроль (6 осіб)		0,032±0,004	144±10	1,00
До лікування		0,246±0,012 $p < 0,001$	74±9 $p < 0,001$	15,07±1,43 $p < 0,001$
Після лікування				
1.	Базове лікування (6 осіб)	0,190±0,007 $p < 0,001$ $p_1 < 0,002$	95±8 $P < 0,05$ $P_1 > 0,1$	9,04±1,12 $p < 0,001$ $p_1 < 0,002$
2.	Циклоферон (7 осіб)	0,175±0,010 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,2$	106±9 $P < 0,01$ $p_1 < 0,02$ $p_2 > 0,4$	7,38±0,85 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,1$
3.	Циклоферон + Солкосерил (8 осіб)	0,124±0,009 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	122±14 $p > 0,6$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,1$	4,56±0,39 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
4.	Преднізолон + Солкосерил (8 осіб)	0,079±0,006 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	140±10 $p > 0,8$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,002$	2,42±0,19 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка:  $p$  – показник достовірності відмінностей від показника у здорових,  $p_1$  – показник достовірності відмінностей від показника до лікування,  $p_2$  – показник достовірності відмінностей від показника в групі «Базове лікування»

Активність лізоциму в ротовій рідині пацієнтів цієї групи не зазнала достовірних змін ( $p_1 > 0,1$ ). Місцеве лікування зубним еліксіром «Лізоумукоїд» і гелем «Квертулін» пацієнтів 1-ї групи призвело до достовірного зниження активності уреазы ( $p_1 < 0,002$ ), а отже, і кількості умовно-патогенної мікрофлори в порожнині рота. В результаті СД, незважаючи на достовірне зниження по відношенню до рівня до лікування ( $p_1 < 0,002$ ), все ж в 9 разів перевищувала нормальні значення ( $p < 0,001$ ).

У ротовій рідині пацієнтів 2-ї групи після призначення інтерферону в поєднанні з місцевою терапією відзначені більш виражені позитивні зміни. Так, якщо активність уреазы у 1-й групі знизилася на 22,8 %, то в 2-й – на 28,9

%, а в 3-й після курсу інтерферону і солкосерилу – на 49,6 %. Найсуттєвіше зниження активності уреазы зареєстровано в ротовій рідині 4-ї групи – на 67,9 % (після застосування преднізолону в поєднанні з солкосерилом і місцевою терапією). Достовірно низькі значення активності уреазы, в порівнянні з цим показником у пацієнтів з базовим місцевим лікуванням, відзначені в ротовій рідині тільки у хворих 3-ї і 4-ї груп ( $p_2 < 0,001$ ).

Можливо, більш істотне зниження активності уреазы, а значить і мікробного обсіменіння порожнини рота, у пацієнтів 3-ї і 4-ї груп пов'язано зі значним збільшенням активності антимікробного ферменту лізоциму в ротовій рідині після проведення терапії інтерфероном і солкосерилом в 3-й групі і преднізолоном і солкосерилом в 4-й групі. Активність лізоциму після лікування в 1-й групі збільшилася на 28,4 %, в 2-й – на 43,2 %, в 3-й – на 64,9 % і в 4-й – на 89,2 %. Тобто, чим вище активність лізоциму, тим нижче активність уреазы в ротовій рідині спостережуваних пацієнтів. У зв'язку з цим, можна припустити, що пропоновані схеми терапії БЕЕ сприяють підвищенню ефективності неспецифічного антимікробного захисту, зокрема, зростання активності лізоциму в ротовій порожнині і, як наслідок, зниження кількості представників умовно-патогенної мікрофлори.

Однонаправлено з вищенаведеними даними знижується і індекс СД. У ротовій рідині пацієнтів 1-ї групи цей показник зменшився в 1,7 рази, в 2-й – в 2,0 рази, в 3-й – в 3,3 рази. Найнижчі значення СД зареєстровані в ротовій рідині пацієнтів 4-ї групи – відзначено зниження в 6,2 рази. Узагальнюючи результати біохімічної оцінки стану мікробіоценозу та неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота спостережуваних пацієнтів з БЕЕ, можна відзначити позитивну динаміку пропонованих методів терапії, найбільш ефективним з яких є курсове призначення преднізолону в комбінації з солкосерилом на тлі місцевого застосування зубного еліксиру «Лізомукоїд» і гелю «Квертулін».

### **6.5. Особливості імунологічного статусу у хворих з багатформною ексудативною еритемою після проведеної патогенетично обґрунтованої терапії**

Після проведення базової терапії і на підставі результатів імунограми, був призначений наступний етап лікування хворих БЕЕ, який полягав у включенні, в залежності від клінічного перебігу БЕЕ, в комплексну терапію таких фармакологічних препаратів:

- при гіпореактивному перебігу БЕЕ – базова терапія+інтерферон;
- при гіперреактивності – базова терапія+преднізолон+солкосерил.

Для більш детальної оцінки ефективності проведеної патогенетично орієнтованої терапії з урахуванням різного прояви імунологічних реакцій хворі за результатами повторних імунологічних досліджень були додатково поділені на підгрупи:

– хворі з гіпореактивним перебігом: підгрупа 2.1. – зі зниженими показниками тільки клітинного імунітету (n=11, або 61,0 % від хворих даної групи), підгрупа 2.2. – зі зниженими показниками гуморального і клітинного імунітету (n=7, або 39,0 %);

– хворі з гіперактивним перебігом: підгрупа 3.1 – з збереженим високим імунорегуляторним індексом (ІРІ) (n=15; 51,7 % від хворих даної групи), група 3.2 – із середніми значеннями показника ІРІ (n=14; 48,3 %).

Отримані результати свідчать, що у всіх групах хворих з різними проявами реактивності перебігу захворювання кількість лейкоцитів після проведеного лікування достовірно не перевищувала показників контрольної групи (табл. 6.12).

Слід зазначити, що найбільш позитивні зрушення в стабілізації даного показника були відзначені в групі з ГР перебігом БЕЕ: кількість лейкоцитів у підгрупі 3.1 було все ще підвищеним, але при цьому достовірно не відрізнялося від показників контрольної групи, а в підгрупі 3.2 – знизилося на 29,9 % по відношенню до початку захворювання.

Таблиця 6.12

**Показники імунологічного статусу у хворих з гіпореактивним і гіперреактивним перебігом БЕЕ після патогенетично орієнтованого лікування**

№	Показники імунологічного статусу	Межі рефер. значень /середні значення	Показники контрольної групи – 1-а група (n=20) / відношення до середини рефер. значень	Показники у хворих з гіпореактивним перебігом захворювання – 2-а група / ставлення до середини рефер. значень			Показники у хворих з гіперреактивним перебігом захворювання – 3-я група / відношення до середини рефер. значень		
				До лікування (група 2.0) (n=18)	Після лікування		До лікування (група 3.0) (n=29)	Після лікування	
					Підгрупа 2.1 – зі зниженими показниками тільки клітинного імунітету (n=11)	Підгрупа 2.2 – зі зниженими показниками гуморального і клітинного імунітету (n=7)		Підгрупа 3.1 – високий ІРІ (n=15)	Підгрупа 3.2 – середній ІРІ (n=14)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.	Абсолютна кількість лейкоцитів (x 10 <sup>9</sup> /л)	3,2-10,6 6,9	5,32±1,07 0,77	5,51±0,76 0,86	6,97±1,75 1,01	6,88±1,81 0,99	8,12±1,01*/1 1,18	7,01±1,67 1,02	5,69±1,35 0,82
2.	Відносна кількість лімфоцитів (%)	15-43 29	24,73±4,39 0,85	38,4±5,80 1,32	32,54±6,08 1,12	39,54±4,0 */1 1,36	42,6±6,1 */1 1,47	37,93±6,79 1,31	36,81±5,51 1,27
3.	Відносна кількість моноцитів (%)	4,0-9,0 6,5	6,4±0,41 0,98	10,2±1,60 */1 1,6	8,02±0,65 */1 1,23	8,64±0,77 */1 1,33	11,8±2,22 */1 1,8	8,21±0,55 */1 1,26	9,04±1,06 */1 1,39
4.	Відносна кількість Т-лімфоцитів CD3 (%)	60-80 70	64,47±6,52 0,92	60,8±7,4 0,87	76,55±7,69 1,09	73,56±10,37 1,05	67,3±8,01 0,96	74,69±8,14 1,07	72,11±6,97 1,03
5.	Абсолютна кількість Т-лімфоцитів CD3 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> /л)	0,8-2,2 1,5	0,85±0,24 0,57	1,4±0,22 0,93	1,49±0,23 0,99	1,67±0,34 1,18	1,62±0,31 1,08	1,51±0,26 1,00	1,46±0,27 0,97

Продовження табл. 6.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6.	Відносна кількість активованих Т-лімфоцитів CD3+HLA-DR+ (%)	3-10	6,2±0,50	10,9±1,34 */1	7,89±1,67	8,17±1,14	12,6±1,9 **/1	6,38±0,83 **/3.0	9,31±0,92 */1, **/3.1
		6,6	0,93	1,65	1,80	1,24	1,91	0,97	1,41
7.	Відносна кількість Т-хелперів CD3+CD4+ (%)	33-52	42,27±7,01	45,4±6,1	43,66±8,05	47,97±11,82	53,4±5,3	51,69±7,85	43,84±5,93
		42,5	0,99	1,07	1,03	1,13	1,26	1,22	1,03
8.	Абсолютна кількість Т-хелперів CD3+CD4+ (x 10 <sup>9</sup> /л)	0,5-1,4	0,58±0,19	1,08±0,18	0,89±0,26	1,13±0,34	1,39±0,10 **/1	1,46±0,38 */1	0,89±0,14 */3.0
		0,95	0,61	4,14	0,94	1,19	1,46	1,54	0,94
9.	Відносна кількість активованих Т-хелперів (CD3+CD4+HLA-DR+), (%)	2-9	3,62±0,45	4,18±0,54	2,95±0,40	3,56±0,63	4,96±0,58	3,78±0,71	4,75±0,93
		5,5	0,66	0,76	0,54	0,65	0,90	0,69	0,86
10.	Відносна кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів CD3+CD8+ (%)	19-35	26,27±5,2	11,4±3,70 */1	25,45±3,26	25,53±2,44	9,8±4,6 */1	22,05±2,92 */3.0	25,91±4,73 **3.0
		27	0,97	0,42	0,94	0,95	0,36	0,82	0,96
11.	Абсолютна кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів CD3+CD8+ (x10 <sup>9</sup> /л)	0,3-0,9	0,41±0,06	0,24±0,05 */1	0,44±0,09 */2.0	0,47±0,07 */2.0	0,25±0,07	0,54±0,11 */3.0	0,52±0,10 */3.0
		0,6	0,68	0,4	0,73	0,78	0,42	0,9	0,87
12.	Відносна кількість активованих Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+HLA-DR+)	3-19	9,13±0,85	6,02±0,91	8,15±0,83	9,26±1,15 */2.0	8,15±0,96	13,03±1,94 */3.0	11,39±1,63 */3.0
		11	0,83	0,54	0,74	0,84	0,74	1,18	1,04
13.	Імунорегуляторний індекс CD3+CD4+/CD3+CD8+	1,0-2,5	1,66±0,18	1,33±0,11	2,28±0,29 **/2.0	2,44±0,36 **/2.0	5,1±0,48 ***/1	3,11±0,44 **/1, **/3.0	1,76±0,27 ***/3.0, **/3.1
		1,75	0,95	2,46	1,30	1,39	2,9	1,78	1,00

Продовження табл. 6.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
14.	Відносна кількість В-лімфоцитів CD19+ (%)	7-19	16,6±2,54	9,4±2,31 */1	12,42±3,23	7,64±1,94 ***/1	20,5±2,1 **/2.0	12,07±3,44 */3.0	11,92±2,64 */3.0
		13	1,28	0,72	0,96	0,59	1,58	0,93	0,92
15.	Абсолютна кількість В-лімфоцитів CD19+ (x 10 <sup>9</sup> /л)	0,1-0,4	0,28±0,04	0,17±0,04 */1	0,25±0,06	0,17±0,02 */1	0,49±0,1 */1, **/2.0	0,24±0,06 */3.0	0,23±0,07 */3.0
		0,25	1,08	0,68	1	0,68	1,96	0,96	0,96
16.	Відносна кількість цитолитичних Т-лімфоцитів CD3+CD15/56+ (%)	0-10	10,6±1,4	4,3±0,5 */1	9,35±1,21 ***/2.0	5,3±0,71 */1 */2.1	6,3±0,7 **/1	5,2±0,97 **/1	8,97±0,89 **/2.2**/3.1
		5	2,12	0,86	1,87	1,06	1,26	1,04	1,79
17.	Відносна кількість NK-клітин CD3-CD16/56+ (%)	6-20	14,27±2,6	7,1±1,81 */1	6,67±1,17 */1	12,57±2,54 **/2.1	8,04±1,4 */1	10,06±2,13	14,76±2,68 */1, */3.0
		13	1,1	0,55	0,51	0,97		0,77	1,14
18.	Фагоцитарна активність гранулоцитів (%)	85-95	90,47±9,77	32,3±2,4 ***/1	83,29±9,37 ***/2.0	80,63±8,81 ***/2.0	34,5±9,6 ***/1	92,7±8,07 ***/3.0	93,88±7,63 ***/3.0
		90	1,0	0,36	0,93	0,90	0,38	1,03	1,04
19.	Окислювальна активність гранулоцитів (%)	8-14	9,3±0,92	5,9±0,27 **/1	14,63±2,21 */1, **/2.0	10,48±2,08 */2.0	6,3±0,35 **/1	13,14±1,60 */1, ***/3.0	15,4±1,86 **/1, ***/3.0
		11	0,85	0,54	1,33	0,95	0,57	1,19	1,4
20.	Фагоцитарна активність моноцитів (%)	72-86	76,4±6,83	92,4±10,6	88,75±4,54	84,05±5,5	98,9±11,9	86,87±4,65	85,6±4,31
		79	0,97	1,17	1,12	1,06	1,25	1,10	1,08
21.	Окислювальна активність моноцитів (%)	10-15	11,91±1,86	22,8±3,11 **/1	17,78±2,03 */1	16,32±1,85	20,4±3,68 */1	18,88±2,36 */1	16,59±1,66
		12,5	0,95	1,82	1,42	1,31	2,11	1,51	1,33
22.	Циркулюючі імунні комплекси (низькомолекулярні) (опт.од)	<115	56,5±13,2	82,3±12,4	88,64±17,53	81,14±15,56	116,4±11,4 **/1	66,22±13,84 **/3.0	79,86±14,13 **/3.0
		57,5	0,98	1,43	1,54	1,41	2,02	1,15	1,39

Продовження табл. 6.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
23.	Імуноглобулін А (г/л)	0,7-4	1,62±0,29	0,95±0,11 */1	1,54±0,36	1,96±0,28	4,02±0,41 ***/1, **/2,0	3,25±0,39 **/1	2,94±0,26 **/1
		2,4	0,68	0,39	1,05	0,82	1,68	1,35	1,23
24.	Імуноглобулін М (г/л)	0,4-2,3	0,9±0,13	1,2±0,15	1,21±0,27	1,18±0,22	1,5±0,13 **/1	1,25±0,26 */1	1,92±0,24 ***/1
		1,35	0,67	0,89	1,19	0,87	1,1	0,93	1,42
25.	Імуноглобулін G (г/л)	6,5-16	12,5±3,21	11,4±2,71	13,19±3,62	14,37±4,95	16,71±2,3	12,28±2,03	13,2±2,63
		11,25	1,1	1,0	1,17	1,28	1,49	1,09	1,17
26.	Активність комплементу	56-91	77,4±8,3	52,4±7,81 */1	81,73±9,58 */2.0	49,43±8,84 */1, */2.1, */3.1	70,2±8,22	85,4±11,21	78,63±12,10
		73,1	1,05		1,12	0,68	0,96	1,17	1,08

П р и м і т к а : \*/1, \*\*/1, \*\*\*/1 – достовірні відмінності від показників контрольної групи,  $p<0,05$ ;  $p<0,01$ ;  $p<0,001$  відповідно; \*/2.0, \*\*/2.0, \*\*\*/2.0 – достовірні відмінності від показників 2-ї групи до лікування,  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ , відповідно; \*/2.1, \*\*/2.1, \*\*\*/2.1 – достовірні відмінності від показників 2.1-ї групи після лікування,  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ , відповідно; \*/2.2, \*\*/2.2, \*\*\*/2.2 – достовірні відмінності від показників 2.2-ї групи після лікування,  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ , відповідно; \*/3.0, \*\*/3.0, \*\*\*/3.0 – достовірні відмінності від показників 3-ї групи до лікування,  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ , відповідно; \*/3.1, \*\*/3.1, \*\*\*/3.1 – достовірні відмінності від показників 3.1-ї групи після лікування,  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ , відповідно; \*/3.2, \*\*/3.2, \*\*\*/3.2 – достовірні відмінності від показників 3.2-ї групи після лікування,  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ , відповідно.



Відносна кількість лімфоцитів перевищувала середні референтні значення і знаходилася в межах діапазону 1,12-1,36 проти 0,85 в контрольній групі. При цьому достовірне підвищення даного показника відзначено при гіпореактивному перебігу захворювання в підгрупі 2.2 – перевищення в 1,6 рази по відношенню до контролю ( $p < 0,05$ ). Відзначено також достовірне збереження активації моноцитарної ланки імунітету у всіх групах – більш ніж в 1,25-1,4 рази по відношенню до показників нормативних значень контрольної групи ( $p < 0,05$ ), і перевищення середніх референтних значень в 1,23-1,39 раз проти 0,98 в контролі.

Відзначалася також достовірною ( $p < 0,001$ ) стабілізація фагоцитарної активності гранулоцитів до рівня контрольних значень у всіх групах у порівнянні зі зниженими показниками до початку лікування. Фагоцитарна активність моноцитів у всіх групах знаходиться в межах контрольних значень і відповідає середнім референтним показникам (0,93-1,12). Що стосується окисної активності гранулоцитів, то також відзначається достовірне підвищення даного показника по відношенню до початку лікування більш ніж в 2 рази ( $p < 0,01$ ), і по відношенню до контрольних показників – більш ніж в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ). У зіставленні з референтними значеннями даний показник у всіх групах, за винятком підгрупи 2.2, перебуває в межах верхньої межі або перевищує її (1,19-1,4). Окислювальна активність моноцитів після другого етапу лікування залишалася підвищеною у всіх групах, але достовірні відмінності по відношенню до контрольних показників зберігалися в підгрупах 2.1 і 3.1 ( $p < 0,05$ ). Отримані результати свідчать про функціональну активацію клітинного, переважно лімфоцитарно-моноцитарної ланки, імунітету, який достовірно зберігається у всіх групах хворих.

Що стосується стану клітинної ланки імунітету, то процентний і абсолютний вміст Т-лімфоцитів за експресією CD3 до показників контролю зберігав тенденцію до підвищення, однак при цьому знаходився в межах показників середніх референтних величин – 0,97-1,18. При цьому, відзначено достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження активованих Т-лімфоцитів CD3+ HLA-DR+ по

відношенню до початку лікування в групі з гіперактивним плинном БЕЕ, найбільш вираженим в підгрупі 3.1. Вміст імунорегуляторних субпопуляцій Т-хелперів CD3+CD4+ у всіх групах, за винятком підгрупи 3.1, достовірно не відрізнялися від показників контролю і коливалися в межах середніх референтних значень. У підгрупі хворих 3.1, що відрізняється високими показниками ІРІ як до лікування, так і після проведеної патогенетично орієнтованої терапії, абсолютна кількість даних лімфоїдних клітин достовірно була вище показників контрольної групи більш ніж в 2,5 рази ( $p < 0,05$ ). При цьому, відносна кількість активованих Т-хелперів (CD3+CD4+HLA-DR+) вірогідно не відрізнялася від показників контролю.

Абсолютна і відносна кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів CD3+CD8+ у всіх групах після лікування досягла також показників контрольних значень, і перевищувала показники до лікування більш ніж в 2 рази ( $p < 0,05$ ). Однак при цьому відносна кількість активованих Т-хелперів (CD3+CD8+HLA-DR+) підвищилася в усіх групах хворих після лікування в 1,4-1,5 разів в порівнянні з показника до лікування ( $p < 0,05$ ). За рахунок цього, ІРІ вірогідно залишався підвищеним тільки в підгрупі хворих 3.1 як по відношенню до контролю в 1,9 рази ( $p < 0,05$ ), так і по відношенню до групи 3.2 – в 1,8 рази ( $p < 0,01$ ). Таким чином, після зниження активності регуляторних Т-лімфоцитів CD3+CD8+ протягом захворювання після патогенетично орієнтованого лікування спостерігається стабілізація активності даної ланки імунітету.

Збереження зниженої відносної кількості цитолітичних Т-лімфоцитів CD3+CD15/56+, що є високодиференційованою і ефективною частиною адаптивного імунітету, спостерігається в групах 2.2 та 3.1 як по відношенню до контролю, так і по відношенню до відповідних підгруп – 2.1 і 3.2 ( $p < 0,05$ ), в яких відбулася стабілізація даних показників по відношенню до групи контролю. У підгрупі 2.1 спостерігається також достовірне зниження відносної кількості НК-клітин CD3-CD16/56+, що є важливою складовою вродженого імунітету, на 53,2 % по відношенню до контролю ( $p < 0,05$ ), і на

46,9 % по відношенню до підгрупи 2.2 ( $p < 0,05$ ). В інших групах спостерігається позитивна динаміка відновлення кількості даних імунокомпетентних клітин. В цілому, дані результати свідчать про неповне відновлення у ряду пацієнтів захисних реакцій клітинного цитолізу, пов'язаних як з адаптивним, так і вродженим імунітетом.

Що стосується змін гуморальної ланки імунітету, то зниження вмісту В-лімфоцитів після проведеної патогенетично орієнтованої терапії зберігалось в підгрупі 2.2, тобто у 39,0 % хворих з гіпорективним перебігом БЕЕ – на 53,9 % по відношенню до контролю ( $p < 0,001$ ). При цьому спостерігається гіперпродукція IgM – вище показників контрольної групи в 2,4 рази ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про порушення регуляторних механізмів імунної відповіді, що зберігаються, в цій підгрупі хворих. У цій же підгрупі хворих спостерігається низька активність комплементу (показника неспецифічної резистентності) – більш ніж на 36,0 % нижче значень як контрольної групи, так і показників інших груп хворих ( $p < 0,05$ ).

Стабілізація відносного і абсолютного чисел В-лімфоцитів після проведеної патогенетично орієнтованої терапії спостерігалася в групі з гіперреактивним перебігом захворювання. Показники достовірно знизилися по відношенню до показників початку захворювання більш ніж в 1,6-2,0 рази ( $p < 0,05$ ). Однак при цьому зберігалися підвищеними в крові кількість IgA, IgM в даних групах по відношенню до показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ). При цьому, активність комплементу не відрізнялася від показників контролю, а кількість низькомолекулярних ЦК була достовірно нижче показників початку лікування більш ніж на 43,1 % і 31,4 % ( $p < 0,05$ ), і не відрізнялося від контрольних значень.

Було проведено порівняльне вивчення стану імунологічної реактивності організму і кількісного вмісту лімфоїдних клітин, експресуючих маркери активації, апоптозу і аутоімунної агресії CD3CD5, CD3CD38, CD3CD95 у пацієнтів з різним клінічним перебігом БЕЕ до і після проведеного лікування.

Встановлена достовірна нормалізація показників процентного і абсолютного рівнів субпопуляцій лімфоцитів, що експресують антиген CD3CD5 у хворих з ГР БЕЕ після проведеної терапії. Так, до терапії у хворих з гіперреактивним клінічним перебігом БЕЕ ці показники становили  $33,6 \pm 3,1\%$  і  $0,79 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$ , а після відповідно  $21,4 \pm 2,9\%$  і  $0,53 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з гіпореактивним клінічним перебігом БЕЕ ці показники також достовірно зменшувалися з  $25,4 \pm 3,7\%$  і  $0,57 \pm 0,04$  (до лікування), до  $19,5 \pm 1,9\%$  і  $0,43 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$  (після лікування), ( $p < 0,05$ ). Оскільки у хворих з гіперреактивним плинном даного стоматологічного захворювання крім збільшення експресії маркера аутоагресії, також спостерігалось підвищення імунорегуляторного індексу і збільшення кількості імуноглобулінів всіх класів виявлене достовірне зниження процентного і абсолютного рівнів активації субпопуляцій лімфоцитів, що експресують маркер CD3CD5, представляється клінічно значущим.

Аналогічні достовірні результати отримані при вивченні динаміки зміни маркерів CD3CD38 і CD3CD95 у досліджуваних груп пацієнтів. Так, до проведення лікування у хворих з гіперреактивним клінічним перебігом БЕЕ показники маркера активації/проліферації CD3CD38 становили  $39,4 \pm 4,1\%$  і  $0,91 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ , а після відповідно  $23,9 \pm 3,2\%$  і  $0,55 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з гіпореактивним клінічним перебігом БЕЕ ці показники також достовірно зменшувалися з  $28,5 \pm 5,4\%$  і  $0,67 \pm 0,08$  (до лікування), до  $21,1 \pm 2,3\%$  і  $0,48 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$  (після лікування), ( $p < 0,05$ ).

Що стосується молекулярного маркера апоптозу CD3CD95, то його значення до терапії у хворих з гіперреактивним клінічним перебігом БЕЕ становили  $34,5 \pm 3,1\%$  і  $0,87 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$ , а після відповідно  $23,1 \pm 1,9\%$  і  $0,52 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$ , ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з гіпореактивним клінічним перебігом БЕЕ ці показники також достовірно зменшувалися в процесі проведеної терапії з  $28,7 \pm 2,9\%$  і  $0,71 \pm 0,03$  (до лікування), до  $19,4 \pm 3,7\%$  і  $0,42 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$  (після лікування), ( $p < 0,05$ ).

На основі лейкоцитарної формули і загальної кількості лейкоцитів в крові по методу [35] ми спробували оцінити відновлення адаптаційних можливостей організму хворих різних груп після проведеного патогенетично орієнтованого лікування. Так, реакції РТ, РСА і РПТ відповідають, на думку вищезгаданих авторів, нормальним фізіологічним реакціям організму. Як впливає з результатів дослідження, велика частина (понад 63,7 %) хворих з гіпореактивним перебігом БЕЕ підгрупи 2.1 зі зниженими показниками тільки клітинного імунітету після проведеного лікування мають достатні резервні можливості для відновлення імунологічного статусу. У підгрупі 2.2 зі зниженими показниками гуморального і клітинного імунітету відсоток таких хворих дещо менше – 42,9 %.

Реакції РП, ОС і ХС є нефізіологічні, характерними для розвитку патологічного процесу. У хворих з гіпореактивним перебігом БЕЕ в підгрупі 2.1 до такої категорії відносяться 36,3 %, а в підгрупі 2.2 – 51,7 %. Дещо інша спрямованість простежується в групі з гіперреактивним перебігом БЕЕ. У підгрупі 3.1 зі збереженим високим ІРІ 74,2 % хворих після проведеного лікування мають достатні резервні можливості для відновлення імунологічного статусу, і тільки 26,7 % ставляться до реакції реактивації, що є нефізіологічною. У підгрупі 3.2 з нормальним ІРІ всі пацієнти мають достатні резервні можливості для відновлення імунологічного статусу. Таким чином, визначення індивідуальних адаптаційних реакцій у пацієнтів може бути використано для характеристики імунологічної реактивності організму і відновлення його резервних можливостей в динаміці лікування не тільки БЕЕ, а й інших захворювань, пов'язаних з імунозапальними процесами.

На основі лейкоцитарної формули за методом А.Я. Осіна проводили обчислення співвідношення окремих популяцій лейкоцитів, які можуть бути використані в якості загальної характеристики клітинних реакцій неспецифічного і специфічного ланок імунітету. Як показали проведені дослідження (табл. 6.13), достовірні відмінності від показників середніх значень норми виявлені по співвідношенням ІСНЕ, ІСМЕ, ІСЛЕ.

