

Державна установа  
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**ПОЧТАР Вікторія Миколаївна**

УДК 616.31–039.71:616.31-002

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

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Одеса – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор **Шнайдер Станіслав Аркадійович**,  
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії  
НАМН України», м. Одеса, директор

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор **Куцевляк Валентина Федорівна**,  
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач  
кафедри стоматології, терапевтичної стоматології

- доктор медичних наук, професор **Петрушанко Тетяна Олексіївна**, Вищий  
навчальний державний заклад України «Українська медична стоматологічна  
академія» МОЗ України, м. Полтава, завідувач кафедри терапевтичної  
стоматології

- доктор медичних наук, професор **Дичко Євген Никифорович**, ТОВ  
«Дніпропетровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини»,  
професор кафедри стоматології

Захист відбудеться 11 вересня 2017 р. об 11.00 годині на засіданні  
спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут  
стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» за адресою: 65026, м.  
Одеса, вул. Рішельєвська, 11.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут  
стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (65026, м. Одеса, вул.  
Рішельєвська, 11).

Автореферат розісланий 4 серпня 2017 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

Г.О. Бабеня

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Проблема вивчення механізмів розвитку, моніторингу, розробки нових методів лікування і профілактики багатформної ексудативної еритеми слизової оболонки порожнини рота (СОПР) залишається актуальною в сучасній стоматологічній практиці (Скиба В.Я., 1995; Забышний А.А., 2007; Мавров Г.И. с соавт., 2013; Сорокина Е.В. с соавт., 2014; Аксамит Л.А. с соавт., 2015; Невозинская З.А. с соавт., 2015; Samim F. et al. 2013; Routt E. et al., 2014).

Багатформна ексудативна еритема (БЕЕ) (erythema exudativum multiforme) - захворювання з гострим циклічним перебігом, схильне до рецидивів, що виявляється поліморфізмом висипань на шкірі і СОПР (Данилевский Н.Ф. с соавт., 2011). Єдиної точки зору на етіологію і патогенез БЕЕ в 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 (Хелминская Н.М. с соавт., 2014; Canavan T.N. et al., 2015). Сенсibiliзація може розвиватися під дією алергенів білкової і небілкової природи, токсинів, продуктів проміжного обміну, аліментарних факторів, лікарських препаратів (Запольский М.Э., 2012; Moretta A., et al., 2008; Staikuniene J., et al., 2015). Важливим патогенетичним механізмом у розвитку БЕЕ визнаються також аутоімунні реакції, пов'язані з дією ендотоксинів (