Так в групах 2.1 і 3.1 індекс ІСНЕ достовірно відрізнявся від показників середніх значень норми в бік збільшення ( $p < 0,05$ ), що свідчить про значний внесок нейтрофілів в розвиток захисних реакцій організму, пов'язаних із запальними процесами, і зниження вкладу еозинофілів, як маркерів алергічних реакцій негайного типу. Індекс ІСМЕ достовірно перевищує контрольні значення в групі з гіпореактивним перебігом БЕЕ більш ніж в 2,2 рази ( $p < 0,05$ ), в групі з гіперреактивним перебігом – зміни менш виражені. Таким чином, у хворих всіх груп після проведеного лікування макрофальний компонент залишається підвищеним по відношенню до еозинофільного. Така ж спрямованість розвитку захисної адаптивної реакції простежується і по співвідношенню ІСЛЕ, що перевищує показники контролю в усіх групах більш ніж в 2,0 рази ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.13

**Показники індивідуальних адаптаційних реакцій організму хворих БЕЕ після проведеної патогенетично орієнтованої терапії з урахуванням різного прояву імунологічних реакцій**

№	Типи індивідуальних адаптаційних реакцій організму / співвідношення окремих популяцій лейкоцитів	Середні значення норми	Кількість хворих з гіпореактивним перебігом захворювання – 2 група		Кількість хворих з гіперреактивним перебігом захворювання – 3 група	
			Підгрупа 2.1 – зі зниженими показниками тільки клітинного імунітету (n=11)	Підгрупа 2.2 – зі зниженими показниками гуморального і клітинного імунітету (n=7)	Підгрупа 3.1 – високий ІРІ (n=15)	Підгрупа 3.2 – середній ІРІ (n=14)
Типи імунологічних реакцій						
1	Реакція тренування (РТ)	-	9,1 %	-	6,6 %	-
2	Реакція спокійної активації (РСА)	-	36,4 %	14,3 %	46,7 %	69,2 %
3	Реакція підвищеної активації (РПА)	-	18,2 %	28,6 %	20,0 %	30,8 %
4	Реакція переактивації (РП)	-	18,1 %	57,1 %	26,7 %	-
5	Гострий стрес (ГС)	-	9,1 %	-	-	-
6	Хронічний стрес (ХС)	-	9,1 %	-	-	-
Співвідношення окремих популяцій лейкоцитів						
1	ІСНЛ	1,72±0,23	1,46±0,21	1,48±0,24	1,53±0,26	1,49±0,32
2	ІСНМ	7,5±0,86	5,56±1,16	5,45±1,15	6,8±1,30	6,33±1,48
3	ІСНЕ	16,9±1,94	30,47±5,51/*	21,12±4,46	27,34±4,36/*	22,1±4,61
4	ІСМЕ	2,25±0,28	5,47±0,78/*	4,85±0,42/*	4,66±0,84/**	4,01±0,97
5	ІСЛМ	4,36±0,58	4,49±0,53	4,36±0,42	5,03±0,62	4,54±0,48
6	ІСЛЕ	9,8±1,21	20,45±3,43/**	24,2±4,14/**	22,06±4,96/*	18,22±2,56/**

П р и м і т к а : /\* – достовірні відмінності від показників контрольної групи,  $p < 0,05$ ; /\*\* – достовірні відмінності від показників контрольної групи,  $p < 0,01$ .

Це свідчить про кількісне превалювання клітин, що беруть участь в реакціях гіперчутливості сповільненого типу над клітинами, які беруть участь в реакціях негайного типу реагування.

Збереження співвідношення в індексі ІСЛМ при підвищеному вмісті лімфоцитів і моноцитів в крові свідчить про однаковий внесок даних клітин в розвиток імунологічних реакцій по токсико-алергенному і імунно-алергенному типам, розвиток яких при хронічному перебігу захворювання і тривалому лікуванні може бути результатом розвитку дизрегуляційної патології однієї з чотирьох регуляторних систем організму – імунної, яка також тісно взаємопов'язана і з іншими функціональними системами. З огляду на те, що після проведення патогенетично орієнтованого лікування у хворих БЕЕ з різним характером клінічного перебігу стоматологічної патології все ще зберігається активація моноцитарно-лімфоцитарної ланки, представилося необхідним на наступному етапі виконання даної роботи в умовах експерименту проведення додаткових досліджень. Це дозволить уточнити патогенетичні механізми хронічного перебігу даного виду стоматологічного захворювання і обґрунтувати ефективність застосування різних патогенетично орієнтованих підходів до лікування даної патології.

#### **6.6. Особливості функціонального стану мікрокапілярного русла слизової оболонки порожнини рота в процесі лікування багатобачної ексудативної еритеми**

У науковій літературі наводиться чимало інформації про оцінку ефективності різних препаратів при БЕЕ, що володіють антивірусною і імунорегуляторною активністю. Однак, практично відсутня інформація про вплив БЕЕ на функціональний стан мікрокапілярного русла тканин порожнини рота.



Тому, на даному етапі роботи була проведена кількісна оцінка функціонального стану мікрокапілярного русла ясен пацієнтів в процесі патогенетично орієнтованого лікування і профілактики ускладнень БЕЕ.

Всього було обстежено 47 пацієнтів різного віку з діагнозом БЕЕ, з яких були сформовані 2-і групи пацієнтів зі зниженими імунними реакціями (група порівняння – 12 чол., основна група – 12 чол.) і 2-і групи пацієнтів з підвищеною імунною реактивністю (група порівняння – 11 чол., основна група – 12 чол.). Пацієнти групи порівняння отримували тільки базову терапію, що включала в себе ентеросорбенти (ентеросгель), антигістамінні препарати (лоратодін), десенсібілізуючі препарати (глюконат кальцію), капіляропротектори (аскорутин) і місцево знеболювальні, антисептичні та протеолітичні препарати. При виражених явищах інтоксикації (середнього ступеня тяжкості захворювання) призначали додатково реосорбілакт 200 мл в/в №3, і тіосульфат натрію 30 % – 10 мл в/в №3.

Пацієнти основних груп зі зниженою імунною реакцією додатково до базової терапії отримували профілактичний комплекс, що включав інтерферон і солкосерил по схемі у вигляді ін'єкцій протягом 10 днів, а пацієнти з підвищеною імунною реактивністю додатково до базової терапії отримували комплекс, що включав преднізолон (30 мг на добу 1,5 місяці, кожного тижня зменшуючи на 5 мг) і солкосерил, а також для місцевого застосування – еліксир «Лізомукоїд» або мукозальний гель «Квертулін».

Спектроколориметричні дослідження стану мікрокапілярного русла ясен оцінювалися по його реакції на регламентоване жувальне навантаження.

Спектроколориметричний метод дослідження тканин пародонта дозволяє оцінити на різних етапах лікування БЕЕ в порожнині рота стан мікрокапілярного русла ясен, виникнення і вид функціональної гіперемії під дією регламентованого жувального навантаження (ЖН), яке визначається станом клітин організму і їх здатністю реагувати на фактори впливу, станом капілярів, тонусом судин, адекватною вазомоторною реакцією. Метод заснований на тому, що кровотік в яснах становить 70 % від загального

кровообміну тканин пародонта і визначає колірні характеристики ясен. У разі інтактного пародонта ЖН завжди викликає гіперемію, яка полягає в збільшенні на певний час кровонаповнення артеріальної і венозної частини мікрокапілярного русла. При цьому спостерігається, як правило, висока концентрація в крові оксигемоглобіну і відсутність метгемоглобіну. При наявності різних запальних процесів в тканинах пародонта, в тому числі і прихованих, кровообмін в капілярному руслі під дією жувального навантаження, як правило, зменшується і залежить від ступеня запалення. Всі оптичні та кольорові параметри ясен при цьому фіксуються в координатах кольору і у вигляді спектрального розподілу коефіцієнта відбиття світла нею.

У таблиці 6.14 представлені результати зміни колірних координат ясен під дією жувального навантаження пацієнтів зі зниженою реактивністю організму в процесі лікування, які отримували крім базової терапії лікувально-профілактичний комплекс інтерферон+солкосерил.

Таблиця 6.14

**Кольорові координати X, Y, Z слизової ясен до і після жувального навантаження у пацієнтів з багатформною ексудативною ерітермою в процесі лікування (інтерферон+солкосерил),  $M \pm m$**

Терміни спостереження		Група порівняння n=12		Основна група n=12	
Вихідний стан	До ЖН	X	16,1±0,9	16,0±0,9	
		Y	14,3±0,8	14,0±0,9	
		Z	14,5±0,9	14,1±0,9	
	Після ЖН	X	9,8±0,8	10,1±0,9	
		Y	9,1±0,7	9,4±0,7	
		Z	9,2±0,6	9,4±0,8	
Через 1 місяць після лікування	До ЖН	X	16,3±0,7	17,4±0,7	
		Y	14,7±0,7	15,5±0,7	
		Z	14,2±0,8	15,3±0,8	
	Після ЖН	X	10,2±0,6	15,1±0,7	
		Y	9,0±0,7	14,5±0,6	
		Z	8,0±, 06	14,4±0,6	

**П р и м і т к а :** показник достовірності відмінності змін кольорових координат ясен після ЖН в основній групі від групи порівняння  $p > 0,1$  в початковому стані і  $p < 0,006-0,001$  через 1 місяць після лікування.

Проведені в початковому стані дослідження реакції мікрокапілярного русла ясен на жувальне навантаження пацієнтів з БЕЕ основної групи і групи порівняння показали, що в більшості випадків у них спостерігалось спазмування і артеріальної (координата X), і венозної (координата Z) частини капілярного русла, зменшення кровотоку і зменшення колірних координат XYZ ясен під дією регламентованого жувального навантаження, що свідчило про порушення в даному випадку його функціональних реакцій.

Проведені лікувально-профілактичні заходи з використанням базової терапії та лікувально-профілактичного комплексу інтерферон+солкосерил в основній групі пацієнтів зі зниженою реактивністю сприяли поліпшенню функціонального стану мікрокапілярного русла слизової ясен. Спостерігалось спазмування мікрокапілярного русла слизової ясен на жувальне навантаження, яке мала місце в початковому стані, практично зникло (табл. 6.14). Крім того, в спектрі відбиття світла яснами у більшості пацієнтів був відсутній мінімум на 500 нм, пов'язаний з наявністю метгемоглобіну в крові і чіткішим став мінімум на 575 нм, пов'язаний зі збільшенням в крові концентрації оксигемоглобіну.

У таблиці 6.15 представлені результати зміни колірних координат ясен під дією жувального навантаження пацієнтів з БЕЕ з підвищеною реактивністю організму в процесі лікування, які отримували крім базової терапії лікувально-профілактичний комплекс преднізолон+солкосерил.

В даному випадку, незважаючи на дещо більший ніж в групі зі зниженою реактивністю кровотік капілярів в початковому стані, у більшості пацієнтів також спостерігалось спазмування капілярного русла на регламентоване жувальне навантаження, що також свідчило про порушення функціональних реакцій судин (табл. 6.15). Проведені лікувально-профілактичні заходи з використанням базової терапії та лікувально-профілактичного комплексу преднізолон+солкосерил в основній групі пацієнтів з підвищеною реактивністю позитивно відбилися на функціональному стані – спостерігалась

практично повна ліквідації спазмування капілярів слизової ясен на жувальне навантаження, яка мала місце у них в початковому стані.

Таким чином, проведені дослідження показали, що і в разі зниженої, і в разі підвищеної реактивності організму пацієнтів з БЕЕ функціональні реакції в мікрокапілярному руслі ясен порушені, про що свідчить спазмування капілярів при впливі регламентування жувального навантаження.

Таблиця 6.15

**Кольорові координати X, Y, Z слизової ясен до і після жувального навантаження у пацієнтів з багатоформною ексудативною ерітермою в процесі лікування (преднізолон+солкосерил),  $M \pm m$**

Терміни спостереження		Група порівняння n=11		Основна група n=12	
Вихідний стан	До ЖН	X	17,3±0,9	17,4±0,9	
		Y	15,3±0,8	15,5±0,9	
		Z	15,5±0,9	15,8±0,9	
	Після ЖН	X	10,2±0,8	10,5±0,9	
		Y	10,0±0,7	10,3±0,7	
		Z	10,1±0,6	10,4±0,8	
Через 1 місяць після лікування	До ЖН	X	17,2±0,7	16,7±0,7	
		Y	15,2±0,7	14,9±0,7	
		Z	15,1±0,8	14,8±0,8	
	Після ЖН	X	11,2±0,6	15,1±0,7	
		Y	10,1±0,7	14,5±0,6	
		Z	10,2±, 06	14,4±0,6	

**П р и м і т к а :** показник достовірності відмінності змін кольорових координат ясен після ЖН в основній групі від групи порівняння  $p > 0,1$  в початковому стані і  $p < 0,006-0,001$  через 1 місяць після лікування.

У той же час, застосування в обох основних групах пацієнтів з БЕЕ комплексної терапії, що включає препарат «Солкосерил» в поєднанні з препаратами «Інтерферон» і «Преднізолон» призвело до певної нормалізації реакції капілярів на нефізіологічне навантаження. У групах порівняння отримували тільки базову терапію подібних змін не спостерігалось.

### **6.7. Біофізичні показники клітин букального епітелію у хворих багатоформною ексудативною еритемою**

Недолік існуючої в науковій літературі інформації про розробку диференційного підходу до діагностики та лікування БЕЕ свідчить про необхідність пошуку додаткової ефективної експрес-оцінки результатів застосування лікувально-профілактичних заходів при цьому складному вигляді патології.

Тому нами була проведена оцінка зарядового стану клітин букального епітелію (КБЕ) пацієнтів з БЕЕ на різних етапах її комплексного лікування і профілактики ускладнень при гіпо- та гіперреактивних проявах імунних реакцій в організмі.

З цією метою було обстежено 58 пацієнтів у віці 20-60 років з діагнозом БЕЕ, в тому числі і з герпес-асоційованою формою (ГАБЕЕ), яких розподілили на 4 групи: зі зниженими імунними реакціями – 15 осіб у віці 20-40 років (група порівняння – 7 чол., основна група – 8 чол.) та 16 осіб у віці 40-60 років (група порівняння – 8 чол., основна група – 8 чол.). Також сформовані 4 групи пацієнтів з підвищеною імунною реактивністю: 13 осіб у віці 20-40 років (група порівняння – 6 чол., основна група – 7 чол.) і 14 осіб у віці 40-60 років (група порівняння – 7 чол., основна група – 7 чол.).

Пацієнти групи порівняння отримували тільки базову терапію, що включала в себе ентеросорбенти (ентеросгель), антигістамінні препарати (лоратодін), десенсибілізуючі препарати (глюконат кальцію), капіляропротектори (аскорутин) і місцево знеболювальні, антисептичні та протеолітичні препарати. При виражених явищах інтоксикації (середнього ступеня тяжкості захворювання) призначали додатково реосорбілакт 200 мл в/в №3, і тіосульфат натрію 30% – 10мл в/в №3.

Пацієнти основних груп зі зниженою імунною реакцією додатково до базової терапії отримували профілактичний комплекс, що включав інтерферон і солкосерил по схемі у вигляді ін'єкцій протягом 10 днів, а пацієнти з

підвищеною імунною реактивністю додатково до базової терапії отримували комплекс, що включав преднізолон (30мг на добу 1,5 місяці, кожного тижня зменшуючи на 5 мг) і солкосерил, а також еліксир «Лізомукоїд» або мукозальний гель «Квертулін».

Відомо, що неферментативне вільно-радикальне окислення (ВРО) ліпідів клітинних мембран відіграє істотну роль в патогенезі пародонтиту і в нормі обмежується фізіологічною антиоксидантною системою [8]. При зриві антиоксидантного захисту і розвитку ВРО починається пошкодження плазматичних мембран внаслідок пероксидації фосfolіпідів. При цьому, змінюється дифузійний подвійний електричний шар, що виникає на поверхні плазмолемі і їх дзета-потенціалу.

В роботі [250] запропонована гіпотетична модель розподілу зарядів в живій рослинній клітині і зроблено висновок про значну роль в процесах біогенезу електрично негативно заряджених клітинних ядер. В роботі [249] показано, що електрофоретичні зміщення електронегативних ядер КБЕ всередині цитоплазми, при розміщенні клітини в зовнішнє електричне поле, пов'язане з функціональним станом клітини і організму в цілому і залежить від віку людини.

В роботі [57] показано, що зарядовий стан ядер і плазмолем клітин букального епітелію пов'язано з рівнем неспецифічної резистентності в порожнині рота і залежить від ступеня запального процесу в тканинах пародонта і інтенсивності каріозного процесу. У разі нормального рівня неспецифічної резистентності і, відповідно, нормального рівня адаптаційно-компенсаторних реакцій в організмі, клітинний метаболізм включає в себе процес виходу з ядра в цитоплазму молекул РНК і при необхідності ДНК, в результаті чого ядро клітини набуває негативний електричний заряд і може зміщуватися у зовнішньому електричному полі. При цьому в нормі починає зростати позитивний заряд плазмолем клітин, в результаті чого вони в зовнішньому електричному полі зміщуються протилежно зміщенню ядра клітини. Причому, чим вище рівень неспецифічної резистентності організму,

тим швидше ця реакція реалізується. При порушених функціональних реакціях в організмі цей процес в клітинах загальмований. У запропонованому методі крім оцінки відсотка електрофоретично рухливих ядер КБЕ оцінюються амплітуди електрофоретичного зміщення ядер і плазмолем клітин і їх відношення, що дозволяє судити про рівень адапційних і функціональних реакцій в порожнині рота і перехідних процесах в результаті проведених профілактики і лікування.

У таблиці 6.16 наведені результати комплексної оцінки зарядового стану КБЕ пацієнтів 20-40 років з БЕЕ при гіпореактивному перебігу захворювання.

Таблиця 6.16

**Електрофоретична рухливість ядер і плазмолем клітин букального епітелію при багатформній ексудативній еритемі і використанні лікувально-профілактичного комплексу інтерферон+солкосерил (20-40 років)**

Терміни спостереження	Показники	Група порівняння n=7	Основна група n=8	Середньостатистична норма при напруженості поля 28 В/см
1	2	3	4	5
До лікування	Рухливість ядер, %	27	29	50-75
	Амплітуда зміщення ядер Ая, мкм	0,87±0,10	0,93±0,10 p> 0,1	1,5-2,0
	Амплітуда зміщення плазмолем Апл, мкм	1,01±0,10	1,1±0,10 p> 0,1	2,7-3,6
	Апл/Ая	1,16	1,15	1,8-2,0
Після лікування	Рухливість ядер, %	31	45	50-75
	Амплітуда зміщення ядер Ая, мкм	1,1±0,10	1,2±0,10 p> 0,1	1,5-2,0
	Амплітуда зміщення плазмолем Апл, мкм	1,38±0,20	1,93±0,20 p< 0,005	2,7-3,6
	Апл/Ая	1,25	1,58	1,8-2,0

Продовження таблиці 6.16

1	2	3	4	5
Через 1 місяць	Рухливість ядер, %	28	42	50-75
	Амплітуда зміщення ядер Ая, мкм	1,08±0,10	1,25±0,10 p> 0,1	1,5-2,0
	Амплітуда зміщення плазмолем Апл, мкм	1,30±0,15	1,95±0,20 p< 0,03	2,7-3,6
	Апл/Ая	1,20	1,56	1,8-2,0

Примітка: p – показник достовірності відмінності від групи порівняння.

Отримані дані свідчать про те, що у пацієнтів з БЕЕ і зі зниженими імунними реакціями в початковому стані спостерігався значно менший у порівнянні з середньостатистичною нормою відсоток рухливих ядер клітин, знижені в порівнянні з нормою амплітуди електрофоретичного зміщення ядер і плазмолем, а також їх ставлення, що свідчить про знижену неспецифічну резистентність в організмі і в порожнині рота. Використання базової терапії в групах порівняння (20-40 років) до істотного поліпшення зарядових показників КБЕ не привело. У той же час, після додаткового проведення в основних групах цього віку терапії з використанням інтерферону і солкосерилу амплітуда зміщення плазмолем збільшилася на 40%, а відношення амплітуд зміщення плазмолем і ядер  $A_{пл}/A_{я}$  збільшилася на 26 % і залишалось на цьому рівні і через місяць після лікування.

Аналогічні результати були отримані в групах пацієнтів зі зниженими імунними реакціями і в віці 40-60 років (табл. 6.17).



**Електрофоретична рухливість ядер і плазмолем клітин букального епітелію при багатформній ексудативній еритемі і використанні лікувально-профілактичного комплексу інтерферон+солкосерил (40-60 років)**

Терміни спостереження	Показники	Група порівняння n=8	Основна група n=8	Середньостатистична норма при напруженості поля 28 В/см
До лікування	Рухливість ядер, %	33	31	30-50
	Амплітуда зміщення ядер Ая, мкм	0,71±0,10	0,79±0,10 p> 0,1	1,4-1,8
	Амплітуда зміщення плазмолем Апл, мкм	0,88±0,10	0,95±0,10 p> 0,1	2,6-3,1
	Апл/Ая	1,25	1,21	1,8-1,9
Після лікування	Рухливість ядер, %	32	42	30-50
	Амплітуда зміщення ядер Ая, мкм	1,03±0,10	1,33±0,10 p< 0,05	1,4-1,8
	Амплітуда зміщення плазмолем Апл, мкм	1,31±0,15	2,01±0,20 p< 0,01	2,6-3,1
	Апл/Ая	1,27	1,51	1,8-1,9
Через 1 місяць	Рухливість ядер, %	30	40	30-50
	Амплітуда зміщення ядер Ая, мкм	0,91±0,10	1,30±0,10 p< 0,01	1,4-1,8
	Амплітуда зміщення плазмолем Апл, мкм	1,14±0,10	1,98±0,20 p< 0,005	2,6-3,1
	Апл/Ая	1,26	1,53	1,8-1,9

Примітка: p – показник достовірності відмінності від групи порівняння.

У таблиці 6.18 наведені результати оцінки зарядового стану КБЕ у пацієнтів з ББЕ і підвищеною імунною реактивністю. Використання додатково до базової терапії профілактичного комплексу преднізолон+солкосерил викликало незначне збільшення відсотка рухомих в електричному полі ядер КБЕ, амплітуд зміщення ядер, і на 63 % збільшило амплітуду зміщення плазмолем, що призвело до збільшення відношення  $A_{пл}/A_{я}$  в 1,47 раз у хворих в віці 20-40 років.

Таблиця 6.18

**Електрофоретична рухливість ядер і плазмолем клітин букального епітелію при багатформній ексудативній еритемі при використанні лікувально-профілактичного комплексу преднізолон+солкосерил+«Лізомукоїд»+ «Квертулін» (20-40 років)**

Терміни спостереження	Показники	Група порівняння n= 6	Основна група n=7	Середньостатистична норма при напруженості поля 28 В/см
До лікування	Рухливість ядер, %	32	31	50-75
	Амплітуда зміщення ядер Ая, мкм	1,20±0,10	1,15±0,10 p> 0,1	1,5-2,0
	Амплітуда зміщення плазмолем Апл, мкм	1,30±0,10	1,28±0,10 p> 0,1	2,7-3,6
	Апл/Ая	1,08	1,11	1,8-2,0
Після лікування	Рухливість ядер, %	34	40	50-75
	Амплітуда зміщення ядер Ая, мкм	1,1±0,10	1,29±0,15 p> 0,1	1,5-2,0
	Амплітуда зміщення плазмолем Апл, мкм	1,31±0,15	2,10±0,20 p< 0,005	2,7-3,6
	Апл/Ая	1,19	1,62	1,8-2,0
Через 1 місяць	Рухливість ядер, %	30	40	50-75
	Амплітуда зміщення ядер Ая, мкм	1,15±0,10	1,25±0,10 p> 0,1	1,5-2,0
	Амплітуда зміщення плазмолем Апл, мкм	1,30±0,15	2,0±0,15 p< 0,01	2,7-3,6
	Апл/Ая	1,13	1,60	1,8-2,0

Примітка: p – показник достовірності відмінності від групи порівняння.

Такі ж за спрямованістю зміни відзначені і у хворих у віці 40-60 років, проте відношення  $A_{пл}/A_{я}$  збільшилося менш значно, ніж у попередній групі – в 1,38 рази у порівнянні з вихідним станом, наближаючи їх до значень середньостатистичної норми (табл. 6.19).

**Електрофоретична рухливість ядер і плазмолем клітин букального епітелію при багатформній ексудативній еритемі при використанні лікувально-профілактичного комплексу преднізолон+солкосерил+«Лізомукоїд»+«Квертулін» (40-60 років)**

Терміни спостереження	Показники	Група порівняння n=7	Основна група n=7	Середньостатистична норма при напруженості поля 28 В/см
До лікування	Рухливість ядер, %	32	35	30-50
	Амплітуда зміщення ядер Ая, мкм	1,10±0,10	1,20±0,15 p> 0,1	1,4-1,8
	Амплітуда зміщення плазмолем Апл, мкм	1,32±0,15	1,41±0,15 p> 0,1	2,6-3,1
	Апл/Ая	1,20	1,18	1,8-1,9
Після лікування	Рухливість ядер, %	30	43	30-50
	Амплітуда зміщення ядер Ая, мкм	1,08±0,10	1,15±0,10 p> 0,1	1,4-1,8
	Амплітуда зміщення плазмолем Апл, мкм	1,20±0,15	1,88±0,20 p< 0,05	2,6-3,1
	Апл/Ая	1,11	1,63	1,8-1,9
Через 1 місяць	Рухливість ядер, %	31	41	30-50
	Амплітуда зміщення ядер Ая, мкм	1,15±0,10	1,22±0,10 p> 0,1	1,4-1,8
	Амплітуда зміщення плазмолем Апл, мкм	1,43±0,15	1,95±0,20 p = 0,05	2,6-3,1
	Апл/Ая	1,25	1,59	1,8-1,9

Примітка: p – показник достовірності відмінності від групи порівняння.

Наведені дані свідчать про те, що препарат «Солкосерил» сприяє активації аеробних метаболічних процесів при окисному фосфорилуванні, що підвищує споживання кисню і стимулює транспорт глюкози в клітини, що знаходяться в стані гіпоксії та метаболічному виснаженні, нормалізує в клітинах організму і букального епітелію метаболізм, про що свідчить нормалізація їх зарядового стану.

**6.8. Проникність слизової оболонки порожнини рота пацієнтів в процесі лікування багатформної ексудативної еритеми**

Як показав проведений в процесі роботи інформаційно-патентний пошук по проблематиці діагностики та лікування БЕЕ в літературі практично відсутня доступна інформація про вплив БЕЕ на проникність тканин пародонта і бар'єрний захист від проникнення в них різних мікроорганізмів.

З урахуванням вищевикладеного для розробки інформативного алгоритму діагностики та лікування нами була виконана кількісна спектроколориметрична оцінка проникності для барвника розчину Шиллера-Писарєва (Ш-П) у сенс пацієнтів в процесі лікування і профілактики ускладнень БЕЕ [145].

При проведенні даного етапу роботи обстежено 24 пацієнта різного віку з діагнозом БЕЕ зі зниженою імунної реактивності організму, з яких були сформовані група порівняння – 12 осіб і основна група – 12 осіб. Пацієнти групи порівняння отримували тільки базову терапію. Пацієнти основної групи додатково до базової терапії отримували профілактичний комплекс, що включав інтерферон і солкосерил, а також еліксир «Лізомукоїд» (1 ч. ложка на 1/3 ст. води 3 р. в день) і мукозальний гель «Квертулін» (аплікації 3р. у день).

Існуюча для оцінки запальних процесів в тканинах пародонта і слизової оболонки порожнини рота проба Шиллера-Писарєва заснована на реакції фарбування глікогену йодним розчином в колір, який змінюється від світло-коричневого до темно-бурого в залежності від ступеня запального процесу. За ступенем фарбування, яка зазвичай оцінюється візуально, розрізняють негативну пробу, слабо позитивну і позитивну. Використаний нами метод оцінки проникності слизової порожнини рота заснований на спектроколориметричній оцінці кольорних характеристик слизової порожнини рота, пофарбованої розчином проби Ш-П, що дозволяє отримати кількісні кольорні характеристики, пов'язані як з проникністю сполучної тканини пародонта, так і наявністю в ній глікогену. Іншими словами, метод дозволяє фіксувати за кольором кількісно як самі ранні стадії запалення, пов'язані з порушенням бар'єрних властивостей пародонта, (наприклад, в результаті

порушення взаємодії системи гіалуронова кислота-гіалуронідаза, зменшення зроговіння епітелію), так і відстежувати кількісно динаміку розвиненого запального процесу, що супроводжується зміною в тканинах пародонта кількості резервного полісахариду глікогену.

Спектральний розподіл коефіцієнта відбиття світла слизової порожнини рота людини містить два основних максимуми в зелено-блакитній області (450-510 нм) і в довгохвильовій оранжево-червоній області (620-700 нм). Відносна величина і дискретність всіх максимумів залежить від стану запального процесу та індивідуальних особливостей. Максимуми в спектрі відображення в короткохвильовій і довгохвильовій областях визначаються відповідно венозною і артеріальною мікроциркуляцією крові в слизовій порожнини рота.

В таблиці 6.19 наведені усереднені по групі результати зміни під дією розчину Шиллера-Писарева коефіцієнта відбиття світла слизової ясен в області зазначених двох основних максимумів (480 нм і 660 нм) в діапазоні довжин хвиль у пацієнтів з БЕЕ до початку лікування, а на рисунку 6.7 наведені в якості прикладу відповідні спектральні криві для конкретного пацієнта з БЕЕ.

Отримані результати свідчать про те, що в початковому стані (до лікування) коефіцієнт відбиття світла яснами R, прийнятий за 100 % до фарбування їх розчином Ш-П, істотно зменшився після фарбування, особливо по перехідній складці, як у пацієнтів основної групи, так і групи порівняння (табл. 6.20).

**Відносні зміни коефіцієнта відбиття світла R слизової ясен у пацієнтів з багатформною ексудативною еритемою під дією розчину Шиллера-Писарева до початку лікування, %**

Довжина хвилі		Групи	Група порівняння n=12	Основна група n=12
480 нм	Перехідна складка		20 %	25 %
660 нм			30 %	47 %
480 нм	Десна під центр.зубом		36 %	43 %
660 нм			54 %	77 %

Примітка: коефіцієнт відбиття світла R яснами до фарбування розчином Шиллера-Писарева прийнятий за 100 %.

Причому істотне прокрашування ясен спостерігалось як в області 480 нм, що відображає більшою мірою прокрашування ясен самим йодним розчином, так і в довгохвильовій області (620-700 нм), що відбиває більшою мірою прокрашування ясен за рахунок реакції розчину Ш-П з глікогеном. Це свідчить про наявність у пацієнтів з БЕЕ як високої бар'єрної проникності слизової ясен для барвника, так і наявності запалення в них, що супроводжується появою глікогену. Проникність слизової ясен і запалення по перехідній складці були виражені у них більш яскраво, ніж на ділянках ясен, безпосередньо прилеглих до зуба (рис. 6.7).

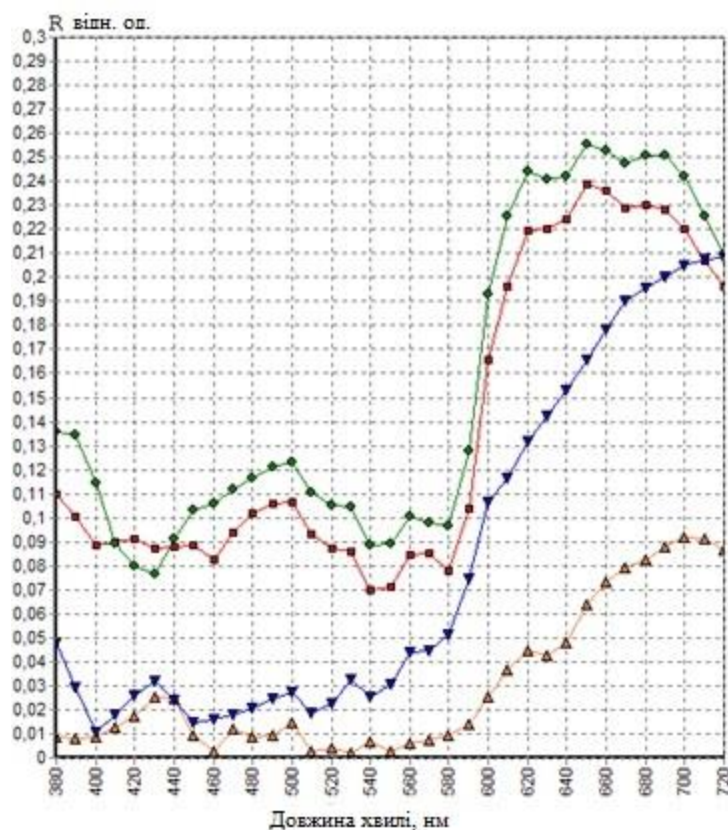


Рис. 6.7. Спектральний розподіл коефіцієнта відбиття світла яснами у конкретного пацієнта з багатформною ексудативною еритемою до лікування

- (1) перехідна складка                      —◆— (2) Ясна під зубом  
 —▲— (3) перехідна складка після Ш-П      —▼— (4) Ясна під зубом після Ш-П

У таблиці 6.20 наведені аналогічні усереднені по групі результати зміни коефіцієнта відбиття світла слизової ясна у видимому діапазоні довжин хвиль у пацієнтів з БЕЕ під дією розчину Шиллера-Писарева, а на рисунку 6.8 відповідні спектральні криві коефіцієнта відбиття світла для того ж конкретного пацієнта цієї групи через 1 місяць після проведеного лікування.

З даних таблиці 6.21 і рисунка 6.8 випливає, що в результаті проведеної терапії найбільші зміни в спектрі відбиття світла яснами відбулися в довгохвильовій області спектра 660 нм, в якій фарбування ясен пов'язано з реакцією йодного розчину Ш-П з глікогеном, тобто свідчить про значне зменшення запалення в яснах як по перехідній складці (на 18 %), так і на ділянці ясен, що безпосередньо прилягає до зуба (на 21 %).

Таблиця 6.21

**Відносні зміни коефіцієнта відбиття світла R слизової ясен у пацієнтів з багатформною ексудативною еритемою під дією розчину Шиллера-Писарєва через 1 місяць після закінчення лікування, %**

Довжина хвилі	Групи	Група порівняння n=12	Основна група n=12
480 нм	Перехідна складка	18 %	17 %
660 нм		27 %	29 %
480 нм	Десна під центр.зубом	34 %	35 %
660 нм		55 %	56 %

Примітка: коефіцієнт відбиття світла R яснами до фарбування розчином Шиллера-Писарєва прийнятий за 100 %.

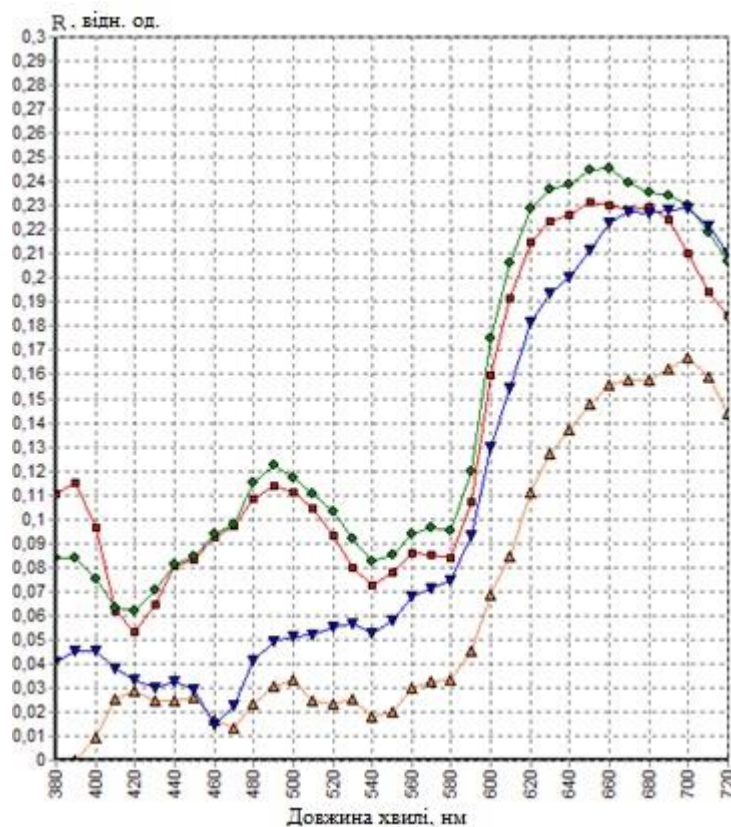


Рис. 6.8. Спектральний розподіл коефіцієнта відбиття світла яснами у конкретного пацієнта з багатформною ексудативною еритемою через 1 місяць після лікування

- (1) перехідна складка
- ◆ (2) Ясна під зубом
- ▲ (3) перехідна складка після ШІ-ПІ
- ▼ (4) Ясна під зубом після ШІ-ПІ



У той же час, зменшення прокрашування ясен розчином Ш-П після курсу терапії в короткохвильовій області спектра 480 нм виявилось значно менше (на 8 %), ніж в області 660 нм, що свідчить про збережену досить високу бар'єрну проникність ясен для барвника розчину Ш-П і, отже, для різних мікроорганізмів, незважаючи на зменшення ступеня запалення в ній.

Висновки до розділу 6:

– Проведення комплексної лікувально-профілактичної терапії пацієнтів з БЕЕ дозволило поліпшити у них пародонтальні індекси і показники гігієни порожнини рота.

– Проведення патогенетично орієнтованої терапії лікування хворих БЕЕ показало високу ефективність по епітелізації ерозій і виразок і міграцію лейкоцитів і злущування епітелію СОПР. Виявлено, що у хворих після лікування із застосуванням солкосерилу загоєння еритем і виразок відбувається швидше – через 7 діб після початку лікування, в інших групах – на 14 добу. Показники запальної реакції СОПР – лейкоцити і епітеліоцити після закінчення лікування практично досягають показників контрольних значень, тільки в разі прояву запальних реакцій середньої тяжкості, що супроводжуються більш високими показниками міграції даних елементів (перевищення контролю більш ніж в 5-6 разів), дані маркери залишалися підвищеними, проте відносна кількість живих епітеліальних клітин і лейкоцитів стабілізувалася.

– Характерними біохімічними показниками патологічних змін у пацієнтів з БЕЕ є істотне підвищення в ротовій порожнині маркерів запалення (активність еластази в 4,2 рази, а рівень МДА в 3,2 рази), які під дією інтерферону в поєднанні з солкосерилом зменшилися в 2 рази.

– Найбільш ефективною за результатами біохімічного дослідження ротової рідини виявилася системна терапія преднізолоном в поєднанні з солкосерилом на тлі місцевого лікування БЕЕ із застосуванням зубного еліксиру «Лізомукоїд» і мукоадгезивного гелю «Квертулін». Активність

еластази і вміст МДА в ротовій рідині пацієнтів після проведення цієї схеми терапії повністю нормалізувалися.

– Підвищені в початковому стані в 7,7 раз активність уреазі і в 15 разів ступінь дисбіозу на тлі зниженої активності лізоциму свідчать про істотне порушення мікробіоценозу при одночасному пригніченні показників неспецифічної антимікробної захисту порожнини рота. Після терапії з використанням інтерферону в поєднанні з солкосерилом активність уреазі знизилася в 2 рази, індексу СД – в 3 рази, активність лізоциму збільшилася в 1,7 рази, а після застосування преднізолону в поєднанні з солкосерилом і місцево лізомикуїду і квертуліну показники мікробіоценозу та антимікробного захисту в ротовій рідині повністю нормалізувалися.

– Результати спектроколориметричної оцінки реакції мікрокапілярного русла ясен і тканин пародонта на регламентоване жувальне навантаження у пацієнтів з БЕЕ, свідчать про покращення його функціонального стану після застосування лікувально-профілактичного комплексу.

– Результати оцінки зарядового стану КБЕ у пацієнтів з БЕЕ з різною імунологічною реактивністю свідчать про те, що диференційне застосування лікувально-профілактичних комплексів покращує стан фосфоліпидного шару мембран клітин і збільшує їх заряд, нормалізує порушений клітинний метаболізм і, як наслідок, підвищує загальну неспецифічну резистентність організму, і зокрема в порожнині рота.

– Проведені лікувально-профілактичні заходи з використанням базової терапії та лікувально-профілактичного комплексу інтерферон+солкосерил привели в основній групі пацієнтів з БЕЕ зі зниженою реактивністю до посилення бар'єрного захисту ясен і до значного зменшення ступеня запалення в ній.

Матеріали розділу опубліковані в роботах списку праць, опублікованих за темою дисертації, приведені в авторефераті (2-4, 11-13, 15, 17, 19, 23).

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Обґрунтуванням мети дослідження є відсутність єдиної точки зору про її етіологію і патогенез, невідомість факторів, що лежать в основі патології СОПР при БЕЕ різної етіології, невивченість їх взаємозв'язку з гіпо-, гіперреактивністю імунітету, відсутність методів ефективної диференційованої діагностики і профілактики ускладнень при цьому.

Для вивчення регіональних особливостей БЕЕ було проведено ретроспективний аналіз 882 історій хвороб пацієнтів: в консультативно-поліклінічному відділенні ДУ «ІСЦЛХ НАМН» – 790 історій хвороб пацієнтів із захворюваннями СОПР; в КУ «Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер» – 77 історій хвороб; в КУ «Міська клінічна лікарня № 5» – 15 історій хвороб.

У поглибленому клініко-лабораторному дослідженні брали участь 76 осіб з БЕЕ віком від 17 до 70 років (34,04% чоловіків і 65,96% жінок), які сформували групу порівняння та 3 основні групи. Група контролю включала 20 соматично здорових осіб аналогічного віку без ознак БЕЕ. Клініко-імунологічні дослідження проведені у 47 пацієнтів з БЕЕ (основна група) і у 20 осіб групи контролю.

Для вивчення прогнозу перебігу захворювання та додаткової оцінки ефективності лікування були проведені молекулярно-генетичні дослідження із залученням 29 пацієнтів з БЕЕ різної етіології (15 осіб з інфекційно-алергічною (герпес-асоційованою) БЕЕ, 14 – із токсико-алергічним генезом).

З метою вивчення патогенезу уражень СОПР різної етіології та обґрунтування застосування системного та місцевого медикаментозного їх лікування виконані експериментальні дослідження на 392 лабораторних тваринах (білі щури та миші). Для проведення 1-го етапу експерименту було використано 24 щури лінії Вістар (самки, 3 міс., середня жива маса  $140 \pm 8,0$  г), яких розподілили по групам: 1-а – інтактні, 2-а – преднізолоновий імунодефіцит (ІД), 3-я - преднізолоновий ІД + препарат Квертулін в дозі 400

мг/кг протягом 14 днів.

Преднізолоновий імунодефіцит моделювали при введенні *per os* преднізолону в дозі 10 мг/кг (перші 2 дні) і 5 мг/кг (наступні 12 днів). Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг), висікали слизову щоки і язика і готували гомогенат з розрахунку 50 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера рН 7,5.

Для проведення 2-го етапу експерименту використано 32 білих щури (самці, 12 міс., жива маса  $380 \pm 12$  г), які були поділені на наступні групи: 1-а група – інтактні, 2-а група – преднізолоновий імунодефіцит (ІД) + аплікації «порожнього» фітогелю в дозі 0,3 мл/щур за 30 хвилин до годування, 3-я група – ІД + аплікація гелю «Біотрит» 0,3 мл/щур, 4-а група – ІД + аплікація гелю «Виноградний» в дозі 0,3 мл/щур.

На 3-у етапі вивчалися дисбіотичні механізми патогенезу токсичного стоматиту на 56 тваринах. 1-а група щурів – інтактні (норма), 2-а – отримувала з питною водою антибіотик лінкоміцин в дозі 70 мг/кг протягом 5 днів, 3-я – отримувала індометацин в дозі 10 мг/кг внутрішньошлунково протягом 4 днів, 4-а – отримувала алоксан в дозі 100 мг/кг внутрішньоочеревино одноразово, 5-а – отримувала літохолову кислоту (ЛХК) у вигляді аплікацій на слизову гелю ЛХК в дозі 3 мг/кг одноразово, 6-а група – отримувала з питною водою цукор в дозі 5 г/кг протягом двох тижнів і, нарешті, 7-а група – отримувала кишковий ендотоксин (ліпополісахарид, ЛПС) у вигляді гелю в дозі 30 мкг/кг однократно. Тварини виводили з експерименту на піку впливу токсикантів: 2-а група – на 10-й день, 3-я група – на 5-й день, 4-а – на 10-й день, 5-а – через 24 години, 6-а – на 14-й день, 7-а – через 1 годину після аплікації.

На 4-у етапі на тлі експериментального стоматиту оцінювалась лікувальна дія про-, пре- і синбіотиків для нормалізації орального мікробіоценозу (60 щурів).

На 5-у етапі експерименту (60 щурів) досліджувалась карієспрофілактична і пародонтопротекторна ефективність еліксирів «Біодент-3» і «Біодент-4».

Експеримент 6-го етапу було виконано на 48 білих нелінійних мишах масою 18-20 г (I) і білих безпородних щурах-самцях масою 165-200 г (II). На мишах попередньо моделювали клітинний Т-хелпер-1-залежну імунну відповідь при розвитку реакції гіперчутливості сповільненої типу.

При моделюванні гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ) на мишах використовувалися алергени (гаптени), що мають слабку або помірну алергенну активність, що набувають властивостей повноцінних алергенів після утворення комплексів з білками тканин (сироватки крові). У дослідну і контрольну групи були взяті по 8 білих безпородних мишей масою 18-20 г. Тварин сенсibiliзували 100 мкг досліджуваної речовини одноразово під шкіру в основу хвоста. Сенсibiliзуючу дозу речовини емульгували в 60 мкл суміші повного ад'юванта Фрейнда (ПАФ) і розчину Хенкса рН 7,5, в співвідношенні 1:1. Контрольним тваринам вводили 60 мкл цієї суміші без додавання досліджуваної речовини. Для виявлення сенсibiliзації через 5 діб в подушечку задньої лапи миші вводили роздільну дозу алергену в ПАФ. Через 24 години вимірювали мікрометром МК-0-25 товщину обох задніх лап в мм. Про величину набряку, тобто про розвиток ГСТ, судили за різницею в товщині обох задніх лап. Статистично достовірне перевищення середньо-групового показника ГСТ у піддослідних тварин, у порівнянні з контрольними, свідчить про наявність виражених або помірних сенсibiliзуючих властивостей досліджуваного з'єднання.

На тлі розвитку ГСТ у щурів додатково моделювали травматичний стоматит. Клінічну оцінку поверхні рани проводили на 5-й день за шкалою: 3, 2, 1, 0 балів. Одночасно з оцінкою поверхні рани брали відбиток щоки і робили мазок. Підраховували абсолютну кількість лейкоцитів і епітеліальних клітин, а також оцінювали співвідношення (%) живі/мертві.

При аналізі епідеміологічних даних оцінювалися: частота зустрічаємості БЕЕ серед усіх нозологічних форм захворювань СОПР; процентне співвідношення самостійних симптоматичних захворювань і синдромів, динаміка звернення з приводу БЕЕ і СОПР за період 2006-2016 рр.; сезонність

звернення, розподіл за віковими групами, зіставлення хворих за статтю в різних вікових групах; співвідношення сільських та міських жителів.

У клінічних дослідженнях оцінювалися: розподіл обстежених хворих за тривалістю перебігу; пародонтологічні індекси; індекси гігієни порожнини рота, ерозії; виразки СОПР; розгорнутий загальний аналіз крові (MPV, ширина розподілу еритроцитів за об'ємом); реєстрація площі ураження з динамікою епітелізації ерозивно-виразкових уражень; пріоритетність локалізації елементів ураження при токсико-алергічної і герпес-асоційованій БЕЕ; реєстрація еміграції лейкоцитів в ротовій порожнині рідини до і після лікування (функціональна проба Ясиновського); оцінка індексів інтоксикації; печінкові проби; оцінка ступеня гіперемії СОПР для об'єктивізації локального статусу і ефективності патогенетичного лікування СОПР. Безпосередньо на етапі первинного обстеження проводилась диференційна діагностика БЕЕ за 20 діагностичними ознаками з рядом захворювань, при яких є спільні клінічні симптоми. Безпосередньо на етапі первинного обстеження проводилась диференційна діагностика БЕЕ за 20 діагностичними ознаками з рядом захворювань, при яких є спільні клінічні симптоми.

Визначення вмісту загального гемоглобіну в цільній крові проводили ацетонціангідриновим методом. Підрахунок кількості еритроцитів і лейкоцитів проводили традиційним методом у лічильній камері Горяєва. Проводили підрахунок кількості ендотеліальних клітин в крові після виведення тварин з експерименту. Одночасно визначали кількість і відсоткове співвідношення клітин, які перебувають на різних стадіях апоптозу. Проводилося визначення реакції специфічної агломерації лейкоцитів (РСАЛ). Визначення рівня ендотеліну 1 (ЕТ-1) в плазмі крові у щурів проводили імуноферментним методом з використанням набору Endotelin (1-21), фірми «Biomedica» (Австрія). Визначення активності церулоплазміну засноване на ферментативному окисленні п-фенілендіаміну церулоплазміном.

Імунологічні дослідження проводились до і після лікування хворих. У периферичній крові обстежуваного контингенту визначали: абсолютну

кількість лейкоцитів; відносну кількість лімфоцитів; абсолютну кількість лімфоцитів; відносний і абсолютний вміст Т-лімфоцитів за CD3; відносну кількість активованих Т-лімфоцитів по CD3HLA-DR; відносний і абсолютний вміст Т-хелперів за CD3, CD4; відносний і абсолютний вміст Т-супресорів за CD3, CD8; співвідношення (CD3CD4/CD3CD8) - імунорегуляторний індекс (PI); відносний і абсолютний вміст В-лімфоцитів за CD 19; відносний і абсолютний вміст природних (натуральних) кілерів за CD3CD16 / 56; відносну кількість цитолітичних лімфоцитів за CD3CD15/56; відносну кількість фагоцитуючих гранулоцитів; вміст низькомолекулярних імунних комплексів; вміст імуноглобулінів класів А, М і G; визначення індексів антитіл IgG і IgM класу до цитомегаловірусу (CMV); визначення індексів антитіл IgG і IgM класу до вірусу простого герпесу (HSV) 1 типу; визначення індексів антитіл IgG і IgM класу до вірусу простого герпесу (HSV) 2 типу; визначення індексів антитіл IgG і IgM класу до вірусу Епштейн-Барра.

Додатково проводили визначення експресії найбільш показових маркерів активації лімфоцитів, а саме: CD3CD5 – функціонує як корецепторна молекула активації, опосередковує сигнали, що активують розвиток аутоімунного процесу; CD3CD38 – одноланцюгова трансмембранна молекула (АДФ-рібозилциклаза), регулятор активації і проліферації; CD3CD95 – трансмембрана молекула, опосередковуюча сигнали, що індукують апоптоз.

Вивчення особливостей імунологічного статусу у хворих, які страждають БЕЕ проводилося імуноцитохімічним методом з використанням моноклональних антитіл (ПАП-метод з використанням імунного комплексу пероксидаза-антіпероксидаза). Визначення активності ферментів проводилося цитохімічним методом. Низькомолекулярні циркулюючі імунні комплекси визначали з використанням розчину поліетиленгліколю.

Визначення імуноглобулінів основних класів у сироватці крові проводилося на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі STATFAX.

Оцінку індивідуальних адаптаційних реакцій організму проводили на основі лейкоцитарної формули і загальної кількості лейкоцитів в крові.

На основі лейкоцитарної формули за методом А.Я. Осіна обчислювали співвідношення окремих популяцій лейкоцитів, які можуть бути використані в якості загальної характеристики клітинних реакцій неспецифічного і специфічного ланок імунітету.

Матеріалом для проведення молекулярно-генетичних досліджень служив зішкріб букального епітелію зі слизової порожнини рота. Проводили виділення і очищення ДНК з букальних клітин. Визначення вмісту ДНК проводили на спектрофотометрі (Nanophotometr, Implen), відібравши аліквоту 5 мкл безпосередньо з пробірки з розчином ДНК.

Алельні варіанти генів TP53 Pro72Arg, G/C оцінювали методом алель специфічною полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Алельні варіанти генів Cyp1A1 A1506G, GPX-1 Pro198Leu C/T, TLR2/Arg753Gln, TLR4/Thr399Ile виявляли методом ПЛР-ПДРФ. Досліджували поліморфні варіанти гена глутатіон-S-трансферази M1 (ген GSTM1) – наявність або відсутність делеції. Для виявлення точкових мутацій методом ПЛР генів XPG (ERCC5) A35931C, VEGF A G-634C, IL17A G197A застосовували методику з алель-специфічними праймерами «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва НВФ «Літех».

При біохімічному аналізі ротової рідини визначали вміст малонового діальдегіду (МДА), активність каталази, активність уреаз, активність лізоциму, антиоксидантний-прооксидантний індекс, ступінь дисбіозу, загальну протеолітичну активність, активність еластази, активність фосфоліпази A<sub>2</sub>.

Проводилась також оцінка проби Ясиновського в модифікації О.І. Сукманського. Кількість лейкоцитів і епітеліальних клітин визначали в 1 мл ротового змиву.

Були проведені спектроколориметричні дослідження функціонального стану мікрокапілярного русла ясен по його реакції на регламентоване



жувальне навантаження, а також проникності слизової порожнини рота для розчину Ш-П.

Комплексний зарядовий стан клітин букального епітелію оцінювався по електрофоретичній рухливості ядер і плазмолем клітин, і співвідношенню їх амплітуд зміщення.

Морфологічні та цитохімічні дослідження проводилися за методикою Вінсента і Кімури, активність NO-синтази і вміст ліпідів за методикою Беренбаума.

Був проведений кореляційний аналіз імунологічних та молекулярно-генетичних показників пацієнтів з БЕЕ. Результати досліджень були оброблені на ЕОМ за допомогою програми STATISTICA 6.0 для оцінки похибок і достовірності отриманих результатів.

Ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів із захворюваннями СОПР за період 2006-2016 рр. показав, що самостійних захворювань СОПР було 48,53 %; симптоматичних – 34,13 %; синдромів – 17,34 %. При цьому травматичні ураження СОПР склали 4,2 %, інфекційні захворювання – 15,42%, мікози – 7,94 % Пацієнти з діагнозом БЕЕ – 8,2% загальної сукупності. Серед пацієнтів з різними алергічними станами хворі БЕЕ склали 13,38 %.

При розгляді динаміки звернень з приводу БЕЕ по роках за аналізований період можна відмітити, що спостерігаються досить значні коливання даного показника і, що загальний вигляд кривої БЕЕ близький до такого, що характеризує динаміку захворювань СОПР (ЗСОПР).

В ході проведення статистичного аналізу, встановлено, що в 22,18 % випадків захворювання БЕЕ найбільш схильні молоді люди у віці 21-30 років.

Важливе значення для епідеміології, профілактики та лікування БЕЕ, особливо її рецидивних форм, являє сезонна характеристика звернення. Як показують результати аналізу, найбільша кількість звернень припадає на весну і літо. У цей період їх число в 1,5-2 рази вище, ніж восени і взимку. Найбільша кількість захворюваності доводилась на березень і червень (14,13%), а

найменше – на вересень і листопад (2,17 %). Вони практично не збігаються з сезонною динамікою розвитку вірусних інфекцій, в тому числі і герпетичною.

У представників інших вікових груп рівень поширеності також знаходиться на високому рівні (31-40 років – 17,74 % і 51-60 років – 14,52 %, відповідно). Це узгоджується з даними літератури про відсутність вікових обмежень у розвитку хвороби.

Рівень захворюваності серед жінок був в 1,5 рази більше, ніж у чоловіків (60,89 % і 39,11 %, відповідно).

Відзначається статистично достовірне (в 1,4 рази,  $p < 0,05$ ) переважання серед загальної кількості хворих на БЕЕ міських жителів.

Не менш важливе соціальне значення має загальна тривалість перебігу захворювання. Як показали отримані нами результати спостережень у 1/3 хворих перебіг БЕЕ був понад 20 днів, 1/5 пацієнтів хворіла протягом 11-15 чи 16-20 днів, рідко хворі видужували за 5-6 днів. Не менш важливе соціальне значення має загальна тривалість перебігу захворювання. Як показали отримані нами результати спостережень у 1/3 хворих перебіг БЕЕ був понад 20 днів, 1/5 пацієнтів хворіла протягом 11-15 чи 16-20 днів, рідко хворі видужували за 5-6 днів.

Основні клінічні прояви БЕЕ в обстежених нами хворих були представлені у двох формах: токсико-алергічній та інфекційно-алергічній.

Після постановки діагнозу БЕЕ виявлено, що з 76 осіб у 51,06% пацієнтів діагностовано токсико-алергічну форму БЕЕ (62,5% жінок і у 37,5% чоловіків), а у 48,94% - інфекційно-алергічну (герпес-асоційовану) (69,57% жінок і 30,43% чоловіків), тобто гендерних розбіжностей між хворими з різними формами БЕЕ не визначено.

Всі хворі для постановки діагнозу і планування подальшого лікування проходили наступні обстеження: розгорнутий загальний аналіз крові; імунологічні дослідження до і після лікування; частота виявлення підвищеного рівня циркулюючих антитіл IgM, IgG до ВПГ-1/2, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барр; реєстрація площі ураження з

динамікою епітелізації ерозивно-виразкових уражень; оцінка превалювання первинних, вторинних морфологічних елементів на слизовій оболонці порожнини рота; пріоритетність локалізації елементів ураження при токсико-алергічній і герпес-асоційованій БЕЕ; оцінка ступеня гіперемії СОПР для об'єктивізації локального статусу і ефективності патогенетичного лікування СОПР; реєстрація еміграції лейкоцитів в ротовій порожнині рідини до і після лікування (проба Ясиновського); оцінка індексів інтоксикації; печінкові проби; загальний імуноглобулін IgE.

Безпосередньо на етапі первинного огляду, для уточнення діагнозу, нами була запропонована диференційна діагностика БЕЕ по 20 діагностичним ознакам з вузлуватої еритеми, гострого герпетичного стоматиту, вульгарної пухирчатки, доброякісної неакантолітичної пухирчатки, ерозивного папульозного сифілісу, бульозного пемфігоїду, дерматиту Дюринга. Встановлені послідовність і критерії диференціальної діагностики.

Основні клінічні прояви БЕЕ представлені у двох формах: токсико-алергічній та інфекційно-алергічній.

Результати аналізу показали, що при обох формах БЕЕ найбільше ураження слизових оболонок розвивається на губах і у ділянці присінку порожнини рота – більше 20,0 %, далі на щоці і язика – 14-19 %.

Аналіз результатів обстеження показав, що за ступенем вираженості запального процесу при токсико-алергічній формі БЕЕ 2/3 пацієнтів мали легку ступінь і 1/3 – середню.

Зовсім інша спрямованість спостерігалася в групі хворих інфекційно-алергічною формою БЕЕ – більше половини (56,2 %) мали гіперемію середнього ступеня, при цьому тяжкий перебіг – не визначено у жодного пацієнта.

З отриманих даних виходить, що при легкому ступені тяжкості у 75 % хворих з токсико-алергічною формою БЕЕ вражається 1/4 площі поверхні СОПР, а при інфекційно-алергічній – у 100 %. При середньому ступеню

тяжкості перебігу БЕЕ половина всієї СОПР уражена у 57,14 % хворих токсико-алергічною формою і більш ніж у 76,92 % – інфекційно-алергічною.

Аналіз превалювання первинних, вторинних морфологічних елементів показав, що у більшій частини пацієнтів з токсико-алергічною формою БЕЕ первинне ураження СОПР проявляється у вигляді плями (понад 35,0 %), еритеми (більше 38,0 %) і кірки (більш 53,0 %). При інфекційно-алергічній – у вигляді плями у 1/4 частини, еритеми – 1/3 частини і бульбашки – більш ніж у 1/4 частини пацієнтів.

Вторинні елементи ураження у вигляді виразок спостерігалися практично у половини всіх пацієнтів з різними формами БЕЕ, у вигляді тріщин – тільки при токсико-алергічній формі. Афти при інфекційно-алергічній формі у хворих спостерігалися у 4,3 рази частіше, ніж при токсико-алергічній. Виразки і кірки виявлено менш ніж у 20 % хворих у кожній групі.

На підставі проведеного клінічного аналізу нами запропоновано визначення і трактування легкого та середнього ступенів тяжкості хворих БЕЕ.

Вивчення загального аналізу крові у хворих з БЕЕ показав, що загальна кількість тромбоцитів у всіх обстежених знаходилася в межах референтних значень норми. Однак при цьому виявлено тенденцію зміни показника ширини розподілу тромбоцитів за об'ємом в 4,76% випадків в межах нижньої межі норми, а в 30,94% даний показник перевищував верхню межу норми (всього 35,7%).

При дослідженні середнього обсягу тромбоцитів (MPV) у хворих з БЕЕ було встановлено, що у 47,62% випадків значення показника були вище норми, а 23,8 % випадків - верхня межа норми (всього 71,42 %). На нашу думку, середній обсяг тромбоцитів (MPV) у хворих з БЕЕ, можна розглядати як зміну їх функціональної активності і як фактор, що впливає на формування імунозапального процесу.

Вивчення загального аналізу крові у хворих з БЕЕ показав, що загальна кількість тромбоцитів у всіх обстежених знаходилася в межах референтних значень норми. Однак при цьому виявлено тенденцію зміни показника ширини

розподілу тромбоцитів за об'ємом в 4,76% випадків в межах нижньої межі норми, а в 30,94% даний показник перевищував верхню межу норми (всього 35,7%).

При дослідженні середнього обсягу тромбоцитів (MPV) у хворих з БЕЕ було встановлено, що у 47,62% випадків значення показника були вище норми, а 23,8 % випадків - верхня межа норми (всього 71,42 %). На нашу думку, середній обсяг тромбоцитів (MPV) у хворих з БЕЕ, можна розглядати як зміну їх функціональної активності і як фактор, що впливає на формування імунозапального процесу.

Зміна функціонального стану тромбоцитів опосередковано вказує на функціональні можливості ендотелію і може бути показником тяжкості ураження судинної стінки.

Нами проведено також аналіз вмісту ЦІК в крові хворих БЕЕ. Вивчаючи в роботах молекулярні фіксації імунних комплексів на еритроцитах і подальшого їх переміщення з еритроцитів на макрофаги, ми проаналізували зміну показників по «еритроцити» і припускаємо, що зміна даного показника можливо пов'язана з фіксацією великих ЦІК на даних клітинах. У 73 % хворих БЕЕ в крові виявлено вміст ЦІК, що перевищують референтні значення. Також більш ніж у 83,9 % (середній об'єм еритроцитів) і 55,2 % (ширина розподілення за об'ємом) обстежених пацієнтів показники, що характеризують функціональний стан еритроцитів, перевищували значення норми.

Встановлене нами підвищення вмісту ЦІК в 73 % випадків може свідчити про розвиток гуморальної імунної відповіді на антиген. Далі опсонізація імунних комплексів призводить до утворення анафілатоксинів C3a і C5a, ініціюючи вивільнення гістаміну, протеаз, TNF- $\alpha$  і приводячи до підвищення судинної проникності.

Для оцінки інфекційного процесу і ступеня його тяжкості за результатами обробки загальних аналізів крові хворих з БЕЕ нами були розраховані шість інтегральних індексів інтоксикації.

Перевищення показника референтних значень більш ніж у 20 % хворих виявлено по лейкоцитарним індексам інтоксикації (ЛІІ, ЛІІр і ЛІІм). Більш інформативним є індекс ЛІІм, так як використовує співвідношення рівня всіх клітин крові, підвищується і знижується при запальних захворюваннях без будь-яких додаткових коефіцієнтів, що об'єктивно відображає суть процесів, що відбуваються. Даний індекс був підвищений у 25,5 % хворих БЕЕ.

Індекс резистентності організму (ІРО) перевищував референтні значення у 48,9 % обстежених пацієнтів, що є сприятливим прогностичним прогнозом при проведенні терапевтичних заходів. Тільки у 2,0 % хворих значення цього показника перебували нижче діапазону референтних значень, що може вказувати на можливість розвитку інфекційних ускладнень.

Інформативним виявився також індекс ІЛШОЕ, який в 53,2 % випадків був нижче межі референтних значень, що пов'язано з розвитком інтоксикації інфекційного характеру, і в 6,4 % випадків спостерігалось підвищення даного індексу, що пов'язано з аутоімунним хронічним запаленням. Також практично у всіх хворих виявлено підвищення гематологічного показника інтоксикації (ГПІ), що є ознакою хронічної інтоксикації організму, причому у 34 % хворих даний показник був у 3 рази вище верхньої межі референтних значень.

Аналіз імунограм хворих з БЕЕ в стані ремісії (47 осіб) показав, що 84,2 % випадків у них підвищені показники окислювальної інтенсивності моноцитів і 45 % випадків – окисної інтенсивності гранулоцитів. Можна припустити, що в стані ремісії моноцити і гранулоцити, генеруючи активні форми кисню, стають джерелом ушкодження і загибелі клітин, що передбачає можливість регуляції хронічного запального процесу антиоксидантами з біфункціонального дією. Показник Т-лімфоцитів хелперів з фенотипом CD3+CD4+ у хворих з БЕЕ в 36,6 % випадків в стані ремісії мав тенденцію до підвищення від референтного. Як показали наші дослідження в 13,4 % випадків Т-лімфоцити хелпери у хворих з БЕЕ знижені, що більш характерно для імунодефіцитних станів, прийому імуносупресивних препаратів або прийому стероїдів, а також, як ознака аутоімунного процесу.

При аналізі результатів імунологічного дослідження встановлені достовірні зміни у хворих з БЕЕ імунологічних показників клітинного і гуморального імунітетів. Виявлені зміни характеризувалися дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, збільшенням Т-хелперів CD3+CD4+ в 36,6 % випадків і зниженням цитотоксичних лімфоцитів CD3+CD8+ в 30 % випадків, що є однією з причин стійкого підвищення імунорегуляторного індексу CD3+CD4+/CD3+CD8+ в 36,7 % випадків в стані ремісії. Основні показники гуморального імунітету були змінені незначно: IgA, IgM підвищені у 10 % хворих, IgG – у 16,7 % хворих. Основна роль у формуванні противірусного імунітету належить клітинним механізмам, стан яких багато в чому визначає як результат первинного інфікування, так і частоту, напруженість рецидивів захворювання. Зростання IgM і збереження високим показника IgG, а також коливання рівнів імуноглобулінів ще раз підтверджує зв'язок БЕЕ з антигенами герпесвірусної етіології. NK-клітини (CD3-CD16/56) в 44 % випадків мали в стані ремісії відхилення від референтних значень. Таким чином, зміна даного показника і В-лімфоцитів в 33,3 % випадках визначають порушення утворення антитіл і диктують необхідність призначення індивідуальної програми специфічних імуноглобулінів.

Хворі з БЕЕ за критерієм відмінностей в прояві імунопатологічних синдромів після отримання результатів перших імунограм були розділені на дві групи: хворі з гіпореактивним перебігом захворювання (18 хворих, або 38,3 % від загального числа), і хворі з гіперреактивним перебігом захворювання (29 хворих, або 61,7 %). Як показав аналіз отриманих результатів, в групі осіб з гіперреактивним (ГР) перебігом захворювання кількість лейкоцитів в крові достовірно перевищувала показники контрольної групи в 1,43 рази ( $p < 0,05$ ), а у хворих з гіпореактивним (ГпР) клінічним перебігом не відрізнялося від показників контрольних величин. При цьому в групі з ГР перебігом даний показник був достовірно вище в 1,48 рази ( $p < 0,05$ ), у порівнянні з групою хворих з ГпР перебігом захворювання. Абсолютний і відносний вміст лімфоцитів в крові хворих з гіперреактивним клінічним перебігом БЕЕ

достовірно перевищувало показники контрольної групи більш ніж на 72,0 % і 99,3%, відповідно, ( $p < 0,05$ ). У хворих з гіпореактивним клінічним перебігом БЕЕ виявлялася така ж динаміка, але менш виражена. Однак достовірні відмінності відзначені тільки за показником абсолютного вмісту лімфоцитів – перевищення контрольних значень на 78,9 % ( $p < 0,05$ ).

Маркер активації лімфоцитів Т-лімфоцитів CD3+ HLA-DR+ достовірно перевищував показники контрольної групи в 1,8-2,0 рази ( $p < 0,05$ ), і був більш вираженим у групі з ГР БЕЕ, що спільно з показниками кількості лімфоцитів, лімфоцитів з CD3+ маркерами свідчить про більш виражену активацію хронічного запального процесу в групі хворих з ГР БЕЕ. Що стосується імунорегуляторних субпопуляцій Т-хелперів (CD3+CD4+), то в групі пацієнтів з гіпореактивним перебігом захворювання виявлено тенденцію до зниження імунорегуляторного індексу (ІРІ) по відношенню до контролю, і достовірну його відміну від показників групи з гіперреактивним перебігом більш ніж в 4 рази ( $p < 0,001$ ). У групі з ГР перебігом БЕЕ відзначено зниження процентного вмісту Т-цитотоксичних супресорів (CD3+CD8+) у 2,7 рази ( $p < 0,05$ ) і збільшення ІРІ в 3,4 рази ( $p < 0,001$ ) по відношенню до контрольної групи.

Виявлено достовірні відмінності між двома групами хворих з різним клінічним перебігом БЕЕ як в відсотковому, так і абсолютному вмісті В-лімфоцитів (CD19+). Так у хворих з гіпореактивним перебігом захворювання відзначено зниження даного показника на 43,3 % по відношенню до контрольної групи, ( $p < 0,05$ ). При гіперреактивному клінічному перебігу БЕЕ дані показники були підвищені в 1,5 рази по відношенню до контролю, і достовірно вище групи з ГпР в 2,5 рази ( $p < 0,01$ ).

У хворих з ГР при БЕЕ спостерігалось достовірне підвищення вмісту імуноглобулінів А класу (IgA) в сироватці крові в 2,5 рази ( $p < 0,001$ ), і достовірне зниження імуноглобулінів цього класу у пацієнтів з ГАБЕЕ практично в 2 рази ( $p < 0,05$ ), в порівнянні з нормативним показником. Таким чином, вміст IgA в групі з ГР було в 4,2 рази вище ( $p < 0,001$ ), ніж у групі ГпР.



Також, було відзначено достовірне підвищення IgM у хворих з ГР на 66,7 % ( $p < 0,05$ ), і тенденція до підвищення IgG на 33,7 % ( $p > 0,5$ ) в порівнянні з контролем. Підвищення IgM в групі з ГпР мало таку ж спрямованість, але виявлялося також у вигляді тенденції ( $p > 0,5$ ). З огляду на вищесказане, поєднане підвищення CD19+ та імуноглобулінів класів А і G у пацієнтів з гіперреактивним перебігом БЕЕ може бути несприятливою прогностичною ознакою.

Противірусний імунітет забезпечується вмістом в організмі природних (натуральних) NK-клітин CD3-CD16/56, що є найважливішою частиною вродженого імунітету, і цитолітичними Т-лімфоцитами CD3+CD15/56+, є високодиференційною і ефективною частиною адаптивного імунітету. У хворих, незалежно від типу перебігу БЕЕ, дані показники були знижені по відношенню до контролю на 43,7-59,4 % ( $p < 0,05$ ). При цьому найбільш значні зміни спостерігалися в групі хворих з гіпореактивним перебігом БЕЕ.

Було встановлено достовірне підвищення процентного і абсолютного рівня активації субпопуляцій лімфоцитів, що експресують антиген CD3CD5 у хворих з гіперреактивним перебігом БЕЕ в 1,7 ( $p < 0,05$ ) і 3,8 ( $p < 0,001$ ) рази, відповідно. У хворих з гіпореактивним перебігом цієї стоматологічної патології відмічено достовірне підвищення тільки абсолютного рівня активації – більш ніж в 2,7 рази ( $p < 0,05$ ) і тенденція до підвищення відносних значень.

Про підвищення проліферуючої здатності імунокомпетентних клітин свідчить експресія антигенів CD3CD38, яка призводить до дозрівання клону специфічно активованих лімфоцитів і, отже, до реактивації механізмів імунологічного захисту. Виявлено, що у хворих з БЕЕ даний показник за абсолютними значеннями достовірно збільшувався в обох групах – в 4,2 ( $p < 0,01$ ) і 5,7 рази ( $p < 0,001$ ) відповідно, для груп з ГР і ГпР. Активація субпопуляцій лімфоцитів, що експресують антигени CD3CD38, свідчить про збільшення загальної напруженості імунітету у хворих з БЕЕ, найбільш виражене в групі ГР.

Як показав аналіз імунограм пацієнтів з БЕЕ функціональна активність нейтрофільно-моноцитарної ланки імунної системи, в усіх обстежених групах хворих, більш ніж в 1,5-3 рази ( $p < 0,05$ ) достовірно знижена в порівнянні з групою соматично здорових осіб, що свідчить про хронічний перебіг інфекційно-алергічного процесу у хворих і є несприятливою прогностичною ознакою.

Низькомолекулярні імунні комплекси (ЦК) є діагностично значущим показником імунологічної реактивності організму людини при багатьох видах патології. У хворих з БЕЕ спостерігається достовірне підвищення ЦК в обох групах досліджуваних хворих. Однак, у пацієнтів з гіперреактивним перебігом даної стоматологічної патології збільшення цього показника більш виражено – підвищено більш ніж в 2 рази ( $p < 0,05$ ), а в групі з гіпореактивним перебігом менш виражені – підвищення більш ніж в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з групою соматично здорових осіб.

При оцінці стану протівірусного імунітету у пацієнтів з БЕЕ, було встановлено значне підвищення індексів антитіл до досліджуваних вірусів (CMV, HSV, EAV). У хворих всіх груп індекси протівірусних антитіл до IgM були достовірно нижче (більш ніж в 6-10 разів) ніж до IgG. Це підтверджує хронічний характер перебігу даного захворювання.

Проведені молекулярно-генетичні дослідження у хворих БЕЕ по вивченню співвідношення частоти зустрічаємості поліморфізму генів, що відповідають за показники вродженого імунітету дозволили виявити, що велика частина обстежених хворих (85 %) мають генотип A/a гена TLR2 і тільки 15 % – дикий генотип A/A . Дані зміни достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізняються від показників контрольної групи і можуть свідчити про вплив поліморфізму даного гена на розвиток БЕЕ. Найбільш значимі зміни були виявлені у хворих з БЕЕ при дослідженні поліморфізму гена IL17A. Так, 59,5% хворих мають генотип G/A і A/A, що вказує на високу частоту прояви поліморфізму даних генів у хворих з БЕЕ в порівнянні з контрольною групою (до 25 %).

Вивчення частоти поліморфізму генів детоксикації у хворих БЕЕ показало, що у 30 % обстежених виявлено поліморфізм гена CYP1A1/A1506G проти 7,6 % у контрольної групи. Мутації гена GSTM1 виявлені в 50 % випадків, здебільшого це проявлялося з у хворих з герпес-асоційованою формою БЕЕ у людей молодого віку (20-39 років) і в основному чоловічої статі (більш ніж у 37,5 %). Отримані дані вказують на ймовірні порушення роботи ферментів другої фази детоксикації більш ніж у половини хворих БЕЕ.

Ще більш значущі зміни виявлені при дослідженні гена, що кодує ключовий фермент антиоксидантного захисту – глутатіонпероксидази. Встановлено, що більш ніж 87,5 % пацієнтів мають гетерозиготи і гомозиготи по рецесивному алелю гена GPX-1/Pro198Leu проти 20 % у контролі ( $p < 0,05$ ). При цьому, частота зустрічальності поліморфізму даного гена розподілена рівномірно у хворих з БЕЕ різної етіології (1:1), проте значення показника ІРІ, що перевищують норму, виявлені тільки у хворих з генетичним поліморфізмом.

Проведені дослідження поліморфізму гена, що регулює утворення і зростання кровоносних судин, показали, що виражений поліморфізм для VEGFA/C634G виявлено у 82 % хворих БЕЕ проти 20 % в контрольній групі, при цьому підвищений показник ІРІ спостерігався тільки у хворих з рецесивними алелями ( $p < 0,05$ ). Найбільша частота зустрічаємості поліморфізму даного гена виявлена в другій і третій віковій групах. Достовірних відмінностей в поліморфізм VEGFA при різних типах БЕЕ не відзначено.

Для гена TP53, маркера апоптозу, у більш ніж половини пацієнтів виявлено рецесивний алель в гетерозиготному стані (C/T). У контролі цей показник не перевищував 20 %. Відзначено, що дану мутацію мали всі хворі з ГАБЕЕ і менше половини – з ТАБЕЕ.

Як показали результати проведених досліджень, найбільша частота поліморфізму виявлялася для асоціації генів TLR2, IL17A/G197A, GSTM1 (0), VEGF A і TP53. Отримані результати свідчать про те, що більш 87,5 % хворих

з ГАБЕЕ і легким ступенем перебігу захворювання мають рецесивний алель гена TLR2. Інша картина спостерігається у хворих з ТАБЕЕ – у більш 66,8 % хворих із середнім ступенем перебігу БЕЕ виявлено поліморфізм даного гена.

Для гена GPX-1 виявлена така ж спрямованість, як і для TLR2 – 85,7 % хворих з легким ступенем перебігу ГАБЕЕ мали генотип С/Т+Т/Т. Це пов'язано з тим, що в даній групі практично у всіх пацієнтів характер перебігу хвороби характеризувався легкою формою його протікання (11:1), на відміну від хворих з ТАБЕЕ (1:1,1). Результати досліджень показали, що в групі хворих ТАБЕЕ генотип С/Т+Т/Т мали 66,7 % хворих із середнім ступенем тяжкості захворювання і тільки 11,1 – з легким ступенем.

Вивчення частоти виникнення поліморфізму гена VEGFA в залежності від етіології БЕЕ показало, що понад 75 % хворих ГАБЕЕ мають генотип С/Г+Г/Г і тільки 25 % генотип дикого типу. Поліморфізм гена VEGFA виявлено у 77,8 % хворих ТАБЕЕ із середнім ступенем тяжкості перебігу захворювання, і тільки у 11,1 % – з легким ступенем.

У групі хворих БЕЕ різної етіології підвищений імунорегуляторний індекс (ІРІ) в стадії ремісії захворювання було виявлено більш ніж у 30 %. Зіставлення даних імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень дозволило встановити, що практично в 100 % випадків (за винятком гена TLR-2 – 75%) у цих хворих виявлені мутації по рецесивним алелям асоціації генів, відповідальних за вроджений імунітет (TLR-2, IL17A/G197A), процеси детоксикації (GPX-1), появи і зростання кровоносних судин (VEGFA) і процеси апоптозу (TP53).

Таким чином, можна вважати, що основними генетичними чинниками, що зумовлюють перебіг БЕЕ, в першу чергу, є ген ключового ферменту АОС – глутатіонпероксидази, ген вродженого імунітету TLR-2, ендотеліальний фактор росту судин, основний прозапальний цитокін – IL17, ген, що контролює основний клітинний цикл, апоптоз – P53, ген, що кодує фермент другої фази детоксикації, і який зумовлює тим самим, стійкість організму до несприятливих факторів – GSTM1. Збільшенню порушень сприяють фактори-

модифікатори. В даному випадку це ген першої фази детоксикації CYP1A1 (поліморфізм виявлений у 30 % хворих). Проведені дослідження дозволили нам не тільки уточнити виконавчі механізми БЕЕ, але і персоналізувати діагностику і тактику лікування даного виду захворювання, виходячи з отриманих імунологічних та молекулярно-генетичних результатів лабораторних досліджень, для конкретного пацієнта.

Для проведення кореляційного аналізу були використані дані загального аналізу крові пацієнтів, імунологічного обстеження, а також результати молекулярно-генетичних досліджень. Проведений статистичний регресійний аналіз виявлення чинників, що впливають на відхилення показників від норми показав, що найбільш достовірним фактором, який максимально впливає на показники є лімфоцити та ген інтерлейкін 17, які відіграють ключову роль і є «запускаючим» елементом статистичного відхилення від норми і інших показників.

В експериментальних дослідженнях була проведена оцінка ефективності різних імуно-біологічних засобів при моделюванні стоматиту, а також вибір оптимальних моделей. Показано, що найбільш патологічно значущі зміни в слизовій оболонці порожнини рота щурів викликали цукрова і перекисна моделі стоматиту, за якими слідують алоксанова, ендотоксинова, преднізолонова, гіпоестрогенна, лінкоміцинова, фосфоліпазна, індометацинова, гідрозинова, протомінова і літохолева, що викликають розвиток запальних реакцій, розмноження умовно-патогенної і патогенної мікрофлори на тлі зниження неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота експериментальних тварин.

На поєднанні експериментальній моделі дисбіозу і стоматиту була проведена оцінка ефективності про-, пре- і синбіотиків. Отримані результати свідчать про доцільність і можливість використання замість дорогих препаратів пробіотиків дешевших пребіотиків, зокрема, інуліну, який стимулює зростання власних пробіотичних бактерій слизової оболонки порожнини рота.

На одному з етапів експерименту досліджувалась на щурах мукозопротекторна ефективність оральних фітогелей при моделюванні імунодефіциту за допомогою препарату «Преднізолон-Дарниця». Преднізолон в слизовій щоки тварин знижує активність лізоциму (в 3,38 рази), каталази (на 24,2 %), індекс АПІ (на 44,6 %) і збільшує активність уреазы (на 15 %), еластази (на 30,3 %), ступінь дисбіозу (в 4 рази) і вміст малонового деальдегіду (на 49 %). У крові тварин при цьому в 3 рази знижується число лімфоцитів і збільшується більш ніж в 3 рази число нейтрофілів. За рахунок цього співвідношення нейтрофіли/лейкоцити збільшується практично в 10 разів (співвідношення неспецифічної і специфічної ланок імунітету), що свідчить про придушення специфічної ланки захисту. Введення щурам фітогелей «МВВ», «Біотрит», «Виноградний» у вигляді оральних аплікацій, а також з кормом препарату «Квертулін» значно покращує в різному ступені біохімічні показники слизової щоки щурів і стабілізує вищевказані зрушення лейкоцитарної формули крові (збільшує частку лімфоцитів в 2 рази і знижує в 1,5 рази частку нейтрофілів).

На наступному етапі експерименту оцінювалися ефективність схем лікування слизової оболонки порожнини рота щурів і мишей при моделюванні гіперчутливості сповільненої типу – групи характерних імунопатологічних реакцій, що розвивається на основі імунної відповіді у сенсibilізованому до алергену організмі.

Моделювання ГСТ здійснювалося шляхом введення тваринам дибутилфталата (ДБФ) в повному ад'юванті Фрейнда (ПАФ). При цьому у мишей спостерігалось збільшення товщини подушечки задньої лапки, в яку вводили провокаційну роздільну дозу, збільшувався в 2 рази показник реакції специфічної агрегації лейкоцитів (РСАЛ). У щурів показник РСАЛ при цьому збільшувався на 45 % в порівнянні з групою контролю.

Наступним етапом дослідження було порівняння різних фармакологічних препаратів (преднізолону, солкосерилу, циклоферону), що входять в прийнятті в клінічній практиці схеми лікування ББЕ, для оцінки їх

ефективності та уточнення механізму дії при моделюванні ГСТ токсико-хімічного генезу. На тлі розвиненої алергічної реакції (гіперактивності імунітету) на 33-й день експерименту у тварин моделювали травматичний стоматит (ініціювали розвиток місцевого запального процесу) і починали вводити лікарські препарати згідно розроблених схем лікування. Оцінку поверхні рани і стан місцевого імунітету проводили через 5 днів. Результати дослідження показали, що преднізолон і циклоферон знижували в слизовій оболонці щоки щурів у порівнянні з групою ГСТ загальну кількість лейкоцитів на 11 % і 14 %, відповідно, а поєднання преднізолону з солкосерилом – на 34 %. При цьому показник РСАЛ зменшувався відповідно на 13 %, 11 % і 25 %, а гемоглобін збільшувався на 8 %, 4 % і 10 %, відповідно, а індекси співвідношення окремих груп лейкоцитів в крові зменшилися відповідно на 45 %, 26 % і 45 % для індексу ІСНЛ (індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів) і збільшилися на 23 %, 193 %, 190% для індексу ІСНМ (індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів), на 126 %, 291 %, 429 % для індексу ІСЛМ (індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів), на 53 %, 24 %, 34 % для індексу ІСЛЕ (індекс співвідношення лімфоцитів до еозинофілів). Отримані результати свідчать про відновлення при цьому взаємодії між ефекторною і афекторною ланками імунної відповіді.

Крім того проводилося вивчення стану ендотеліальної системи (ЕС) щурів як маркерного показника розвитку системного запального процесу. Серед маркерів ендотеліальної дисфункції найбільш інформативним був ендотелін-1 (ЕТ-1). Визначення в сироватці крові ЕТ-1 показало, що при моделюванні ГСТ його рівень в крові тварин до кінця експерименту збільшився на 43,9 % в порівнянні тваринами контрольної групи ( $p < 0,01$ ). При цьому, загальна кількість лейкоцитів перевищувала цей показник у групі контролю в 2 рази, проте застосування преднізолону, циклоферону і сумісно преднізолону з солкосерилом призвело до зменшення в порівнянні з групою ГСТ концентрації ЕТ-1 відповідно 1,3 рази, 1,1 рази і 1,32 рази, а загальної кількості лейкоцитів в 1,28 рази, 1,12 рази і 1,65 рази. При цьому, вміст у крові

тварин церулоплазміну, що характеризує запальний процес, знизився в порівнянні з групою ГСТ відповідно на 40 %, 32 % і 40 %.

Отримані результати свідчать про те, що в схемі лікування патологічних станів, в механізмі розвитку яких важливе місце належить ГСТ, доцільно включати препарати, здатні нормалізувати стан судинного ендотелію, покращувати трофіку змінених при цьому виді патології слизових оболонок (в тому числі і ротової порожнини) і що підлягають до них тканин.

Морфологічні дослідження слизової оболонки щоки тварин показали, що при моделюванні ГЗТ інтерстиціальні прошарки мали виражене чорне забарвлення, що свідчило про підвищення в них вмісту ліпідів. При гістологічному дослідженні стінки аорти було показано, що ендотеліальне вистилання внутрішньої поверхні аорти має невеликі записини, на яких немає клітин ендотелію, визначалися невеликі ділянки, на яких мало місце наповнення ендотеліоцитів і формування невеликих «горбків», а самі ендотеліоцити мали частково збільшені овальні темні ядра помірної забарвленості. При цьому, в аорті спостерігалось зниження активності NO-синтази, що корелювало з вмістом в крові ET-1 і свідчило про системну зміну в судинах при розвитку ГСТ. Морфологічні дослідження стінки тонкого кишечника свідчили про те, що зовнішня оболонка сформована пучками фіброзних волокон, самі волокна набрякли, цитоплазма ліпоцитів піниста, самі ліпоцити візуально збільшені, між пучками волокон визначаються невеликі, рідко розташовані вакуолі. Середня оболонка формувалася пучками і шарами м'язових волокон, цитоплазма їх була каламутна, міжпучкові прошарки розширені за рахунок однорідних еозинофільних мас, в підслизовій лімфовузлі дрібні, гермінативний центр в більшості з них щільний, невеликий, деформований. Зустрічалися фолікули, у яких гермінативний центр був з нещільним (розрідженим) розподілом лімфоїдних елементів, активність NO-синтази була помірна.

Проведені експериментальні дослідження показали, що розвиток ББЕ є не локальним, а системним захворюванням. Проведена корекція ГСТ показала,



що найбільш ефективним є комплексний підхід (преднізолон+солкосерил), що дозволяє посилити репарацію епітеліоцитів, поліпшити їх диференціювання, нормалізувати стан ендотелію і біохімічні показники сироватки крові тварин.

Після застосування лікувально-профілактичного комплексу препаратів інтенсивність еміграції лейкоцитів наближалася до норми. При цьому у всіх групах відносна кількість живих лейкоцитів і епітеліальних клітин достовірно вже не відрізнялася від показників норми, що свідчить про ефективність підбраного алгоритму лікування.

Результати біохімічних досліджень ротової рідини у пацієнтів з БЕЕ свідчать про те, що проведення лікувально-профілактичних заходів привело до зниження відносно групи порівняння (базова терпапія) активності еластази в групі II (інтерферон) на 32 %, в групі III (інтерферон-солкосерил) на 40 % і в групі IV (преднізолон-солкосерил) на 46 %, вмість МДА відповідно на 30 %, 36 % і 53 %, зниження активності уреазы відповідно на 8%, 35 % і 58 %, а ступеня дисбіозу відповідно на 18 %, 49 % і 73 %. При цьому, активність каталази відповідно підвищилася на 20 %, 46 % і 60 %, а індекс АПІ збільшився відповідно на 75 %, 140 % і 208 %, а активність лізоциму відповідно підвищилася на 11 %, 28 % і 47 %.

При оцінці імунологічного статусу після проведення комплексу лікувально-профілактичних заходів пацієнти були додатково розділені на підгрупи з гіпореактивним (ГпР) і гіперреактивним (ГР) перебігом БЕЕ. Отримані результати свідчать про те, що у всіх групах хворих з різними проявами реактивності перебігу захворювання кількість лейкоцитів після проведеного лікування достовірно не перевищувало показників контрольної групи (здорові). Слід зазначити, що найбільш позитивні зрушення в стабілізації даного показника були відзначені в підгрупі з ГР перебігом БЕЕ – кількість лейкоцитів в підгрупі з високим імунорегуляторним індексом при цьому достовірно не відрізнялася від показників контрольної групи, а в підгрупі із середнім значенням імунорегуляторного індексу – знизилася на 29,9 % по відношенню до початку захворювання і знаходилася в межах

середніх показників референтних значень. Крім того спостерігалася нормалізація фагоцитарної активності гранулоцитів, моноцитів, тенденція до підвищення процентного і абсолютного вмісту Т-лімфоцитів за експресією CD3 (клітинна ланка імунітету). Абсолютна і відносна кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів CD3+CD8+ у всіх групах після лікування досягло також показників контрольних значень і перевищувало показники до лікування більш ніж в 2 рази. При цьому спостерігалася зниження вмісту В-лімфоцитів (гуморальної ланки імунітету), однак при цьому зберігалася підвищення в крові кількість IgA, IgM по відношенню до норми. Значення молекулярного маркера апоптозу CD3CD95 до терапії у хворих з гіперактивним клінічним перебігом БЕЕ становили  $34,5 \pm 3,1$  % і  $0,87 \pm 0,08 \times 10^9$ /л, а після відповідно  $23,1 \pm 1,9$  % і  $0,52 \pm 0,08 \times 10^9$ /л, ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ГПР клінічним перебігом БЕЕ ці показники також достовірно зменшувалися в процесі проведеної терапії з  $28,7 \pm 2,9$  % і  $0,71 \pm 0,03 \times 10^9$ /л (до лікування), до  $19,4 \pm 3,7$  % і  $0,42 \pm 0,11 \times 10^9$ /л (після лікування). Оцінка відновлення адаптаційних можливостей організму хворих різних груп показала, що більша частина (понад 63,7 %) хворих з ГПР перебігом БЕЕ зі зниженими показниками тільки клітинного імунітету після проведеного лікування мають достатні резервні можливості для відновлення імунологічного статусу, а в підгрупі зі зниженими показниками гуморального і клітинного імунітету відсоток таких хворих був дещо менше – 42,9 %. Збереження у частини хворих з БЕЕ після проведення лікувально-профілактичних заходів активації моноцитарно-лімфоцитарного ланки свідчить про необхідність подальшого уточнення механізмів хронічного перебігу захворювання.

Спектроколориметрична оцінка стану мікрокапілярного русла ясен, що оцінювалася по його реакції на регламентоване жувальне навантаження, показала, що в результаті застосування лікувально-профілактичного комплексу преднізлон-солкосерил і в групі пацієнтів з БЕЕ зі зниженою реактивністю і в групі пацієнтів з підвищеною реактивністю призвело до

значного поліпшення його функціонального стану – спостерігалось значне зменшення спазмування капілярів ясен при регламентованому фізіологічному жувальному навантаженні, що мало місце в початковому стані (колірні координати XYZ ясен під дією жувального навантаження до лікування зменшувалися на 35-40 %, а після лікування лише на 10-13 %).

Оцінка зарядового стану клітин букального епітелію пацієнтів з БЕЕ різного віку (20-40, 40-60 років) показала, що після проведення лікувально-профілактичних заходів (преднізолон-солкосерил) збільшилися, наближаючись до норми, знижені в початковому стані відсоток рухливих ядер букального епітелію і відношення амплітуд зміщення плазмолем та ядер, які свідчать про підвищення при цьому рівня неспецифічної резистентності в організмі (ЕПФ 30 → 43% і  $A_{пл}/A_{я}$  1,1 → 1,63, відповідно).

Спектроколориметрична оцінка проникності слизової ясен і ступеня запалення в ній у пацієнтів з БЕЕ показала, що проведена лікувально-профілактична терапія (преднізолон-солкосерил) призвела до зменшення відносної зміни коефіцієнта відбиття світла R слизової ясен під дією розчину Шиллера-Писарева на довжинах хвиль 480 нм і 660 нм відповідно з 25 % і 47% до 17 % і 29 % по перехідній складці і з 43 % і 77 % до 35 % і 56 % від ясен під центральним різцем. Це свідчить про збережену досить високу бар'єрну проникність ясен для барвника розчину Ш-П (зменшення на 8 % на довжині хвилі 480 нм) і, отже, для різних мікроорганізмів, незважаючи на зменшення ступеня запалення в ній (зменшення на 18 % - 21 % на довжині хвилі 660 нм).

Таким чином, проведення запропонованого диференційованого патогенетично орієнтованого лікування при гіпо- та гіперреактивному клінічному перебігу багатоформної ексудативної еритеми дозволило скоротити терміни епіталізації СОПР при застосуванні солкосерилу в комбінації з циклофероном в 2,9 рази, а солкосерилу в комбінації з преднізолоном – в 3,3 рази, нормалізувати показники імунологічного статусу хворих, біохімічні і біофізичні показники ротової рідини, тканин пародонта, мікрокапілярного русла ясен, клітин букального епітелію.

За результатами проведених експериментальних і клініко-лабораторних досліджень була запропонована схема патогенезу БЕЕ як системної патології з урахуванням основоположної ендотеліальної дисфункції у взаємозв'язку з впливом медіаторів запалення на ендотелій і каскаду взаємин макрофагів, цитотоксичних Т-лімфоцитів, тромбоцитів і, як результат, дисрегуляторних порушень імунної системи і адаптаційних механізмів (рис. 7.1).

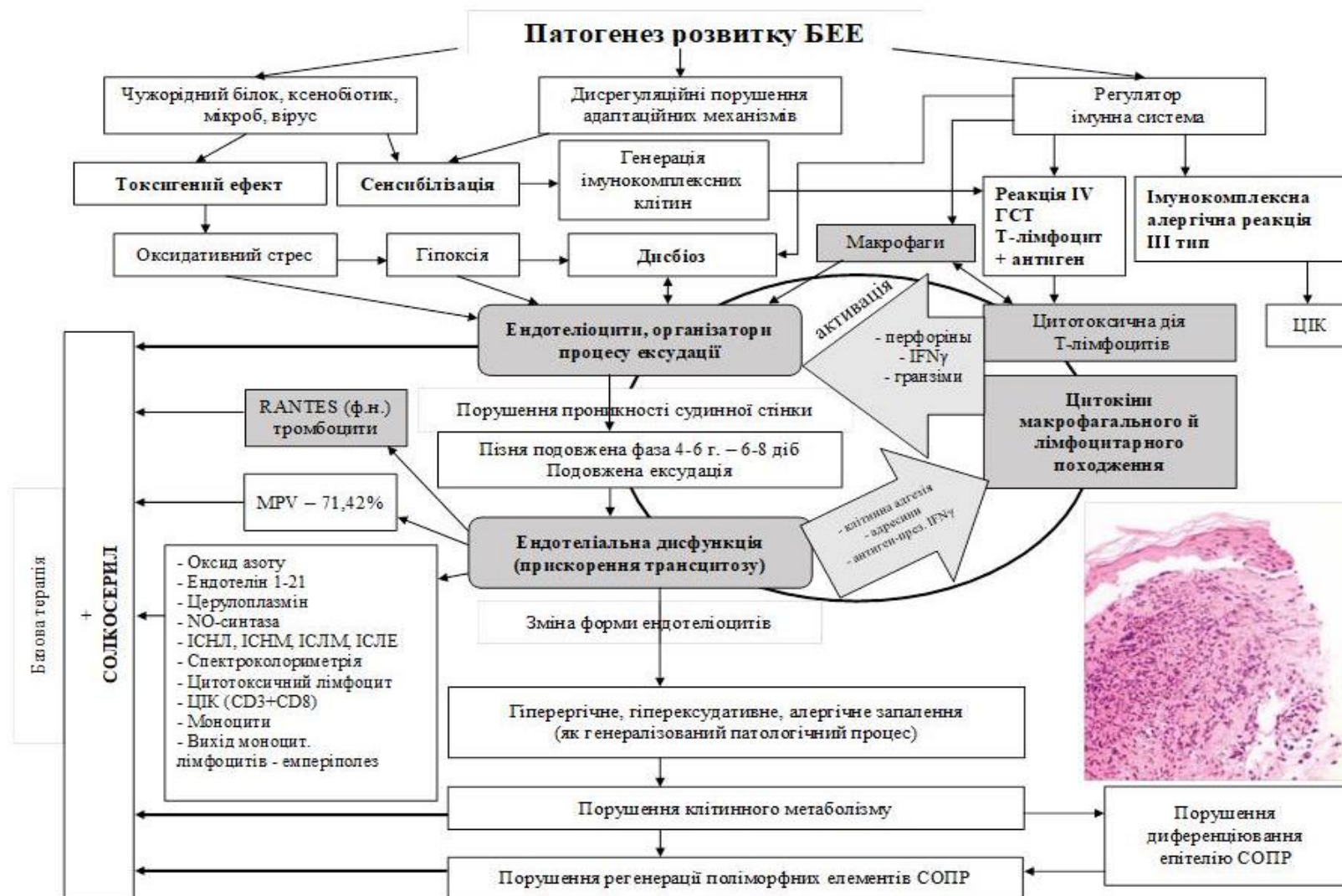


Рис. 7.1. Схема патогенезу багатомірної ексудативної еритеми.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі епідеміологічних, клінічних та експериментальних досліджень здійснено теоретичне узагальнення і нове практичне вирішення актуальної проблеми стоматології – підвищення ефективності лікування багатформної ексудативної еритеми слизової оболонки порожнини рота за рахунок встановлення закономірностей і механізмів її розвитку, підвищення якості діагностики та ефективності комплексного індивідуально орієнтованого патогенетичного лікування.

1. Багатформна ексудативна еритема за поширеністю посідає четверте місце (8,16 %) серед захворювань слизової оболонки порожнини рота, найчастіше зустрічається у молодих людей у віці 21-30 років (22,15 %) та у жінок (в 1,5 рази частіше, ніж у чоловіків). У 51,06 % хворих діагностували токсико-алергічну форму, а 48,94 % осіб – інфекційно-алергічну (герпес-асоційовану) форму БЕЕ.

2. Встановлено, що у клінічній картині БЕЕ простежуються закономірності динаміки багатформної ексудативної еритеми і залежність від її форм (токсико-алергічна, інфекційно-алергічна). Ураження до 3/4 площі СОПР при інфекційно-алергічній формі зареєстровано у 42,86 % хворих, тобто в 2,8 рази частіше ніж при токсико-алергічній формі, що обумовлено асоційованою вірусною інфекцією.

3. Динамічне імунологічне обстеження хворих БЕЕ показало перебіг захворювання по гіпо- або гіперактивному типу імунологічної реактивності організму, що потребує диференційованого патогенетичного лікування. При гіперреактивному перебігу БЕЕ (в стадії ремісії) характерно зниження процентного вмісту Т-цитотоксичних супресорів (CD3+CD8+) у 2,7 рази і збільшення ІРІ в 3,4 рази, що є прогностичною ознакою хронізації запального процесу.

4. За результатами проведених біохімічних та біофізичних досліджень встановлено підвищення активності еластази (в 4,2 рази), рівня

МДА (в 3,2 рази) в ротовій рідині, проникності СОПР (істотне забарвлення ясен на довжині хвиль 620-700 нм), що є підтвердженнями системного запалення в порожнині рота у пацієнтів з БЕЕ. Зростання у хворих в 7,7 рази активності уреазі і в 15 разів ступеня дисбіозу на тлі зниженої активності лізоциму свідчать про істотне порушення мікробіоценозу при одночасному пригніченні показників неспецифічного антимікробного захисту порожнини рота, що обумовлює необхідність включення в схему лікування БЕЕ засобів, що нормалізують мікробіоценоз порожнини рота.

5. Молекулярно-генетичні дослідження показали, що понад 50-80 % обстежених хворих БЕЕ мають генотипи мутантних алелів генів TLR2 (A/a), IL17A (G/A і A/A), GSTM1 (0), VEGFA/C634G (C/G+G/G), TP53/Pro72Arg (C/T і T/T), відповідальних за розвиток аутоімунного запалення, детоксикації і ремодулювання судів, що може свідчити про вплив асоціації поліморфізму зазначених генів на розвиток БЕЕ.

6. Регресійний аналіз взаємозв'язку імунологічних показників, загального аналізу крові та молекулярно-генетичних маркерів дозволив виділити найбільш значущі показники, які характеризують відхилення співвідношення CD3+CD4+/CD3+CD8+ від норми: ген IL17A/G197F (100 %), циркулюючі імунні комплекси (37,79 %), NK-клітини (28,97 %), окислювальна інтенсивність моноцитів (24,83 %). Найбільш достовірним показником, який максимально описує варіацію CD3+CD4+/CD3+CD8+, є показник лімфоцитів як сам по собі, так і в сукупності з тромбоцитами.

7. Ступінь дисбіозу в слизовій оболонці щоки при експериментальному преднізолоновому імунодефіциті збільшується в 4 рази ( $p < 0,05$ ), а застосування «Квертуліну» знижує в 2 рази даний показник. Призначення «Квертуліну» підвищує активність лізоциму на 69,2 %, знижує на 11 % активність еластази і на 14 % МДА, підвищуючи рівень неспецифічного імунітету і стабілізуючи запальний процес. Побічний ефект преднізолону потребує необхідність застосування мукозального гелю «Квертулін» на СОПР.

8. Експериментальними дослідженнями показано, що маркерами дисфункції ендотелію при розвитку гіперчутливості сповільненого типу є підвищення рівня ендотеліну-1 в крові на 43,9 % ( $p < 0,01$ ), кількості десквамованих з інтими кровоносних судин ендотеліальних клітин – більш ніж в 2 рази ( $p < 0,001$ ), збільшення кількості ендотеліоцитів в вираженій стадії апоптозу – в 2,9 рази ( $p < 0,001$ ). Поряд з активованими рухливими макрофагами периферійної крові, даними моноцитограми, перераховані біомаркери можуть бути використані як інформативні патерни в діагностиці та оцінці ступеня ендотеліальної дисфункції в ході розвитку БЕЕ.

9. На чотирьох експериментальних моделях, що відтворюють основні патогенетичні механізми ураження слизової оболонки порожнини рота в ході розвитку БЕЕ (оксидативний стрес, імунодефіцит, дисбіоз та ендотоксикоз, гіперчутливість сповільненого типу), показано істотне підвищення рівнів всіх досліджених маркерів запалення (еластази, МДА, ОПА, КФ і ФЛА<sub>2</sub>) в 1,9-3,0 рази ( $p < 0,001$ ), зниження активності каталази і величини індексу АПІ в 2-6 рази ( $p < 0,001$ ). Введення про- і пребіотиків призводило до нормалізації всіх біомаркерів і підвищувало ефективність застосованих протизапальних засобів.

10. Розроблений диференційований патогенетично орієнтований підхід до лікування дозволив скоротити терміни загоєння та відновлення СОПР у хворих на БЕЕ в 2,9 рази при використанні циклоферону з солкосерилом і в 3,3 рази при використанні преднізолону з солкосерилом, підвищити неспецифічну резистентність порожнини рота (збільшення активності лізоциму на 39,3 % та 47,1 %, відповідно), зменшити інтенсивність запального процесу і оксидативного стресу (зниження вмісту МДА на 47,8 % та 61,25 %, відповідно, активності еластази – у 3,2 та 3,5 рази, відповідно), нормалізувати мікробіоциноз порожнини рота (зниження СД у 3,3 та 6,23 рази, відповідно), функціональний стан мікрокапілярного русла та порушений клітинний метаболізм, що свідчить про високу ефективність запропонованого комплексного лікування хворих з БЕЕ.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для забезпечення ефективного лікування хворих з БЕЕ необхідно провести комплекс клініко-лабораторних досліджень для виявлення типу імунологічної реактивності, ендотеліальної дисфункції та порушень мікробіоценозу СОПР (розгорнутий імунологічний аналіз крові, функціональний стан мікрокапілярного русла, спектроколориметрична оцінка проникності судин СОПР, ферментативний метод визначення дисбіозу порожнини рота).

2. Для успішної діагностики та оцінки критерію тяжкості перебігу й ефективності лікування БЕЕ рекомендувати проводити діагностику поліморфізму наступних генів, відповідальних за стан вродженого імунітету (TLR2/Arg753Gln, TLR4/Thr399Ile, IL17A/G197A), процесів детоксикації ксенобіотиків (CYP1A1/A1506G, GSTM1), стан антиоксидантного захисту (GPX-1/Pro198Leu), генів, що регулюють ендотеліальну систему (eNOS3/4B/4A), відтворення і зростання кровоносних судин (VEGFA/C634G), а також регуляцію процесу апоптозу (TP53/Pro72Arg).

3. Рекомендувати, як критерій ступеня тяжкості перебігу БЕЕ, вивчення середнього обсягу тромбоцитів (MPV – Mean platelet volume), середнього об'єму еритроцитів і ширини розподілу еритроцитів за об'ємом, і взаємозв'язку з циркулюючими імунними комплексами.

4. Рекомендувати препарат «Солкосерил» як вазоендотеліальний коректор та препарат, що поліпшує метаболізм епітелію СОПР, процеси репарації та регенерації пошкоджених тканин у хворих як при токсико-алергічній, так і при інфекційно-алергічній формах БЕЕ (див. табл. 2.2).

5. Рекомендувати при імунодефіцитній формі БЕЕ базову терапію в комбінації з інтерфероном і солкосерилом, а при гіперактивній імунологічній реактивності – базову терапію з використанням комбінації препаратів «Преднізолону» і «Солкосерил» (див. табл. 2.2).

6. Для місцевої терапії в фазі гідратації використовувати, додатково до базової схеми, для корекції дисбіотичних порушень СОПР зубного еліксиру «Лізомукоїд» і в фазі дегідратації – циторегенеративного мукозального гелю «Квертулін».

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абакарова Д.С. Двухслойная адгезивная пленка Диплен–дента С – новый комбинированный препарат, сочетающий полимерную основу и активный ингредиент солкосерил / Д.С. Абакарова // Стоматология. – 2010. – №1. – С.70-71.
2. Азам В.В. Лечение больных многоформной экссудативной эритемой, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией / В.В. Азам // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 3. – С. 61-63.
3. Аксамит Л.А. Многоформная экссудативная эритема, как проявление токсико–аллергической реакции на лекарственные препараты. Разбор клинических случаев / Л.А. Аксамит, А.А. Цветкова // Фарматека. – 2015. – №6. – 76-78.
4. Алексеева О.Г. Аллергия к промышленным химическим соединениям / О.Г. Алексеева, Л.А. Дуева // Изд. Медицина. Москва, 1978. – 271 с.
5. Алешина Р.М. Синдром вторичной иммунной недостаточности: клиничко–лабораторная характеристика / Р.М. Алешина // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 2 (107). – С. 17-20.
6. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико–биологических данных / М.Ю. Антомонов – Киев, 2006 – 558 с.
7. Арилин А.А. Иммунология (учебник). – М.: Медиа, 2010.– 752с.
8. Артаментова Л.А. Статистические методы в биологии: учебник [для студентов высших учебных заведений] / Л.А. Артаментова, О.М. Утелевская.– Горловка ЧП «Видавництво «Ліхтар», 2008. – 248 с.
9. Бабак О.Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О.Я. Бабак, Ю.Н. Шапошникова, В.Д. Немцова // Український терапевтичний журнал.– 2004.– №1.– С.14-21.

10. Базарнова М.А. Руководство по клинической лабораторной диагностике / М. А. Базарнова. – К.: Вища школа, 1981. – Ч. 1. – С. 55.
11. Байракова А.Л. Роль и биологическое значение Толл–подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма / А.Л. Байракова, Е.А. Воропаева, С.С. Афанасьев // Вестник РАМН. – 2008. – №1. – С. 45-54.
12. Баранов В.С. Геном человека и гены «предрасположенности» / В.С. Баранов, Е.В. Баранова, Т.Э. Иващенко, М.В. Асеев // Введение в предиктивную медицину. – Санкт-Петербург. – 2000. – 272 С.
13. Баранов А.А. Лизоцим содержащие биосистемы для профилактики и лечения социально значимых болезней детского возраста // Российский педиатрический журнал. – 2000. – №4. – С.9-14.
14. Баринов Э.Ф. Механизмы тромбоцитарно–лейкоцитарных взаимодействий в норме и при патологии. Обзор / Э.Ф. Баринов, И.А. Прилуцкая, О.Н. Сулаева, А.М. Кит // Архів клінічної та експериментальної медицини. – 2014. – Т.23. – №2. – С.202-209.
15. Бауэр В.А. Синдром Стивенса–Джонсона: наблюдение из практики / В.А. Бауэр, Н.В. Емельянова, Н.М. Шараевская // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. – С.5-6.
16. Белік Г.В. Досвід використання кверцетину в кардіології // Клінічна фармація. – 2005. – Т.9. – №1. – С.4-7.
17. Бидюк П.И. Структурный анализ методик построения регрессионных моделей по временным рядам наблюдений / П. И. Бидюк, Т.Ф. Зворыгина // Кибернетика и системный анализ. - 2005. - No 4. - С. 133-147.
18. Боровский Е.В. Атлас заболеваний слизистой оболочки рта / Е.В. Боровский, Н.Ф. Данилевский. – М.: Медицина, 1991. – 319 с.
19. Булгакова А.И. Изменения показателей местного иммунитета десны и ротовой полости больных при лечении хронического пародонтита / А. И. Булгакова // Пародонтология. – 2002. – № 1–2. – С. 55-59.
20. Бухарин О.В. Проблемы персистенции патогенов в инфектологии / О.В. Бухарин // ЖМЭИ. – 2006. – № 4. – С. 4-8.

21. Ватутін М.Г. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання / М.Г. Ватутін, Т.С. Гончаренко, О.В. Склянна, С. Закхама // Ліки.– 2005.– № 3–4.– С. 19-27.
22. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды / Б.Т. Величковский // Вестник РАМН. – 2001. – № 6. – С. 45-52.
23. Виноградов Г.И. Химические аллергены и их влияние на здоровье человека. Обзорная информация//Медицина и здравоохранение. Серия гигиена, –1985. – Вып. 1. –58 с.
24. Вишняк Г.Н. Кверцетин и новые лечебно–профилактические средства в лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта / Г.Н. Вишняк, Н.П. Максютин // Вісник стоматології.– 1997.– №4.– С.540-542.
25. Власова В.П. Модуляция клеточной активности при эндогенной интоксикации / В.П. Власова, Г.А. Дроздова, А.Г. Захаркин // Вестник новых медицинских технологий.– 2007.– Т.ХІV.– №1.– С.132-133.
26. Воеводин Д.А. Дисбактериоз и иммунопатологический процесс / Д.А. Воеводин, Г.Н. Розанова, М. А. Стенина // ЖМЭИ. – 2005. – № 2. – С. 88-92
27. Воейков В.Л. Активные формы кислорода – патогены или целители? // Клиническая геронтология. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 27-40.
28. Волик Н.А. Новый адаптоген «Биотрит» в комплексном лечении заболеваний пародонта / Н.А. Волик, Г.Ф. Белоклицкая // Вісник стоматології. – 2000. – № 5. – С. 28-30.
29. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии.– Харьков: 2006.– 94с.
30. Воронина Е.Н. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм / Е.Н. Воронина, М.Л. Филлипенко, Д.С. Сергевичев, И.В. Пикалов // Вестник ВОГиС.– 2006.– Т.10.– №3.– С.553-564.

31. Воскресенский О.Н., Ткаченко Е.К. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита // *Стоматология*. – 1991. – № 4. – С. 5-10.
32. Выставкина Г.В. Синдром Стивенса–Джонсона как проявление генерализованной микоплазменной инфекции у детей / Г.В. Выставкина, Ф.С. Харламова, Л.Н. Оксамитная, А.Е. Анджель, Ю.В. Романова, Е.Г. Красикова // *Детские инфекции*. – 2005. – №2. – С.67-70.
33. Гаврикова Л.М., Сегень И.Т. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтогенной инфекцией челюстно–лицевой области // *Стоматология*. – 1996. – Спец. ВЫПУСК. – С.49 – 50.
34. Гавриленко Т.И. Состояние иммунного воспаления и функции эндотелия у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией / Т.И. Гавриленко, М.И. Лутай, А.Н. Ломаковский // *Імунологія та алергологія: наука і практика*. – 2010. – № 3-4. –С. 96-102.
35. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина. – Ростов-на-Дону: Ростовский университет, 1990. – 224 с
36. Гиашвили М. Д. Перспективы использования виноградной ВЫЖИМКИ / М.Д. Гиашвили, Т.Н. Танащук // *Виноделие и виноградарство*. – 2005. – № 6. – С. 37-38.
37. Гинжул И. В. Применение антидисбиотических препаратов при экспериментальном иммунодефицитном стоматите / И.В. Гинжул, О.Е. Успенский // *Бюллетень XIV чтений им. В.В. Подвысоцкого*, 27-28 мая 2015 г. – С. 40-41.
38. Гирин С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С.В. Гирин // *Лабораторная диагностика*. – 1999. – № 4. – С. 45-46.
39. Глузман Д.Ф. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Д.Ф. Глузман, А.М. Скляренко, В.А. Нагорная – Киев: Морион. – 2003. – 136 с.

40. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др. Антиоксиданты–цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2004.– №6(2).– С.42-47.

41. Голиков С.Н. Общие механизмы токсического действия / С.Н. Голиков, И.В. Саноцкий, Л.А. Тиунов. Ленинград: изд–во «Медицина», 1986. – 206 с.

42. Гончарук С.В. Влияние на саливацию и состав слюны у лиц с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом комплексного лечения с включением зубного эликсира «Цикорий» / С.В. Гончарук, В.Н. Почтарь, А.Б. Македон, В.А. Дацюк, А.В. Дзяд // Вісник стоматології.– 2006.– №1.– С.53-55.

43. Гончарук С.В. Мембранопротекторные свойства зубного эликсира «Цикорий» при экспериментальном стоматите / С.В. Гончарук, А.П. Левицкий, В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь // Вісник стоматології.– 2006.–№2. – С.12-15.

44. Горожанская Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях / Э.Г. Горожанская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 6. –С. 28-44.

45. Григорьев Д.В. Многоформная эксудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона и синдром Лайелла-современная трактовка проблемы / Д.В. Григорьев // Российский медицинский журнал. –2013. – № 22. – С. 1073-1083.

46. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободнорадикальное повреждение ДНК и апоптоз / Ю. И. Губский // Лікування та діагностика.– 2001. – № 4. – С. 8-13.

47. Давыдова Т.Р. К проблеме дисбактериоза в стоматологической практике / Т.Р. Давыдова, Я.Н. Красенкова, Е.Ю. Хавкина // Стоматология. – 2001. – № 2. – С. 23-24.

48. Данилевский Н.Ф. Влияние жевательной нагрузки, осуществляемой жевательной резинкой "Orbit" без сахара на кровоснабжение тканей пародонта у детей / Н.Ф. Данилевский, О.В. Деньга, Э.М. Деньга // Вісник стоматології. – 1997. – № 1. – С. 91-98.

49. Данилевский Н.Ф. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Н.Ф. Данилевский, В.К. Леонтьев, А.Ф. Несин, Ж.И. Рахний –Москва: ОАО «Стоматология», 2001. – 273 с.

50. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В., Антоненко М.Ю., Сидельникова Л.Ф. и др. Заболевания слизистой оболочки полости рта.– Киев: 2013.– 631с.

51. Данилевский Н.Ф., Леонтьев В.К., Несин А.Ф., Рахний Ж.И. Заболевания слизистой оболочки полости рта.– Москва: 2001.– 271с.

52. Данилов И.П. Тромбоциты: новый взгляд на их роль в организме // Медицинские новости.– 2008.– №9.– С.17-19.

53. Дегтяренко Т.В. Методические рекомендации. Ускоренная первичная оценка иммунологического статуса / Т.В. Дегтяренко, Н.Н. Бушуева, Н.И. Усов – Одесса. – 1999. – 24 с.

54. Демьяненко С.А. Биохимические показатели слизистой оболочки полости рта крыс, получавших высокосахарозную диету / С.А. Демьяненко // Вісник стоматології. – 2010. – № 1. – С. 9-12.

55. Демьяненко С. А. Мукопротекторные и гепатопротекторные свойства проростков пшеницы / С. А. Демьяненко // Вісник стоматології. – 2008. – № 5–6. – С. 10-14.

56. Денисов Е.Н.Состояние регуляции эндотелий–зависимых компонентов тонуса сосудов в норме и при некоторых формах сердечно–сосудистой патологии : Афтореф. дисс. докт. – 14.00.06 Кардиология. – Оренбург, 2008. – 31 с.

57. Деньга О. В. Метод оценки поверхностного заряда плазматических мембран клеток буккального эпителия у детей / О. В. Деньга // Вісник стоматології. – 1997. – № 3. – С. 450-452.



58. Деньга О.В., Деньга Э.М., Левицкий А.П. Оптические и цветовые параметры слизистой полости рта в норме и патологии // Вісник стоматології. – 1995. – № 5–6. – С. 324-328.

59. Домар Н.А. Дослідження фізико–хімічних і технологічних властивостей порошку вичавок винограду культурного / Н.А. Домар, А.А. Січкарь // Вісник фармації. – 2006. – № 3 (47). – С. 15-17.

60. Домар Н.А. Розробка складу та технології таблеток з вичавками винограду культурного / Н.А. Домар, А.А. Січкарь, П.Д. Пашнєв // Фармакологія. – 2006. – № 4. – С. 79-83.

61. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология :пособие для студентов, врачей–интернов, иммунологов , аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. – 4–е изд., доп. – Киев., 2010 – 552 с.

62. Елизарова О.Н. Пособие по токсикологии для лаборантов / О.Н. Елизарова, Л.В. Жидкова, Т.А. Кочеткова// М.: «Медицина», 1974 – с. 50-57.

63. Есаян З.В. Факторы неспецифической и специфической защиты в патогенезе ранних форм поражения пародонта // Стоматология. – 2005. – № 1. – С. 58-62.

64. Жилинская И.Н., Азаренок А.А., Ильинская Е.В., Прочуханова А.Р., Воробьев С.Л., Сорокин Е.В., Царева Т.Р. Репродукция вируса гриппа в клетках эндотелия кровеносных сосудов человека // Вопросы вирусологии.– 2012.– №2.– Том 57.– С.20–23.

65. Жуйкова А.Е., Руденко С.В., Бондаренко В.А. Динамика морфологического ответа при действии фармакологических препаратов на эритроциты человека // Вісник проблем біології медицини.– 2013.– Вип. 2(100).– С.328-332.

66. Жук Д.Д. Лазеротерапия на этапе эпителизации эрозий, язв слизистой оболочки полости рта при афтозе Сеттона. / Д.Д. Жук, В.Н. Почтарь, С.А. Шнайдер // ModernScience.– 2016.– №3.– РР.112-120.

67. Забышный А.А. Лечение многоформной экссудативной эритемы с различными клиническими проявлениями на слизистой оболочке полости рта в детском возрасте: дисс. ... кандидата мед.наук: 14.01.22 / Забышный Александр Александрович. – Донецк, 2007. – 140 с.

68. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности // Русский медицинский журнал.– 2015.– №1.– С.11–15.

69. Зайцев В.Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В. Г. Зайцев, О. В. Островский, В. И. Закревский // Экспериментальная и клиническая фармакология. –2003. – Т. 66, № 4. – С. 66-70.

70. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология. Том 1. Общая нозология. (Учебник для ВУЗов) – СПб., 2001. – ЭЛБИ–СПб. – 624 с.

71. Запольский М.Э. Заболевания кожи, ассоциированные с вирусами простого герпеса 1–го и 2–го типов (клинические проявления, особенности патогенеза, лечение и профилактика) / Дисс. на соиск. уч. степени доктора мед. наук.– Харьков, 2013.– 281с.

72. Запольский М.Э. Многоформная экссудативная эритема, ассоциированная герпесвирусом. Этиология и патологически обоснованная терапия / М.Э. Запольский // Клиническая иммунология, аллергология и инфектология. – 2012.– № 8(57). – С. 52-56.

73. Запольский М.Э. Особенности терапии герпес–ассоциированной многоформной экссудативной эритемы // Дерматология и венерология.– 2012.– №4(58).– С.70-75.

74. Запольский М.Э., Лебедюк М.Н., Прокофьева Н.Б., Хрущ В.И. Многоформная экссудативная эритема, вызванная вирусами простого герпеса, как междисциплинарная проблема // Одесский медицинский журнал.– 2015.– №5 (151).– С.55-59.

75. Зенков Н.К. Исследование механизмов развития окислительного стресса при воспалении и возможностей его антиоксидантной коррекции:

автореф. дис. на соискание ученой степени доктора биол. наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология», 03.00.04 «Биохимия» / Н.К. Зенков.– Новосибирск, 2007.– 36с.

76. Иванов В.С. Заболевания пародонта / В.С. Иванов – М.: Медицина, 2–е изд., 2001. – 256 с.

77. Иванова Л.А. Частота встречаемости неблагоприятных факторов и стоматологический статус у пациентов с дисбиозом полости рта / Л.А. Иванова, Т.Л. Родионова, А.Б. Чередникова // Институт стоматологии. – 2009. – № 1. – С. 74-75.

78. Иващенко Т.Э., Орлов А.В., Желенина Л.А., Ефимова Н.С., Раменская И.П., Сиделева О.Г. Аллергология 2003.–N 2.– С.13-16.

79. Исаков В.А., Разнатовский И.М., Чайцев В.Г., Ястребов В.В. Лимфоциты кожи.– СПб.: СОТИС, 2000.– 192с.

80. Кізім О.О., Хоменко Л.О., Волкова С.В. Клініко–біохімічне обґрунтування застосування антипротеазних засобів у терапії хронічного гінгівіту у дітей // Дентальные технологии. – 2005. – № 1 (20). – С. 38- 40.

81. Каролюк М.А., Иванова Л.И., Майорова Н.Т., Токарев К.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело.– 1988.– №1.– С.16-18.

82. Козлов В.Г. Адьюванты в современной медицине и ветеринарии. / В.Г. Козлов, С.В. Ожерелов. А.В. Санин, Т.Н. Кожевников // Журнал микробиология. – 2014, №1 – С. 91-100.

83. Колосова Е.Н. Морфометрические характеристики тромбоцитов у больных с первичной иммунной тромбоцитопенией // 14.01.21 Дисс. канд. мед.н.– Москва: 2013.– 118 с.

84. Конради А.О., Бернгардт Э.Р., Смирнова Е.Н. Бета–адреноблокаторы при артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия.– 2006.– №3.– Том 12.– С.212-215.

85. Копанев Ю.А. Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза // Лечащий врач.– 2009.– №09/09.

86. Копейкин В.Н. Кровообращение в пародонте при жевательных нагрузках / В.Н. Копейкин, Е.С. Левина, З.С. Есенова // Основные стоматологические заболевания. — М., 1981. — С. 173-176.

87. Корякина Л.Б., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С., Бабушкина И.В. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН.— 2013.— №2—1(90).— С.165-170.

88. Костюкевич О.И. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза / О.И. Костюкевич // РМЖ. — 2011. —Т.19, № 5. — С. 304–308.

89. Крамарев С.А., Выговская О.В. Защитные функции микрофлоры // Здоровье ребенка.— 2008.— №2(11).

90. Кузьмук—Хрусталева Д.Ю., Уджуху В.Ю., Короткий Н.Г. Новые подходы к лечению многоформной экссудативной эритемы // Вестник последипломого медицинского образования.— 2012.— №1.— С.9-11.

91. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Чесноков А.Б., Шмидт А.Р., Ольховский М.А. Оценка метаболического состояния и функциональной активности иммунокомпетентных клеток у детей с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией // Клиническая лабораторная диагностика.— 2003.— №2.— С.16-18.

92. Лапач С.Н. Статистические методы в медико—биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В Губенко., П.Н. Бабич — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.;

93. Лапшина Л.А. Значение определения нитритов—нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно—сосудистой патологии / Л.А. Лапшина, П.Г. Кравчун, А.Ю. Титова, О.В. Глебова // Український медичний часопис. — 2009. — т. XI/XII, № 6. — С.49-53.

94. Лебедев К.А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К. А. Лебедев, и. Д. Понякина. – М.: Медицина, Н. Новгород: НГМА, 2003. – 443 с.
95. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков / Левицкий А. П. – Одесса : КП ОГТ, 2005. – 74 с.
96. Левицкий А.П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: Метод. рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов. – Киев: ГФЦ, 2002. – 15 с.
97. Левицкий А.П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А. П. Левицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан.– Харьков : ЭДЭНА, 2008. – 100 с.
98. Левицкий А.П. Стоматогенная эндотоксинемия / А. П. Левицкий // Журнал НАМН. – 2013. – Т.19, № 4. – С. 490–493.
99. Левицкий А.П. Структура и функция растительных полифенолов / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2010. – № 5. – С. 18–20.
100. Левицкий А.П. Влияние биофлавоноидов на микробиоциноз полости рта в норме и при патологии / Левицкий А.П. Скиба В.Я. Почтарь В.Н. Пустовойт Е.П. Дзулит И.П. // Вісник стоматології.–2008.–№1.–С.13-14.
101. Левицкий А.П. Влияние зубного эликсира «Лизомукоид» на биохимические показатели слюны у больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта / Левицкий А.П. Почтарь В.Н. Македон А.Б. // Вісник стоматології.–2009.–№3, –С.23-27.
102. Левицкий А.П. Лечебно–профилактические препараты полифенолов /А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, О.В. Деньга, В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь, С.В. Гончарук, С.А. Демьяненко, И.А. Давиденко // Український біохімічний журнал. – 2010 - №4 – С.116.
103. Левицкий А.П. Перекисная модель стоматита / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, В.Н. Почтарь // Вісник стоматології.–2005.–№4. –С. 7-10.
104. Левицкий А.П. Роль фосфолипазы  $A_2$  и ее ингибитора хлорогеновой кислоты в патогенезе и терапии стоматологических заболеваний

/ А.П. Левицкий, Н.И. Ткачук, В.Н. Почтарь, А.В. Дзяд, Л.Н. Россаханова, И.А. Селиванская // Вісник стоматології.–2007.–№4.–С.139.

105. Левицкий А.П. Физиологическая микробная система полости рта / А.П. Левицкий // Вісник стоматології.– 2007.– №1.– С.6-11.

106. Левицкий А.П., Деньга О.В., Макаренко О.А., Демьяненко С.А., Россазанова Л.Н., Кнава О.Э. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости // Методические рекомендации.– Одесса: КП «Одеська міська друкарня», 2010.– 15с.

107. Левицкий А.П., Коновец В.М., Львов И.Ф., Барабаш Р.Д., Володкина В.В. Калликреины и неспецифические протеазы в слюне больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Вопросы медицинской химии.– 1973.– Т.19, №6.– С.633-638.

108. Левицкий А.П., Макаренко О.А., Россаханова Л.Н. Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных // Вісник стоматології.– 2005.– №2.– С.7-8.

109. Левицкий А.П., Макаренко О.А., Селиванская И.А. и др. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации.– К.: ГФЦ МЗУ, 2007.– 23с.

110. Левицкий А.П., Почтарь В.Н., Гинжул И.В. Влияние биологические активных веществ винограда на воспалительные и дисбиотические процессы в слизистой щеки крыс с преднизолоновым иммунодефицитом // Journal of Health Sciences.– 2014.– т. 4, № 5.– С. 85-92.

111. Левицкий А.П., Романова Ю.Г. Применение зубного эликсира «Лизомукоид» в ортопедической стоматологии: Метод. рекомендации.– 2007.– 12с.

112. Левицкий А.П. Влияние биологически активных веществ винограда на воспалительные и дисбиотические процессы в слизистой щеки крыс с преднизолоновым иммунитетом / Левицкий А.П., Почтарь В.Н., Гинжул И.В. // Journal of Health Sciences of Radom University in Radom, Poland.– 2014.– Vol.04.– No.05.– P.85-92.

113. Левицький А.П. Вплив біофлавоноїдів на активність фосфоліпази А2 з підшлункової залози і бджолої отрути / А.П. Левицький, Л.М. Розсаханова // Досягнення біології та медицини.– 2007.– №1(9).– С.8-11.

114. Левицький А.П., Почтарь В.М., Макаренко О.А., Гридіна Л.І. Антиоксидантно–прооксидантний індекс сироватки крові щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами // Одеськ. медич. журн.– 2006.– №1(93).– С.22-25.

115. Лобань Г.А. Роль резидентної мікрофлори в розвитку патологічних процесів порожнини рота / Г.А. Лобань // Український стоматологічний альманах.– 2009.– №3.– С.3-5.

116. Лолора Г., Фишер Т., Альдеман Д. Клиническая иммунология и аллергология: пер. с англ.– М.: Практика, 2000.– 806с.

117. Мавров Г.И., Запольский М.Э Комплексный метод лечения больных многоформной экссудативной эритемой, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, с учетом клинических и лабораторных критериев // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 3. – С. 29-37.

118. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов.– М.– Изд–во: Литтера.– 2011.– 482с.

119. Макаренко О.А. Содержание белка и активность протеолиза слизистой оболочки полости рта крыс при овариоэктомии и введении соевых фитоэстрогенов или цитрата кальция. / Макаренко О.А. Почтарь В.Н. Малик Г.Д. // Вісник стоматолога.–2004.–№1.–С.15-18.

120. Македон А.Б. Морфологические изменения слизистой оболочки полости рта крыс, вызванные овариоэктомией и коррекция их ЭКСО / А.Б. Македон, И.Н. Моисеев, В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь // Вісник стоматології.– 2003.–№4.– С.5-9.

121. Македон А.Б. Применение препаратов фитоэстрогенов для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта при гипоестрогенных

состояниях у женщин / А.Б. Македон, В.Н. Почтарь, В.Я. Скиба, А.П. Левицкий // Вісник стоматології.–2004.–№3. – С.22-26.

122. Максименко П. Т. Медикаментозная патология в стоматологии / П. Т. Максименко. – Полтава, 2001. – 138 с.

123. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А. Принципы иммунокорректирующей терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хронической вирусно–бактериальной инфекцией // Рус. мед. журн.– 2002.– №10(21).– С.973-977.

124. Манухина Е.Б. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев// Вестник ВГМУ – 2003, том 2, № 2. – С. 5-17.

125. Манцевичюте-Эрингете Е.В. Упрощенные математические методы в медицинской исследовательской работе. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.–1964.– №4.– С.71-78.

126. Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия // Практическая физиология и экспериментальная терапия.– 2005.– №4.– С. 5-9.

127. Мартынова Е.А. Полость рта как локальная экологическая система / Е.А. Мартынова, И.М. Макеева, Е.В. Рожнова // Стоматология.– 2008.– №3.– С.68-75.

128. Мауер С.С. Эндотелиальная дисфункция у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. Дис. на соискание ученой степени к.мед.н. по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия. Курск – 2014. – 111 с.

129. Мейл Д. Иммунология / Пер. с англ. – М.: Логосфера, 2007. – 586с

130. Мелехова Н.Ю. Вирусные поражения гениталий у женщин.– Смоленск, 2005.– 58с.

131. Мельников О.Ф. Местный иммунитет и концепция диагностики иммунной недостаточности на основе определения уровня защитных белков в секретах // О.Ф. Мельников, Д.Д. Заболотная // Сучасні медичні технології. – 2009. – № 2. – С. 37-42.



132. Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная аналитика. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. / В.В.Меньшиков. – М.: Лабинформ – РАМЛД, 1999. – 352 с
133. Методы лабораторной специфической диагностики профессиональных аллергических заболеваний химической этиологии/ Методические рекомендации под ред. Алексеевой О.Г. - М. - 1980. - 27 с.
134. Михайловська Н.С., Олійник Т.В. Особливості імунзапальної активації та функціонального стану ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з гіпотиреозом // Проблеми ендокринної патології. – 2015.– №4.– С.37-42.
135. Мойбенко А. Патогенетическое обоснование эффективности нового отечественного кардиопротектора корвитина (водорастворимого кверцетина) при остром инфаркте миокарда // Вісник фармакології та фармації.– 2007.– №5.– С.38-47.
136. Мусаилов В.А. Иммунологическая картина на фоне NO–терапии // Вестник морфологии.– 2013.– №3.– С.11-12.
137. Наточина Н.Ю. Тромбоциты при гломерулонефрите: от тромбоза к воспалению // Российский вестник перинатологии и педиатрии.– №6.– 1999.– С.41-46.
138. Невозинская З.А., Куприянова В.В., Сакания Л.Р., Купцова Е.А., Корсунская И.М. Многоформная экссудативная эритема в практике дерматолога // Consilium Medicum. Дерматология.– 2015.– №3.– С.13-14.
139. Окрут И.Е., Даутова Д.А. Показатели функции эндотелия при атеросклерозе // Инновационная наука.– 2015.– №10–1.– С.217-218.
140. Осиков В.В., Григорьев Т.А., Федосов А.А. Влияние эритропоэтина на функциональную активность тромбоцитов // Современные проблемы науки и образования.– 2012.– №6.
141. Осиков М.В. Реактивные изменения клеточно–гуморальной системы организма как типовой патологический процесс и его регуляция реактантами острой фазы. Автореф. дис. на соискание ученой степени д.мед.н.

по спеціальності 14.00.16 – патологічна фізіологія і 14.00.36 – алергологія і імунологія. Челябінск – 2008. – 44 с.

142. Панин Л.Е. Роль глюкокортикоидов и резидентных макрофагов печени в индукции тирозинаминотрансферазы / Л. Е. Панин, И. Ф. Усынин // Биохимия. – 2008. – т. 73, № 3. – С. 375-380.

143. Пат. 31011 Україна, МПК (2006) А61Р 31/00, А61С 7/00, А61К 35/56 Спосіб моделювання гінгівіту / Левицький А.П., Селіванська І.О., Макаренко О.А. [та ін.]. – u200711608 ; заявл. 22.10.2007 ; опубл. 25.03.2008, Бюл. № 6.

144. Пат. 36218 Україна, МПК (2008) А61К 36/18. Спосіб моделювання гінгівіту / А.П. Левицький, І.О. Селіванська, О.А. Макаренко [та ін.].– Заявл. 04.03.2008; опубл. 27.10.2008, Бюл. №20.

145. Пат. 46671 Україна, МПК А61N 5/00, А61К 8/00, u2009 09531. Спосіб кількісної оцінки запалення у тканинах пародонту / Деньга О.В., Деньга Е.М., Деньга А.Е.; опубл. 25.12.09, Бюл. № 24.

146. Пат. №16048 Україна. Спосіб оцінки дисбактеріозу порожнини рота / Левицький А.П., Макаренко О.А., Селіванська І.О., Деньга О.В., Почтар В.М., Гончарук С.В.; Опубл. 17.07.2006.– 2006, Бюл. №7.

147. Патент на винахід № 106268 «Спосіб виявлення раннього апоптозу», автори Шафран Л.М., Потапов Є.А., Леонова Д.І., Тюрін О.В., Попов А.Ю., Гоцульський В.Я.. Зареєстр. В Держ. Реєстрі патентів України на винаходи 11.08.2014 р. Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 11.08.2014, Бюл. № 15.

148. Патент на изобретение 1734021 A1 SUG 01 N 33/53 Способ определения чувствительности слизистой оболочки полости рта к стоматологическому препарату / Робустова Т.Г., Лебедев К.А., Максимовский Ю.М., Калитаева Л.П., Понякина И.Д., Чукаева Н.А. – 4819051/14, заявл.05.03.90; опубл. 15.05.92, Бюл. №18.

149. Патент на корисну модель, Україна 43140, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин /

Левицький А.П., Деньга О. В., Селіванська І.О. [та ін.]. – Опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.

150. Патент на корисну модель, Україна 68144, МПК А61К 9/08 (2006.01), А61К 8/18 (2006.01), А61К 36/87 (2006.01). Зубний еліксир / Левицький А.П., Селіванська І.О., Лепський В. В. [та ін.]. – № U 201112466; Заявл. 24.10.2011; Опубл. 12.03.2012, Бюл. № .14. Применение мукозальных гелей в стоматологии: методические рекомендации / [Левицкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А. и др.]. – Одесса, 2012. – 20 с.

151. Патент РФ №229872 от 09.12.2002. Средство местного действия, оказывающее стимулирующее влияние на процессы восстановления клеток. Авторы: Г.А. Чухаджян, А.Г. Чухаджян, С.Д. Арутюнов, Д.С. Абакарова. Бюллетень изобретения. – 2004.– С.16.

152. Пигаревский П.В., Снегова В.А., Мальцева С.В., Давыдова Н.Г. Т-лимфоциты и макрофаги в нестабильных атеросклеротических поражениях у человека // Цитокины и воспаление.– 2015.– Т.14.– №2.– С.84-87.

153. Плотникова В.Г., Макаренко О.А. Влияние лизоцимсодержащих препаратов на прооксидантно–антиоксидантный статус крыс при экспериментальном пародонтите // Вісник стоматології.– 2006.– №2.– С.20–23.

154. Покровский В.И. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. – 2–е изд. – М.: ГОЭТАР–медиа, 2007. – 816 с.

155. Попков В.М., Чеснокова Н.П., Ледваной М.Ю. Активация липопероксидации, как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии.– 2012.– Саратов: СГМУ.– 366с.

156. Почтарь В.Н. Дисбиотические механизмы патогенеза токсических стоматитов / В. Н. Почтарь // Вісник стоматології. – 2012. – № 2 (79). – С. 46-49.

157. Почтарь В.Н. Роль патогенных дрожжевых грибов в развитии и течении атопического хейлита / В.Н. Почтарь // Вісник стоматології. – 2000. – № 2. – С. 13-15.

158. Почтарь В.М. Вплив зубного еліксиру зізофлавонами на солівацію і біохімічну показники слини при стоматиті / В.М. Почтарь, О.А. Макаренко // Досягнення біології та медицини.–2005,грудень.–№2(6).– С.37-39.

159. Почтарь В.Н. Цитоморфологические изменения состояния слизистой оболочки полости рта крыс под влиянием антагониста витамина К. / В.Н. Почтарь, С.А. Шнайдер, В.Е. Бреус // Инновации в стоматологии.– 2015.– №4.– С.2-5.

160. Почтарь В.Н. Алгоритм местной терапии многоформной экссудативной эритемы слизистой оболочки полости рта / В.Н. Почтарь, А.Б. Македон, В.Я. Скиба // Клиническая стоматология.–Москва. –2010.– №2.– С.34-36.

161. Почтарь В.Н. Биофизические показатели клеток буккального эпителия при многоформной экссудативной эритеме / В.Н. Почтарь, Э.М. Деньга // Australian Journal of Education and Science.– 2016.– №1(17).– January– June.– PP.565-574.

162. Почтарь В.Н. Биохимические изменения слюны у больных сахарным диабетом II типа / В.Н. Почтарь, А.В. Скиба, А.Б. Македон, В.Я. Скиба, А.П. Левицкий, Л.Н. Россаханова // Вісник стоматології.–2007. – №5. – С.14-18.

163. Почтарь В.Н. Биохимические исследования ротовой жидкости пациентов с многоформной экссудативной эритемой. / Почтарь В.Н. // Клиническая стоматология.- 2016.- Москва.- №2(78).- С.22-27.

164. Почтарь В.Н. Вирусная инфекция, как этиологический фактор при стоматитах / В.Н. Почтарь, А.Б. Македон, В.Я. Скиба // Современная стоматология.–Киев.– 2009.– №2.(6) –С.52-56.

165. Почтарь В.Н. Влияние Квертулина на состояние слизистой оболочки полости рта крыс с преднизолоновым иммунодефицитом / В.Н.

Почтарь // Journal of Health Sciences of Radom University in Radom, Poland.– 2014.– Vol 04.– No.04.– P.64-70.

166. Почтарь В.Н. Влияние препарата полифенолов травы *Hypericum perforatum* L. на состояние слизистой оболочки полости рта крыс в условиях действия антагониста витамина К. / В.Н. Почтарь, С.А. Шнайдер, В.Е. Бреус // Modern Science.– 2016.– №1.– PP.157-162.

167. Почтарь В.Н. Влияние препаратов растительных полифенолов и диазепама на заживление дозированной травмы слизистой оболочки полости рта крыс / В.Н. Почтарь, С.А. Шнайдер, О.И. Скиба // Инновации в стоматологии.– 2015.– №2.– С.12–15.

168. Почтарь В.Н. Влияние различных зубных паст на морфометрические показатели слизистой оболочки полости рта крыс при экспериментальном кариесе зубов / В.Н. Почтарь, В.Е. Завадский, В.В. Лепский, А.П. Левицкий // Вісник стоматології.–2005.–№1.–С.19-22.

169. Почтарь В.Н. Диагностика и лечение макрохейлита / В.Н. Почтарь, В.Я. Скиба, А.В. Скиба // V Научно–практическая конференция Приднестровья «Предиктивность в фундаментальной и клинической стоматологии».– 1 ноября 2013г.– С.142-145.

170. Почтарь В.Н. Диагностическое значение содержания тромбоцитов у больных с многоформной экссудативной эритемой слизистой оболочки полости рта. / В.Н. Почтарь // East European Scientific Journal.– 2016.– №5(9).– Vol.1.– PP.93-99.

171. Почтарь В.Н. Зубні еліксири з біофлавоноїдами в профілактиці і лікуванні дисбіозів в порожнині рота / В.Н. Почтарь, А.В. Дзяд // Вісник стоматології, спеціальний випуск.- 2005.-№2.- С.151-152.

172. Почтарь В.Н. Иммунодефициты и грибы в клинической стоматологии / В.Н. Почтарь, В.Я. Скиба // Вісник стоматології.–2002.–№4.– С.101-105.

173. Почтарь В.Н. Использование дидинамофореза 5% раствора Нивалина и 10% раствора Милдроната при лечении глоссалгии / В.Н. Почтарь, Д.Д. Жук, С.А. Шнайдер // Инновации в стоматологии.– 2015.– №3.– С.39-42.

174. Почтарь В.Н. Исследование взаимосвязи показателей иммунограммы и молекулярно–генетических маркеров у пациентов с герпесассоциированной многоформной экссудативной эритемой (ГАМЭЭ) слизистой оболочки полости рта / В.Н. Почтарь, С.А. Шнайдер // Конгресс пат. физиологов.– Бюлетень XIV чтений им. В.В. Подвысоцкого.– 27–28 мая 2015г.– Одесса.– С.176-178.

175. Почтарь В.Н. Клеточный состав мазков со слизистой оболочки полости рта при стоматите / В.Н. Почтарь, А.П. Левицкий, В.Е. Завадский, Е.П. Пустовойт // Вісник стоматології.–2006.–№3 –С.19-22.

176. Почтарь В.Н. Клинические проявления герпетической инфекции в стоматологии / В.Н. Почтарь, А.Б. Македон, В.Я. Скиба // Клиническая стоматология.– Москва. – 2008.– №4.(48).– С.18-21.

177. Почтарь В.Н. Клинический случай афтоза Сеттона / В.Н. Почтарь, А.Б. Македон // Вісник морської медицини.– Одеса.– 2009.– №1.– С.50-56.

178. Почтарь В.Н. Клинический случай синдрома Мелькерссона–Розенталя / В.Н. Почтарь, В.Я. Скиба, А.В. Скиба // Клиническая стоматология.–Москва.– 2013.– №2.– С.26-30.

179. Почтарь В.Н. Комплексное лечение многоформной экссудативной эритемы слизистой оболочки полости рта / В.Н. Почтарь, А.Б. Македон // Клиническая стоматология.–Москва.–2009.–№4.–С.48-52.

180. Почтарь В.Н. Лечебное действие про–, пре– и синбиотиков при экспериментальном стоматите / В.Н. Почтарь // Український стоматологічний альманах.–Полтава.–2012.–№4.–С.12-14.

181. Почтарь В.Н. Лечебно–профилактическое действие пребиотического фитогеля «Галсодент» на слизистую оболочку полости рта крыс с экспериментальным дисбиозом / В.Н. Почтарь, С.А. Демьяненко, И.А.

Давиденко, О.А. Макаренко, Н.А. Селиванская // Вісник стоматології.–2012.– Спец. випуск.–№6.–С.120.

182. Почтарь В.Н. Мукозопротекторное действие оральных фитогелей при экспериментальном иммунодефиците / В.Н. Почтарь // Вісник стоматології.– 2015.– №3(92).– С.9-13.

183. Почтарь В.Н. Мукозопротекторное действие пребиотического фитогеля «Галсодент» при экспериментальном дисбиозе / В.Н. Почтарь, С.А. Демьяненко, И.А. Давиденко, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская, Л.Н. Хромагина, А.П. Левицкий // Вісник стоматології.–2012.–№2(79).–С.17-20.

184. Почтарь В.Н. Особенности иммунологического статуса пациентов с многоформной экссудативной эритемой и эффективность применения патогенетически ориентированной терапии / В.Н. Почтарь // The Scientific Heritage –Scientific journal of Hungary.– No.8(8).– 2017.– PP.58-63.

185. Почтарь В.Н. Проницаемость слизистой полости рта при многоформной экссудативной эритеме. / В.Н. Почтарь, Э.М. Деньга, С.А. Шнайдер // Актуальные проблемы транспортной медицины.- 2017.- № 1(47).- С.137-142.

186. Почтарь В.Н. Современные антимикотические препараты, применяемые в стоматологической практике / В.Н. Почтарь, В.Я. Скиба // Вісник стоматології. – 2003.– №2.– С.46-53.

187. Почтарь В.Н. Структурно–метаболические изменения в стенке тонкой кишки у белых крыс при экспериментальной гиперчувствительности замедленного типа / В.Н. Почтарь, Б.А. Нисибуллин, Л.М. Шафран, Е.В. Третьякова // Вісник проблем біології і медицини.- 2017.- Вип. 1 (135).- С.178-183.

188. Почтарь В.Н. Структурно–функциональные изменения в организме крыс при развитии экспериментальной гиперчувствительности организма и возможность коррекции их введением Солкосерила / В.Н. Почтарь, Б.А. Нисибуллин // Journal of Education, Health and Sport / Formerly Journal of Health Sciences.– 2016.– Vol.6.– No.9.– PP.276-284.

189. Почтарь В.Н. Функциональное состояние микрокапиллярного русла десны в процессе лечения многоформной экссудативной эритемы / В.Н. Почтарь, Э.М. Деньга, С.А. Шнайдер // Modern Science.– 2016.– №2.– PP.155-159.

190. Почтарь В.Н. Эффективность сочетанного применения Солкосерила, Лизомукоида, Квертулина на микробиоценоз ротовой полости у больных с МЭЭ. / В.Н. Почтарь, А.П. Левицкий, О.А. Макаренко // Вісник стоматології.– 2016.– №2.– С.22-27.

191. Почтарь В.Н., Македон А.Б. Комплексное лечение многоформной экссудативной эритемы слизистой оболочки полости рта // Клиническая стоматология.– 2009.– №4.– С.48-52.

192. Почтарь В.Н., Македон А.Б., Скиба В.Я. Алгоритм местной терапии многоформной экссудативной эритемы слизистой оболочки полости рта // Клиническая стоматология.– №2.– С.34-36.

193. Почтарь В.Н. Структурно–функциональные изменения эндотелия при экспериментальной гиперчувствительности иммунитета замедленного типа / В.Н. Почтарь, Е.В. Третьякова, Б.А. Нисибуллин, Л.М. Шафран // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2016. – Vol. 27. – С. 34-39.

194. Почтарь В.Н. Взаимосвязь показателей иммунограммы и полиморфизма гена интерлейкина 17A G–197A у больных многоформной экссудативной эритемой слизистой оболочки полости рта / В.Н. Почтарь // Вісник стоматології.– 2015.– №2(91).– С.38-42.

195. Почтарь В.Н. Вплив про-, пре- і синбіотиків на стан антиоксидантно–прооксидантної системи слизової оболонки порожнини рота щурів з експериментальним стоматитом / В.Н. Почтарь // Медичний журнал.– 2012.–№2(130).–С.8-11.

196. Почтарь В.Н. Лечебно–профилактическая эффективность зубных эликсиров, содержащих биотрит / В.Н. Почтарь // Вісник стоматології.–2012.– №1.–С.9-11.



197. Почтарь В.Н. Особенности течения процессов регенерации травмы слизистой ротовой полости крыс, развивающейся на фоне гиперчувствительности замедленного типа / Почтарь В.Н. // Journal of Education, Health and Sport.– 2016.– Vol.6.– No.6.– PP.579-586.

198. Пустовойт Е.П. Клинико–лабораторные исследования терапевтической эффективности при стоматите зубного эликсира «Грейпфрутовый» / Е.П. Пустовойт, О.А. Макаренко, В.Н. Почтарь А.П. Левицкий // Вісник стоматології.–2009.–№3. –С.27-30.

199. Романова Ю.Г. Нормалізація мікробіоценозу порожнини рота у протезоносіїв за допомогою «Лізомукоїду» // Вісник стоматології.– 2007.– №5.– С.50-53.

200. Романовская Г.А. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции / Г.А. Романовская, Е.В. Акатова, Г.Н. Гороховская// Ж. Фарматека. – 2005. – № 9. -С.31-37.

201. Романовская Г.А., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н. и др. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции // Фарматека.– 2006.– №9.– С.50-56.

202. Ронь Г.И. Экологическая система и иммунитет полости рта / Г. И. Ронь, Л.Н. Баян // Проблемы стоматологии. – 2012. – № 2. – С. 8-12.

203. Россаханова Л.Н. Экспериментальные исследования лечебно–профилактических эликсиров, содержащих полифенолы / Л.Н. Россаханова, О.А. Макаренко, О.Э. Кнава, И.В. Ходаков, В.Н. Почтарь // Вісник стоматології.– Матеріали III симпозиуму „Рослинні поліфеноли та неспецифічна резистентність організму”.–1–2 жовтня. 2010.–спецвипуск.– С.36-37.

204. Рябиченко Е.В. Роль кишечной бактериальной аутофлоры и ее эндотоксина в патологии человека / Е.В. Рябиченко, В.М. Бондаренко // ЖМЭИ. – 2007. – № 3. – С. 103-111.

205. Савельев В.С. Петухов В.А. Ан Е.С. Семенов Ж.С. Миронов А.В. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс–синдроме и

дисметаболических последствиях перитонита // «РМЖ».– 2009.– №14.– Том 14.– С. 881-890.

206. Савичук Н.О. Хронічні ураження слизової оболонки порожнини рота у дітей: сучасний стан і проблеми / Н.О. Савичук // Український медичний часопис. – 1999. – № 3 (11). – С. 125-128.

207. Савичук Н.О. Микроэкология полости рта, дисбактериоз и пути его коррекции / Н.О. Савичук, А.В. Савичук // Современная стоматология.– 2002.– №4.– С.9-12.

208. Савченко А.А. Основы клинической иммунометаболомики // Сибирское медицинское обозрение.-2013.-№6.- С.115-116.

209. Сазонтова Т.Г. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 3. – С. 2-18.

210. Самаль А.Б. и др. Агрегация тромбоцитов: методы изучения и механизмы. – Минск: Университетское.– 1990.– 104с.

211. Саприн А.Н. Ферменты метаболизма детоксикации ксенобиотиков / А.Н. Саприн // Успехи биологической химии. – 1991. – Т. 32. – № 1. – С.146-172.

212. Селиванская И.А. Р-витаминные вещества винограда и продуктов его переработки // Вісник стоматології.– Спецвипуск №7. IV научный симпозиум «Растительные полифенолы и неспецифическая резистентность».– 13-14 сентября 2012.–С.32.

213. Сизиков В.И., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В., Быкова И.Ю. Дисфункция эндотелия и нарушения тромбоцитарно–коагуляционного гемостаза в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет.– 2007.– №1.– С.46-48.

214. Скалли К. Медицинские проблемы в стоматологии / К. Скалли, Р.А. Каусон // Клиническая стоматология. – 2005. – № 1. – Ч. I. – С. 14-21.

215. Скиба А.В. Структурно–метаболические изменения в тканях полости рта при экспериментальном сахарном диабете / А.В. Скиба, В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь, А.Б. Македон // Тези ювілейної міжнародної науково–практичної конференції „Стоматологія –вчора, сьогодні і завтра., перспективні напрямки розвитку”, 5-6 лютого 2009р.– Івано-Франківськ.– С.58.

216. Скиба А.В. Активность ферментов ротовой жидкости больных сахарным диабетом после профилактического лечения оральным гелем «Квертулин» / А.В. Скиба, В.Н. Почтарь, А.Б. Македон, Л.Н. Хромагина // Вісник стоматології.– 2014.– №4(89).– С.35-38.

217. Скиба В.Я. Кариесопрофилактическое парадонтопротекторное и антиоксидантное действие зубных эликсиров «Апельсиновый» и «Мятный» при экспериментальном стоматите / В.Я. Скиба, Е.П. Пустовойт, В.Н. Почтарь, Л.Н. Россаханова // Вісник стоматології.–2006.–№2. –С.8-12.

218. Скиба В.Я. Клинические симптомы герпетической инфекции в стоматологии / В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь // Дентальные технологии.– 2003.– №5(13) – С.2-5.

219. Скиба В.Я. Комплексное лечение кандидозного стоматита с включением зубного эликсира «Биодент– 3» / В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь, Л.Н. Россаханова // Вісник стоматології.–2006.–№1.–С.56-58.

220. Скиба В.Я. Нові підходи в лікуванні і профілактиці рецидивів захворювань слизової оболонки порожнини рота / В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь, А.В. Скиба // V (XII) з'їзд Асоціації стоматологів України. 1–й Національний український стоматологічний конгрес. – Київ. – 2012.–7 вересня

221. Скиба В.Я. Новые подходы к лечению и профилактике рецидивов заболеваний слизистой оболочки полости рта / В.Н. Почтарь, А.В. Скиба, А.Б. Македон, О.И. Аншукова // Труды II съезда (конгресса) стоматологов Таджикистана. Актуальные вопросы и приоритеты развития стоматологической службы республики Таджикистан. Душанбе, 2009.–С. 100-103.

222. Скиба В.Я. Современные взгляды на патогенез, лечение и профилактику рецидивов заболеваний слизистой оболочки полости рта / В.Я. Скиба, А.В. Скиба, В.Н. Почтарь, А.Б. Македон, Л.А. Рудинская // Дентальные технологии.– 2012. – №1 – 2(48–49). – С.10-12.

223. Скиба В.Я. Современные представления о патогенезе заболеваний слизистой оболочки полости рта и пути их коррекции / В.Я. Скиба, А.П. Левицкий, В.Н. Почтарь, А.В. Дзяд // Вісник стоматології.– 2003.– №1.– С.25-28.

224. Скиба В.Я. Уровень дифференцировки клеток эпителия в мазках–отпечатках со слизистой оболочки щеки у больных при лечении эликсиром «Эксодент–1» / В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь, И.Б. Мечик // Вісник стоматології.– 2004. – №1. – С.39-43.

225. Смирнова О.В., Выхристенко Л.Р. Роль клеток системы иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы // Медицинские новости.– 2011.– №5.– С.18-19.

226. Смірнов О., Косик О. Флавоноїди рутин та кверцетин. Біосинтез, будова, функції // Вісник Львівського університету. Серія біологічна.– 2011.– Вип.56.– С.3-11.

227. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В., Ершов Ф.И. Стимуляция генов сигнальной трансдукции препаратами «Радостин», «Циклоферон» и «Ингавирин» // Цитокины и воспаление.– 2015.– Т.14.– №2.– С.26-34.

228. Сорокина Е.В., Ахматова Н.К., Сходова С.А. Влияние протейлазида на экспрессию TLRs–моноплекарными лейкоцитами периферической крови, клетками слизистых и кожи у больных герпес–ассоциированной многоформной экссудативной эритемой и кольцевидной центробежной эритемой Дарье // Экспериментальная и клиническая фармакология.– 2014.– №3.– С.28-31.

229. Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? // Острые и неотложные состояния в практике врача.– 2009.– №6 (19) – С.22-30.

230. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: «Современные методы в биохимии».– М.: Медицина, 1977.– С.66-68.

231. Ткаченко Е.И. Питание, микробиоценоз и интеллект человека / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 590 с.

232. Ткачук Н.И. Биохимические изменения в тканях полости рта крыс при воспроизведении стоматита с помощью пчелиного яда / Н.И. Ткачук, В.Я. Скиба, А.П. Левицкий // Вісник стоматології.– 2007.– №6.– С.16–20.

233. Ткачук Н.И. Экспериментальные исследования лечебно-профилактического действия зубного эликсира, содержащего хлорогеновую кислоту (Эликсир «Татьяна») / Н.И. Ткачук, С.В. Гончарук, В.Н. Почтарь, Н.В. Мозговая // Вісник стоматології. Матеріали III симпозиуму "Рослинні поліфеноли та неспецифічна резистентність організму". – 1-2 жовтня. 2010. – спецвипуск. – С.50-53.

234. Третьякова Е.В. Исследование эндотелиальной системы при развитии иммунологического воспаления / Е.В. Третьякова, В.Н. Почтарь, Л.М. Шафран, Е.А. Потапов // Pathophysiology and Pharmacy: ways of integration Харьков, 5-7 октября 2016г. С. 233.

235. Тутельян В.А. Флавоноиды: содержание в пищевых продуктах, уровень потребления, биодоступность / В.А. Тутельян, А.К. Батурин, З.А. Мартинчик // Вопросы питания. – 2004. – т. 73, № 6. – С. 43-48.

236. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Робертус А.И. развитие эндотелиальной дисфункции при недостаточности половых гормонов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.– 2009.– №4.– С. 33-36.

237. Усенко Д.В . Пробиотики и пробиотические продукты / Д.В. Усенко // Вопросы детской диетологии. – 2006. – Т. 4, № 6. – С. 36-43.

238. Ушаков Р.В. Микрофлора полости рта и ее значение в развитии стоматологических заболеваний / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев // Стоматология для всех. – 1998. – № 3. – С. 22-24.

239. Фильченков А.А. Участие системы Fas/Fas–лиганд в регуляции гомеостаза и функционировании клеток иммунной системы / А.А. Фильченков, Ю.М. Степанов, В.М. Липкин, Н.Е. Кушлинский Н.Е. // Аллергология и иммунология. – 2002. – т. 3. – № 1. – С. 24-35

240. Фуштей И.М., Подсевахина С.Л., Ткаченко О.В., Паламарчук А.И. Иммунологические аспекты развития эндотелиальной дисфункции у больных с ишемической болезнью сердца и определение роли факторов риска в их формировании // Внутренняя медицина.– 2007.– №4(4). –С 44-50.

241. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология: Учебник. 3–е изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. -748с.

242. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология: национальное руководство.– М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009.– 656с.

243. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш., Урманова Ю.М., Алиева Д.А., Алимухамедова Г.А. Дисфункция эндотелия как возможный промоутер развития неактивной аденомы гипофиза // Міжнародний ендокринологічний журнал.– 2015.– №6.– С.81-85.

244. Хелминская Н.М. Проявления полиморфной экссудативной эритемы в полости рта / Н.М. Хелминская, В.И. Кравец, А.В. Гончарова // Российский медицинский журнал.– 2014.– № 5.– С. 29-31.

245. Хецуриани Г.С. Перспективы использования виноградных выжимков / Г.С. Хецуриани, З.Г. Пруидзе // Хлебопекарное и кондитерское дело. –2009.– № 6. – С. 24-25.

246. Циммерман Я.С. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и/или «синдром избыточного бактериального роста» / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2005. – № 4 – С. 14-22.

247. Черный В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики // *Medicine Internal*. Внутренняя медицина.– 2007.– №2.– С.12-20.

248. Шафран Л.М. Клеточные элементы дисфункции эндотелия сосудов при гестозах / Л.М., Шафран, Е.Н. Салех, Е.А. Потапов, Е.В. Третьякова// *Бюллетень XIII чтений им. В.В. Подвысоцкого*. 19–20 июня 2014 года. – Одесса, 2014. – С. 272–276.

249. Шахбазов В.Г. Новый метод определения биологического возраста человека / В.Г. Шахбазов, Т.В. Колупаева, А.Л. Набоков // *Лабораторное дело*. – 1986. – № 7. – С. 404-406.

250. Шахбазов В.Г. Метаболизм клеточного ядра и ядерно–цитоплазматические отношения. – К.: Наука, 1970. – С. 40-43.

251. Шевелева С.А. Пробиотики, пребиотики и пробиотические продукты. Современное состояние вопроса / С. А. Шевелева // *Вопросы питания*. – 1999. – № 2. – С. 32-40.

252. Шепелев А.П., Корниенко И.В., Шестопалов А.В., Антипов А.Ю. Роль процессов свободно–радикального окисления в патогенезе инфекционных болезней // *Вопросы мед. химии*.– 2000.– Т.46.– № 2.– С.110-116.

253. Шмагель К.В. Молекулярные основы иммунокомпетентной патологии / К.В. Шмагель, В.А. Черешнев // *Биохимия*. – 2009. – Т.74, № 5-6. – С.581-592.

254. Шнайдер С.А. Опыт комплексного лечения хронической гиперплазии нитевидных сосочков языка / С.А. Шнайдер, В.Н. Почтарь, Д.Д. Жук, А.Б. Македон // *Клиническая стоматология*.– Москва.– 2014.– №2 (70).– апрель–июнь.– С.20-24.

255. Шнайдер С.А. Применение физиотерапевтических методов лечения при десквамативном глоссите / С.А. Шнайдер, В.Н. Почтарь, Д.Д. Жук

// Journal of Health Sciences of Radom University in Radom, Poland.– 2014.– Vol.4.– No.09.– P.123-134.

256. Щегловитова О.Н., Склянкина Н.Н., Болдырева Н.В., Бабаянц А.А., Фролова И.С., Капкаева М.Р. Интерферон человека модулирует функцию инфицированного эндотелия сосудов // Вестник РАМН.– 2014.– №3–4.– Том 69.– С.31-35.

257. Эрстер Ф., Рёнц Б. Методы корреляционного и регрессионного анализа. – Финансы и статистика, 1983. – 304 с.

258. Яковлев М.Ю. "Эндотоксиновая агрессия" как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М.Ю. Яковлев // Успехи современной биологии. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 31-40.

259. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека / М.Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2003. – т. 29, № 4. – С. 98-109.

260. Янковский Д.С. Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека / Д.С. Янковский, В.П. Широбоков, Т.С. Дымент. – Киев: ТОВ «Червона Рута Турс», 2011. – 169 с.

261. Ясиновский М. А. К физиологии, патологии и клинике слизистых оболочек / М. А. Ясиновский. – Х. ; К. : Укрмедгиз, 1931. – 170 с.

262. Abracham C. IL–23 and autoimmunity: new insights into pathogenesis of inflammatory bowel disease / C. Abracham, J. Cho // Annu. Rev. Med.– 2009.– № 60.– P. 97-110.

263. Abraham D. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis / D. Abraham, O. Distler // Arthritis Research & Therapy –2007. –Vol.9(2) – PP.126-131.

264. Akria S. Innate immunity and adjuvants // Phil.Trans.Roy.Soc. London B.Biol.Sci. – 2011. – 366, №1579. – P. 2748-2755.



265. Al-Johani K.A. Erythema multiforme and related disorders / K.A. Al-Johani, S.Fedele,S.R. Porter // Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol.Endod. – 2007. – Vol. 103. – No. 5. – P. 642-654.

266. Andersen O. M. Flavonoids: chemistry, biochemistry and application / O. M. Andersen, K. R. Markham. – New York: CRC Press, 2005. – 1256 p.

267. Andreoletti L., Leveque N., Boulagnon C., Brasselet C. Viral causes of human myocarditis // Arch. Cardiovasc. Dis.– 2009.– Vol.102.– PP.6-7.

268. Aurelian L., Ono F., Burnett J. Herpes simplex virus (HSV) – associated erythema multiforme (HAEM): A viral disease with an autoimmune component // Dental Online J.– 2003.– Vol.9(1) – PP. 77-86.

269. Ayangco L. Oral manifestations of erythema multiforme / L. Ayangco, R.S. Rogers // Dermatol. Clin., 2003. – Vol. 21. – No. 1. – P. 195–205.

270. Azam VV. Treatment of patients with exudative erythema multiforme associated with herpesvirus infection // Vestnik dermatologii i venerologii. - 2005 - Vol.3 - PP.61-63.

271. Bettelli E., Carrier Y., Gao W., Korn T., Strom T.B., Oukka M., Weiner H.L., Kuchroo V.K. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells // Nature.– 2006.– Vol.441.– PP.235-238.

272. Bogas M., Afonso Mdo C., Aranjó D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and lower intestinal tract toxicity // Acta Reumatol Port.– 2006.– Vol.31.– №3.– PP.227-235.

273. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J. Clin. Pathol.– 2002.– Vol.55.– PP.244-265.

274. Brandi D. Endothelin-1 and its role in the pathogenesis of infectious diseases / D. Brandi, L. Freeman, S. Fabiana [et al. ]// *Life Sci.* – 2014. – Vol. 118(2). – P. 110
275. Canavan T.N. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens–Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review / T. Canavan, E. Mathes, I. Frieden, K. Shinkai // *J. Am. Acad.Dermatol.* – 2015. – Vol. 72. – Iss. 2. – P. 239-245.
276. Cengic M., Rasic S. Importance of determination of circulating immune complexes in systemic lupus erythematosus // *Med. Arch.*– 2002.– Vol.56.– PP.267-270.
277. Cha I.H., Park J.Y., Chang M.A.et al. Polymorphisms of genes and susceptibility to oral cancer // *Yonsei Med. J.* - 2007 – Vol.78 – PP. 233-239.
278. Chan M., Goldman R.D. Erythema multiforme in children: the steroid debate // *Can. Fam. Physician.*– 2013.– №59(6).– PP.635-636.
279. Chentoufi A.A., Benmohamed L. Mucosal herpes immunity and immunopathology to ocular and genital herpes simplex virus infections // *Clin. Dev. Immunol.*– 2012.– Vol.12.– Article 1.– PP.135-149.
280. Chiricozzi A., Krueger J.G. IL-17 targeted therapies for psoriasis // *Expert Opin. Investig. Drugs.*– 2013.– Vol.22.– PP.993-1005.
281. Cohavy O.Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope / O.Cohavy, D.Bruckner, L.Yordon// *Infect. Immun.*– 2000.– № 68.– P.1542-1548.
282. Costalonga M. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries / M. Costalonga, M.C. Herzberg // *Immunol. Lett.*, 2014. – Vol.162. – No. 2. – Pt. A. – P. 22-38.
283. Cretu A., Dimitriu A., Branisteanu D.E. Erythema multiforme–etiopathogenic, clinical and therapeutic aspects // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Lasi.*– 2015.– №119(1).– PP.55-61.

284. Crofts F., Taioli E., Trachman J. et al., 1994. Functional significance of different human CYP1A1 genotypes // *Carcinogenesis*. V. 15 (12). P. 2961-2963.
285. Danese S., De la Motte C., Reyes B.M. et al. // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 172. – P. 2011-2015.
286. Danilevskij NF, Den'ga EM. Effect of chewing load carried by chewing gum "Orbit" sugar-free to blood supply of the periodontal tissues of children. *Visny`k stomatologiyi*. 1997;1:91-98.
287. Dellaporta S.L., Wood J., Hicks J.B. A Plant DNA Mini Preparation: Version II // *Plant Mol. Biol. Rep.* 1983. V. 1. P. 19-21.
288. Den'gaOV, Den'gaEM, Den'gaAE. Patent №47096, Ukraine, MPK A61N 5/00, A61K 8/00, u2009 09529. Method of assessment of functional status of micro capillary bed mucous gums; publ. 11.01.10. Bul. № 1.
289. Den'ga OV, Den'ga EM, Levitskiy AP. Optical and lighting parameters of the oral mucosa in health and disease. // *J. Visnik stomatologii*. - 1995 - Vol.5–6 - PP.324-328.
290. Engeser P., Klimm H.D. Therapy of recurrent exudative erythema multiforme. Effectiveness of thalidomide – report of a case // *Fortschr. Med.* – 1999. – 10. – 117(13). – PP.39-40.
291. Fairweather D. From infection to autoimmunity / D. Fairweather, Z. Kaya, Y. Shellam // *J. autoimmun.* – 2001. – № 16. – P. 175-186.
292. Farquharson AA. Erythema multiforme major secondary to a cosmetic facial cream: first case report / AA Farquharson, ET Stoopler, AM Houston, RS Brown // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol.*, 2016. – Vol. 121. – No. 1. – P. 10-15.
293. Frigues A.G., Arpini C.M., Kalil I.C., Gava A.L., et al. Chronic administration of the probiotic kefir improves the endothelial function in spontaneously hypertensive // *J. Transl. Med.* 2015 - Vol.13 - PP.390.

294. Gilliland, F. D.; Li, Y.-F.; Saxon, A.; Diaz-Sanchez, D. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study. // *Lancet* -2004 - Vol.363 - PP.119–125.
295. Gonzalez-Gay M.A., Blanco R. Danazol Therapy // *Endocrine Manifestations of Systemic Autoimmune Diseases.*– 2008.– Vol.9.– PP.265-271.
296. Hamada K., Sawada Y., Yamaguchi T., et al. Photosensitivity due to tocilizumab presenting with erythema multiforme-like lesions // *European Journal of Dermatology.*– 2016.– Vol.25(3) – PP. 138-143.
297. Hung RJ, Boffetta P, Brockmøller J, et al. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis // *Carcinogenesis.* - 2003 – Vol.24(5) – PP.875-882.
298. Ivaschenko T.E., Sideleva O.G., Baranov V.S. Glutathione S-transferase micro and theta gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma. // *J. Mol. Med.*– 2002.– Vol.80(1).– P.39-43.
299. James L., Shetty A., Rishi D., Abraham M. Management of Oral Submucous Fibrosis with Injection of Hyaluronidase and Dexamethasone in Grade III Oral Submucous Fibrosis: A Retrospective Study // *J. Int. Oral Health.*– 2015.– Vol.7(8).– PP.82-85.
300. Jared B., Chisholm D., Lebet L. et al. House dust extracts elicit Toll-like receptor-dependent dendritic cell responses / *J Allergy // Clin Immunol* - 2005 - Vol.116(1) - PP.185-191.
301. Kamala K.A., Ashok L., Annigeri R.G. Herpers associated erythema multiforme // *Contemp. Clin. Dent.*– 2011.– Vol.2(4) – PP.372-375.
302. Kawasaki K., Akashi S., Shimazu R. et al. Mouse Toll-like receptor 4-MD-2 complex mediates lipopolysaccharide-mimetic signal transduction by Taxol. *J // Biol Chem* - 2000 - Vol.275 - PP.2251-2260.

303. Kokuba H, Aurelian L, Burnett J. Herpes simplex virus associated erythema multiforme (HAEM) is mechanistically distinct from drug-induced erythema multiforme: interferon-gamma is expressed in HAEM lesions and tumor necrosis factor-alpha in drug-induced erythema multiforme lesions / H. Kokuba, L. Aurelian, J. Burnett // *J. Invest. Dermatol.*, 1999. – Vol.113. – Iss. 9. – P. 808-815.

304. Kokuba H. Erythema multiforme lesions are associated with expression of a herpes simplex virus (HSV) gene and qualitative alterations in the HSV-specific T-cell response / H. Kokuba, S. Imafuku, S. Huang, L. Aurelian, J.W. Burnett // *Br. J. Dermatol.*, 1998. – Vol. 138. – No. 6. – P. 952-964.

305. Konturek S.J. Solcoseryl in prevention of stress-induced gastric lesions and healing of chronic ulcers / S.J. Konturek, D. Drozdowicz, J. Pytko-Polonczyk, T. Brzozowski, W. Bielanski // *J. Physiol. Pharmacol.*, 1991. – Vol. 42. – No. 1. – P. 73-84.

306. Krüger T. Effects of phthalates on the human corneal endothelial cell line B4G12 / T. Krüger, Y. Cao, S. Kjærgaard [et al.] // *Int. J. Toxicol.* – 2012. – Vol. 31.– P. 364-371.

307. Kryczek I., Wei S., Szeliga W., Vatan L., Zou W. Endogenous IL-17 contributes to reduced tumor growth and metastasis // *Blood.*– 2009 - Vol.114(2) - PP.357-359.

308. Lamoreux M.R. Erythema Multiforme / M.R. Lamoreux, M.R. Sternbach, W. T. Hsu, // *Am. Fam. Physician.*, 2006. – Vol. 74. – Iss. 11. – P. 1883–1888.

309. Lapach S. N. Statistical methods in biomedical research using Excel / S.N. Lapach, A.V. Hubenko, P.N. Babich. – K. : MARION. 2000. – 320 p.

310. Lee D.M., Friend D.S., Gurish M.F., Benoist C., Mathis D., Brenner M.B. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis // *Science* – 2002 - Vol.297 - PP.1689–1692.

311. Lee K.A., Kim, S.H., Woo H.Y., Hong Y.J., Cho H.C. Increased frequencies of glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) gene deletions in Korean patients with acquired aplastic anemia. *Blood* – 2001 – Vol.98- PP.3483–3485.

312. Lin A. Management of ocular conditions in the burn unit: thermal and chemical burns and Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis / A. Lin, N. Patel, D. Yoo, S. DeMartelaere, C. Bouchard // *J. Burn Care Res.*, 2011. – Vol. 32. – No. 5. – P. 547-560.

313. LiuZ.J. Potential role of Th17 cells in pathogenesis of inflammatory bowel disease / Z.J. Liu, P.K. Yadav, J.L. Su // *World J. Gastroenterol.*– 2009.– № 15.– P. 5784–5788.

314. Mackay I.R., Water J.V., Gershwin M.E. Autoimmunity: thoughts for the millennium // *Clin. Rev. Allergy Immunol.*– 2000.– Vol.18.– No.1.– PP. 87-117.

315. Martinez-Perez M., Imbernon-Moya A., Lobato-Berezo A., Churrucá-Grijelmo M. *Mycoplasma pneumoniae*-Induced Mucocutaneous Rash: A New Syndrome Distinct from Erythema Multiforme? Report of a New Case and Review of the Literature // *Actas Dermosifiliogr.* 2016.– No.107(7).– PP.47-51.

316. Moretta A.NK cells at the interface between innate and adaptive immunity / A.Moretta, E.Marcenaro, S.Parolini // *Cell Death Differ.*– 2008.– № 15.– P. 226-233.

317. Nezlin R.A. Quantitative approach to the determination of antigen in immune complexes // *J. Immunol. Methods.*– 2000.– Vol.237.– PP.1-16.

318. Nishiya T. & DeFranco AL., 2004. Ligand-regulated chimeric receptor approach reveals distinctive subcellular localization and signaling properties of the Toll-like receptors. *J Biol Chem* - 2008 - Vol. 279(18) - PP.19008-19017.

319. Nu Z.N. CD8 T cells: foot soldiers of the immune system / Z.N. Nu, M.J. Bevan // *Immunity* – 2011. – V. 35, № 2. – P. 161-168

320. Ochi M. Solcoseryl, a tissue respiration stimulating agent, significantly enhances the effect of capacitively coupled electric field on the promotion of bone formation around dental implants / Ochi M., Wang P.L., Ohura K. [et al.] // Clin. Oral Implants Res. – 2003. – Vol. 14. – No. 3. – PP. 294-302.

321. Opstrup M.S., Johansen J.D., Zhachariae C., Garvey L.H. Contact allergy to chlorhexidine in a tertiary dermatology clinic in Denmark // Contact dermatitis.– 2016.– Vol.74.– PP.29-36.

322. Patil B., Hegde S., Naik S., Sharma R. Oral blistering – report of two cases of erythema multiforme & literature review // Journal of Clinical & Diagnostic Research.– 2013.– No.7(9).– PP.2080-2083.

323. Paul W.E. Fundamental immunology / W.E. Paul // New York, 2000. – 476 p

324. Rebbeck T.R. Molecular epidemiology of the human glutathione S–transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.–1997.–Vol. 6.–P. 733-743.

325. Rive C.M. Testing for Drug Hypersensitivity Syndromes / C.M. Rive, J. Bourke, E.J. Phillips // Clin. Biochem. Rev., 2013. – Vol. 34. – No. 1. – P. 15-38.

326. Robert M.F., Rabelink T.J. Atherosclerosis and two faces of endothelial nitric oxide synthase // Circulation.– 1998.– No.97.– PP.108-122.

327. Routt E., Levitt J. Famciclovir for recurrent herpes–associated erythema multiforme: A series of three cases // Journal of the American Academy of Dermatology.– 2014.– Vol.71(4).– PP.146-147.

328. Saadat M, Dadbine–Pour A. Influence of polymorphism of glutathione S–transferase M1 on systolic blood pressure of normotensive individuals.// Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2005 - Vol. 326(2) - PP.449-454.

329. Sabri M.R., Tavana E.N., Ahmadi A., Ghessari A. Effect of vitamin C endothelial function of children with chronic renal failure: An experimental study // Adv. Biomed. Res.– 2015, Vol.31(4), P.260.

330. Sabroe R.F., Read R.C., Whyte M.K.B. et al. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain. *Immunol* - 2003 - Vol. 171 - PP.1630-1638.

331. Samim F., Auluck A., Zed C., Williams PM. Erythema Multiforme: A Review of Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment // *Dental Clinics of North America*.- 2013.- No.57(4).- PP.583-596.

332. Samum F. Erythema multiforme: A Review of Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment / F. Samum, A. Auluck, C Zed, P.M. Williams // *Dent. Clin. North. Am.*, 2013. – Vol. 57. – Iss. 4. – P. 583-596

333. Sawamura S., Kajihara I., Ichihara A et. all Crizotinib-associated erythema multiforme in lung cancer patient // *Drug Discov. Ther.*- 2015.- Apr.9(2).- PP.142-143.

334. Schmidt M., Raghavan B., Müller V. et al. Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel. *Nature Immunol* 2010; 11: 814-819.

335. Schofield J.K. Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients / J.K. Schofield, F.M. Tatnall, I.M. Leigh // *Br. J. Dermatol.*, 1993. – Vol. 128. – No. 6. – P. 542–545.

336. Shah S.N. Drug induced erythema multiforme: two case series with review of literature / S.N. Shah, G.R. Chauhan, B.S. Manjunatha, K. Dagrus // *J. Clin. Diagn. Res.*, 2014. – Vol. 8. – No. 9. – PP/ 1–4.

337. Smeeth L., Thomas S.L., Hall A. et al. Risk myocardial dial infraction and stroke after acute infection or vaccination // *The New England Journal of Medicine*. 2004.- Vol.351.- PP.2611-2618.

338. Sokolova TM, Shuvalov AN, Poloskov VV, Ershov FI. Stimulation of signal transduction genes by drugs "Radostin" "Tsikloferon" and "Ingavirin" // *Citokiny i vospalenie*.- 2015-V.14 (2) - PP.26-34.



339. Sorokina E.V., Akhmatova N.K., Khomenkov V.G. Features of dynamics of sera cytokines in patients with erythema multiforme during immunotherapy // *Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.*– 2014.– Jan–Feb(1).– PP. 36-41.

340. Sorokina EV, Ahmatova NK, Shodova SA. The impact of proteflazid on the expression of TLRs by mononuclear leukocytes of peripheral blood cells, mucous membranes and skin of patients with herpes-associated exudative erythema multiforme and by centrifugal annulare Dar'e erythema // *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija.* -2014- №3:- PP. 28-31.

341. Spivak S. D, Hurteau G. J., Fasco M. J., Kaminsky L. S., 2003. Phase I and II carcinogen metabolism gene expression in human lung tissue and tumors // *Clinical Cancer Research.* Vol. 9.P. 6002-6011.

342. Staikuniene J. Long-term valacyclovir treatment and immune modulation for Herpes-associated erythema multiforme / J. Staikuniene<sup>1</sup>, J. Staneviciute // *Central European Journal of Immunology.* – 2015. – № 40. – P.387-390.

343. Staikuniene J. Long-term valacyclovir treatment and immune modulation for Herpes-associated erythema multiforme / J. Staikuniene, J. Staneviciute // *Cent. Eur. J. Immunol.*, 2015. – Vol. 40. – No. 3. – P. 387-390.

344. Stolar Y. G. The effect of polyvalent oral gel on biochemical parameters of dysbiosis and gum inflammation in the rats with prednisolone-induced periodontitis V. G. Stolar, A. V. Borisenko, A. P. Levitsky // *Journal of Health Sciences* – 2014; 04(02): 257-268.

345. Tomilina T. Development of dysbiosis in periodontal tissues in rats after splenectomy / T. Tomilina // *Journal of Health Sciences.* – 2014. – V. 4, N 1. P. 125-134.

346. Upton J.W. Staying alive: Cell death in antiviral immunity / J.W. Upton, F.K. // *Chan. Mol. Cell.*, 2014. – Vol. 54. – No. 2. – P. 273-280.

347. Uzzaman A. Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions / A. Uzzaman, S.H. Cho // *Allergy, Asthma Proc.*, 2012. – Vol. 33. – Suppl. 1. – P. 96-99.
348. Vanfleteren I. Stevens–Johnson syndrome: a diagnostic challenge in the absence of skin lesions // I. Vanfleteren, D. Van Gysel, C. De Brandt // *Pediatr. Dermatol.*– 2003.– V.20.– №1.– pp.52-56.
349. Voskuy A.E., Hazes J.M., Zwinderman A.H. et al. Diagnostic, strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.*– 2003.– Vol.62.– No.5.– PP.407-413.
350. Wang X. Endotoxins: Structure, Function and Recognition / X. Wang, P. Quinn // *Seria: Subcellular Biochemistry*. Vol. 53, Springer. – 2010. – 415 p.
351. Welch E.Z., Anderson K.L., Feldman S.R. Interleukin 17 deficiency and implications in cutaneous and systemic diseases // *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*.– 2015.– Vol.19(2).– PP.73-79.
352. White M. L. Incidence of Stevens–Johnson Syndrome and Chemical Burns to the Eye / M.L. White, J. Chodosh, J. Jang, C. Dohlman // *Cornea*, 2015. – Vol. 34. – No. 12. – P. 1527-1533.
353. Yakovleva VI, Trofimova EK, Davidovich TP. Diagnostika, lechenie i profilaktika stomatologicheskikh zabojevanij [Diagnosis, treatment and prevention of dental diseases]. Minsk: Vysshaya shkola Publ., 1994. pp. 14-21.
354. Zabyshnyj AA. Lechenie mnogofornnoy jekssudativnoj jeritemy s razlichnymi klinicheskimi projavlenijami na slizistoj obolochke polosti rta v detskom vozraste [Treatment of exudative erythema multiforme with different clinical manifestations in the oral mucosa during childhood]. Dissertation for candidate of medical sciences. Donetsk, 2007:140.
355. Zuo H. Di-(n-butyl)-phthalate-induced oxidative stress and depression-like behavior in mice with or without ovalbumin immunization / H. Zuo ,J. Li ,B. Han [et al.]// *Biomed Environ Sci.*– 2014. – Vol. 27. – P. 268-280.



**ДОДАТОК А**  
**ЛІНІЙНІ РЕГРЕСІЙНІ МОДЕЛІ ТА АНАЛІЗ ДАНИХ З**  
**ВИКОРИСТАННЯМ АЛГОРИТМУ МАШИННОГО НАВЧАННЯ НА**  
**БАЗІ РЕГРЕСІЙНИХ ДЕРЕВ (CART)**

У таблицях А.1-А.4 представлені лінійні регресійні моделі, які включають в себе тільки один провісник. У таблиці А.1 наведена залежність співвідношення CD3+CD4+/CD3+CD8+ (далі iSootn\_CD) від лімфоцитів (далі kLimfoz). Як видно з таблиці, коефіцієнт a1, який відповідає цьому показнику, є достовірним (p < 0,05), сама модель описує 50,5% варіації iSootn\_CD і є також достовірною. Отже, лінійна залежність iSootn\_CD від kLimfoz позитивна і достовірна зі значенням коефіцієнта 1,2751. Це означає, що відхилення kLimfoz від норми на 1% призводить до відхилення iSootn\_CD від норми на 1,2751%.

Таблиця А.1

**Лінійна модель iSootn\_CD ~ kLimfoz**

	<b>Значення коефіцієнта</b>	<b>Середньоквадратичне відхилення</b>	<b>Ймовірність p</b>
<i>a0</i>	7,6944	14,748	0,62055
<i>a1 (kLimfoz)</i>	1,2751	0,51529	0,048168
R <sup>2</sup> : 0,505			
Скоригований R <sup>2</sup> : 0,423			
Ймовірність p моделі: 0,0482			

У таблиці А.2 наведена залежність співвідношення iSootn\_CD від тромбоцитів (далі kTromboz). Як видно з таблиці, коефіцієнт a1, який відповідає цьому показнику, є недостовірним (p > 0,05), сама модель описує 25% варіації iSootn\_CD і є недостовірною. Отже, лінійна залежність iSootn\_CD

від  $kTromboz$  є також недостовірною, і говорити про найпростіший їх лінійний зв'язок не можна.

Таблиця А.2

### Лінійна модель $iSootn\_CD \sim kTromboz$

	Значення коефіцієнта	Середньоквадратичне відхилення	Ймовірність $p$
$a_0$	20,024	17,689	0,30085
$a_1 (kTromboz)$	1,2465	0,88243	0,20749
$R^2$ : 0,25 Скоригований $R^2$ : 0,124 Ймовірність $p$ моделі: 0,207			

У таблиці А.3 наведена залежність співвідношення  $iSootn\_CD$  від НК-клітин (далі  $iNK\_kletki$ ). Як видно з таблиці, коефіцієнт  $a_1$ , який відповідає цьому показнику, є недостовірним ( $p > 0,05$ ), сама модель описує 17,5% варіації  $iSootn\_CD$  і є недостовірною. Отже, лінійна залежність  $iSootn\_CD$  від  $iNK\_kletki$  є недостовірною, і говорити про найпростіший їх лінійний зв'язок не можна.

Таблиця А.3

### Лінійна модель $iSootn\_CD \sim iNK\_kletki$

	Значення коефіцієнта	Середньоквадратичне відхилення	Ймовірність $p$
$a_0$	13,418	18,677	0,49949
$a_1 (iNK\_kletki)$	0,36517	0,32319	0,30165
$R^2$ : 0,175 Скоригований $R^2$ : 0,038 Ймовірність $p$ моделі: 0,302			

У таблиці А.4 наведена залежність співвідношення  $iSootn\_CD$  від окисної інтенсивності моноцитів (далі  $iOkisl\_intens\_monoz$ ). Як видно з таблиці, коефіцієнт  $a_1$ , який відповідає цьому показнику, є недостовірним ( $p > 0,05$ ), сама модель описує 2,25% варіації  $iSootn\_CD$  і є недостовірною. Отже, лінійна залежність  $iSootn\_CD$  від  $iOkisl\_intens\_monoz$  є недостовірною, і говорити про найпростіший їх лінійний зв'язок не можна.

Таблиця А.4

**Лінійна модель  $iSootn\_CD \sim iOkisl\_intens\_monoz$**

	Значення коефіцієнта	Середньоквадратичне відхилення	Ймовірність p
$a_0$	36,426	55,963	0,53923
$a_1 (iOkisl\_intens\_monoz)$	0,61698	1,6596	0,72284
$R^2$ : 0,0225 Скоригований $R^2$ : -0,14 Ймовірність p моделі: 0,723			

Оскільки найпростіша лінійна залежність має місце тільки для одного з чотирьох розглянутих провісників ( $kLimfoz$ ), то були досліджені також моделі другого роду, тобто квадратичні залежності одного показника, а також й всі можливі комбінації двох показників. В результаті аналізу комбінацій з використанням алгоритму RETINA, виявилось, що достовірними моделями є моделі, які містять в собі  $kLimfoz$ .

У таблицях А.5-А.7 показані три достовірні моделі, обрані RETINA за критерієм Акаїке. У таблиці А.5 наведена залежність  $iSootn\_CD$  від  $kLimfoz$  і  $kTromboz$  в комплексі. Як видно з таблиці, коефіцієнт  $a_1$ , який відповідає цьому показнику, є достовірним ( $p < 0,05$ ), сама модель описує 87,4% варіації  $iSootn\_CD$  і є достовірною. Отже, лінійна залежність  $iSootn\_CD$  від комбінації  $kLimfoz$  і  $kTromboz$  є позитивною і достовірною зі значенням коефіцієнта 0,3459. Модель показує, що показник  $kTromboz$  має сенс тільки в тому

випадку, якщо  $kLimfoz$  не дорівнює нулю. Тобто, якщо спостерігається відхилення  $kLimfoz$  від норми, а також відхилення  $kTromboz$  від норми, то така зв'язка з ймовірністю 87% говорить про те, що  $iSootn\_CD$  також знаходиться не в нормі.

Таблиця А.5

**Лінійна модель  $iSootn\_CD \sim kLimfoz * kTromboz$**

	<b>Значення коефіцієнта</b>	<b>Середньоквадратичне відхилення</b>	<b>Ймовірність p</b>
$a_0$	-61,224	25,807	0,076621
$a_1 (kLimfoz: kTromboz)$	0,3459	0,11555	0,040201
$R^2: 0,874$ Скоригований $R^2: 0,779$ Ймовірність p моделі: 0,0286			

У таблиці А.6 наведена залежність  $iSootn\_CD$  від  $kLimfoz$  та  $iNK\_kletki$  в комплексі. Як видно з таблиці, коефіцієнт  $a_1$ , який відповідає цьому показнику, є достовірним ( $p < 0,05$ ), сама модель описує 69,3% варіації  $iSootn\_CD$  і є достовірною.

Таблиця А.6

**Лінійна модель  $iSootn\_CD \sim kLimfoz * iNK\_kletki$**

	<b>Значення коефіцієнта</b>	<b>Середньоквадратичне відхилення</b>	<b>Ймовірність p</b>
$a_0$	0,097103	15,116	0,99518
$a_1 (kLimfoz: iNK\_kletki)$	0,018707	0,014619	0,0381
$R^2: 0,693$ Скоригований $R^2: 0,463$ Ймовірність p моделі: 0,0431			

Отже, лінійна залежність  $iSootn\_CD$  від комбінації  $kLimfoz$  та  $iNK\_kletki$  є позитивною і достовірною зі значенням коефіцієнта 0,018707. Модель показує, що показник  $iNK\_kletki$  має сенс тільки в тому випадку, якщо  $kLimfoz$  не дорівнює нулю. Тобто, якщо спостерігається відхилення  $kLimfoz$  від норми, а також відхилення  $iNK\_kletki$  від норми, то така зв'язка з імовірністю 69% говорить про те, що  $iSootn\_CD$  також знаходиться не в нормі.

У таблиці А.7 наведена залежність  $iSootn\_CD$  від  $kLimfoz$  та  $iOkisl\_intens\_monoz$  в комплексі. Як видно з таблиці, коефіцієнт  $a_1$ , який відповідає цьому показнику, є достовірним ( $p < 0,05$ ), сама модель описує 70,3% варіації  $iSootn\_CD$  і є достовірною. Отже, лінійна залежність  $iSootn\_CD$  від комбінації  $kLimfoz$  і  $iOkisl\_intens\_monoz$  є позитивною і достовірною зі значенням коефіцієнта 0,072295. Модель показує, що показник  $iNK\_kletki$  має сенс тільки в тому випадку, якщо  $kLimfoz$  не дорівнює нулю. Тобто, якщо спостерігається відхилення  $kLimfoz$  від норми, а також відхилення  $iOkisl\_intens\_monoz$  від норми, то така зв'язка з імовірністю 70% говорить про те, що  $iSootn\_CD$  також знаходиться не в нормі.

Таблиця А.7

### Лінійна модель $iSootn\_CD \sim kLimfoz * iOkisl\_intens\_monoz$

	Значення коефіцієнта	Середньоквадратичне відхилення	Ймовірність p
$a_0$	-25,028	43,37	0,59481
$a_1$ ( $kLimfoz$ : $iOkisl\_intens\_monoz$ )	0,072295	0,044384	0,0269
$R^2$ : 0,703 Скоригований $R^2$ : 0,481 Ймовірність p моделі: 0,0493			

Також був проведений аналіз даних з використанням алгоритму машинного навчання на базі регресійних дерев (CART). Недолік методу на



основі дерева рішень є те, що він не містить в собі будь-яких імовірнісних складових, тому неможливо говорити про достовірність поділів на гілки. Однак, раніше був проведений класичний регресійний аналіз і були приведені дані по достовірності. Тому розглянемо тільки ті дерева рішень, які містять вже розглянуті зв'язки, а саме: дерево рішень на основі kLimfoz і дерево рішень на основі kLimfoz і kTromboz.

На рисунку А.1 показано дерево рішень на основі kLimfoz.

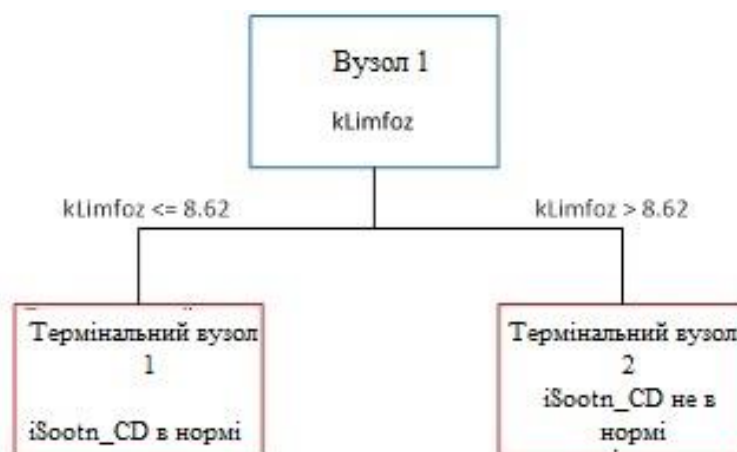


Рис. А.1 – Дерево рішень на основі kLimfoz

Дане дерево показує, що, якщо kLimfoz відхиляється від норми більш ніж на 8,62%, то iSootn\_CD знаходиться також не в нормі, в іншому випадку iSootn\_CD в нормі.

На рисунку А.2 показано дерево рішень на основі kLimfoz і kTromboz. Воно показує, що, якщо kLimfoz більш ніж на 15,93% відрізняється від норми, то iSootn\_CD також не в нормі, незалежно від kTromboz. В іншому випадку, якщо kTromboz менш ніж на 15,27% відрізняється від норми, то iSootn\_CD в нормі. І нарешті, знову необхідно провести порівняння з kLimfoz. Тепер, якщо kLimfoz більш ніж на 3,63% відрізняється від норми, то iSootn\_CD не в нормі, інакше – в нормі.

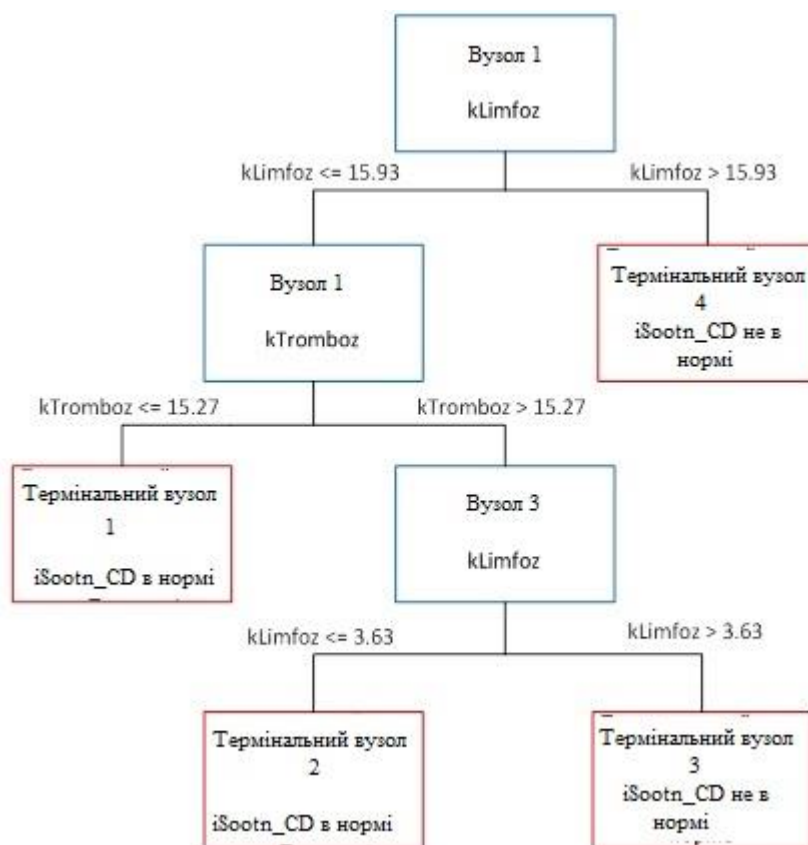


Рис. А.2 – Дерево рішень на основі kLimfoz і kTromboz

## ДОДАТОК Б

## СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Левицкий А.П. Перекисная модель стоматита / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, В.Н. Почтарь // Вісник стоматології. – 2005. – №4. – С. 7-10. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
2. Почтарь В.Н. Лечебное действие про-, пре- и синбиотиков при экспериментальном стоматите / В.Н. Почтарь // Український стоматологічний альманах. – 2012. – №4. – С. 12-14.
3. Почтарь В.Н. Влияние про-, пре- і синбіотиків на стан антиоксидантно-прооксидантної системи слизової оболонки порожнини рота щурів з експериментальним стоматитом / В.Н. Почтарь // Медичний журнал. – 2012. – №2(130). – С. 8-11.
4. Почтарь В.Н. Дисбиотические механизмы патогенеза токсических стоматитов / В.Н. Почтарь // Вісник стоматології. – 2012. – №2(79). – С. 47-49.
5. Почтарь В.Н. Влияние Квертулина на состояние слизистой оболочки полости рта крыс с преднизолоновым иммунодефицитом / В.Н. Почтарь // Journal of Health Sciences of Radom University in Radom (Польша). – 2014. – Vol. 4, №4. – С. 64-70.
6. Левицкий А.П. Влияние биологически активных веществ винограда на воспалительные и дисбиотические процессы в слизистой щеки крыс с преднизолоновым иммунитетом / А.П. Левицкий, В.Н. Почтарь, И.В. Гинжун // Journal of Health Sciences of Radom University in Radom (Польша). – 2014. – Vol. 4, №5. – С. 85-92. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
7. Почтарь В.Н. Взаимосвязь показателей иммунограммы и полиморфизма гена интерлейкина 17A G-197A у больных многоформной экссудативной эритемой слизистой оболочки полости рта / В.Н. Почтарь //

Вісник стоматології. – 2015. – №2(91). – С. 38-42.

8. Почтарь В.Н. Мукозопротекторное действие оральных фитогелей при экспериментальном иммунодефиците / В.Н. Почтарь // Вісник стоматології. – 2015. – №3(92). – С. 9-13.

9. Почтарь В.Н. Диагностическое значение содержания тромбоцитов у больных с многоформной экссудативной эритемой слизистой оболочки полости рта / В.Н. Почтарь // East European Scientific Journal. – 2016. – Vol. 1, №5(9). – С. 93-99.

10. Почтарь В.Н. Биохимические исследования ротовой жидкости пациентов с многоформной экссудативной эритемой / В.Н. Почтарь, А.П. Левицкий, С.А. Шнайдер // Клиническая стоматология (Москва). – 2016. – №2(78). – С. 22-27. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, зборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

11. Почтарь В.Н. Влияние сочетанного применения Солкосерила, Лизомукоида, Квертулина на микробиоценоз ротовой полости у больных с МЭЭ / В.Н. Почтарь, А.П. Левицкий, О.А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2016. – №2. – С. 22-27. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, зборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

12. Почтарь В.Н. Особенности течения процессов регенерации травмы слизистой ротовой полости крыс, развивающейся на фоне гиперчувствительности замедленного типа / В.Н. Почтарь // Journal of Education, Health and Sport (Польша). – 2016. – Vol. 6, №6. – С. 579-586.

13. Почтарь В.Н. Биофизические показатели клеток буккального эпителия при многоформной экссудативной эритеме / В.Н. Почтарь, Э.М. Деньга, С.А. Шнайдер // Australian Journal of Education and Science (Австралия). – 2016. – №1(17). – С. 565-574. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

14. Почтарь В.Н. Структурно-функциональные изменения эндотелия

при экспериментальной гиперчувствительности иммунитета замедленного типа / В.Н. Почтарь, Е.В. Третьякова, Б.А. Нисибуллин, Л.М. Шафран // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2016. – Vol. 27. – С. 34-39. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, зборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

15. Почтарь В.Н. Функциональное состояние микрокапиллярного русла десны в процессе лечения многоформной экссудативной эритемы / В.Н. Почтарь, Э.М. Деньга, С.А. Шнайдер // Modern Science (Чехія). – 2016. – №2. – С. 155-159. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

16. Почтарь В.Н. Структурно-функциональные изменения в организме крыс при развитии экспериментальной гиперчувствительности организма и возможность коррекции их введением Солкосерила / В.Н. Почтарь, Б.А. Нисибуллин // Journal of Education, Health and Sport (Польща). – 2016. – Vol. 6, №9. – С. 276-284. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

17. Почтарь В.Н. Особенности иммунологического статуса пациентов с многоформной экссудативной эритемой и эффективность применения патогенетически ориентированной терапии / В.Н. Почтарь // The Scientific Heritage –Scientific journal of Hungary (Угорщина). – 2017. – №8(8). – С. 58-63.

18. Почтарь В.Н. Структурно-метаболические изменения в стенке тонкой кишки у белых крыс при экспериментальной гиперчувствительности замедленного типа / В.Н. Почтарь, Б.А. Нисибуллин, Л.М. Шафран, Е.В. Третьякова // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. – №1(135). – С. 178-183. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

19. Почтарь В.Н. Проницаемость слизистой полости рта при многоформной экссудативной эритеме / В.Н. Почтарь, Э.М. Деньга, С.А.

Шнайдер // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2017. – №1(47). – С. 137-142. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

20. Почтарь В.Н. Распространенность и особенности протекания многоформной экссудативной эритемы / В.Н. Почтарь // Інновації в стоматології. – 2016. – №4(14). – С. 50-53.

21. Почтарь В.Н. Оценка эпителизации эрозий и язв слизистой оболочки полости рта при использовании патогенетически ориентированного лечения больных с многоформной экссудативной эритемой / В.Н. Почтарь // Journal of Education, Health and Sport (Польша). – 2016. – Vol. 6, №11. – С. 835-849.

22. Почтарь В.Н. Комплексное лечение многоформной экссудативной эритемы слизистой оболочки полости рта / В.Н. Почтарь, А.Б. Македон // Клиническая стоматология (Москва). – 2009. – №4. – С. 48-52. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

23. Почтарь В.Н. Алгоритм местной терапии многоформной экссудативной эритемы слизистой оболочки полости рта / В.Н. Почтарь, А.Б. Македон, В.Я. Скиба // Клиническая стоматология (Москва). – 2010. – №2. – С. 34-36. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

24. Патент на корисну модель № 16048, Україна, МПК (2006) А61В 5/00. Спосіб оцінки дисбактеріозу порожнини рота / О.В. Деньга, С.В. Гончарук, І.О. Селіванська, В.М. Почтар, О.А. Макаренко, А.П. Левицький - № у 2006 01643; заявл.17.02.06; опубл. 17.07.06. - Бюл. №7.

25. Патент на корисну модель № 31012, Україна, МПК (2008) А61Р 31/00. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / І.О. Селіванська, Ю.В. Цісельський, В.Т. Гулавський, В.М. Почтар, А.П. Левицький, Л.М. Розсаханова - № у 2007 11609; заявл.22.10.07; опубл. 25.03.08. - Бюл. №6.

26. Третьякова Е.В. Исследование эндотелиальной системы при

развитии иммунологического воспаления / Е. В. Третьякова, В. Н. Почтарь, Л. М. Шафран, Е. А. Потапов // Патолофізіологія і фармація: шляхи інтеграції : VII Націон. конгрес патолофізіологів України з міжнар. участю, м. Харків, 5-7 жовтня 2016 р.: тези допов. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – С. 233. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних написанні тез.*

27. Почтарь В. Н. Исследование взаимосвязи показателей иммунограммы и молекулярно-генетических маркеров у пациентов с герпесассоциированной многоформной экссудативной эритемой слизистой оболочки полости рта / В. Н. Почтарь, С. А. Шнайдер // Бюллетень XIV чтений им. В.В. Подвысоцкого (Актуальні питання фундаментальної медицини : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Одеса, 27-28 травня 2015 р.: тези допов.). – Одеса, 2015. – С. 176-178. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

## **АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

V науково-практична конференція Асоціації стоматологів Придністров'я «Предиктивность в фундаментальной и клинической стоматологии», Тираспіль, 1 листопада 2013 р., доповідь;

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання фундаментальної медицини» (XIV читання ім. В.В. Підвисоцького), Одеса, 27-28 травня 2015 р., стендова доповідь + тези;

VII Національний конгрес патолофізіологів України з міжнародною участю «Патолофізіологія і фармація: шляхи інтеграції», Харків, 5-7 жовтня 2016 р., стендова доповідь + тези;

Семінар «Нові технології в стоматології», Одеса, 2 грудня, 2016 р., доповідь;

Семінар «Нові технології в стоматології», Одеса, 29 вересня 2016 р.,  
доповідь;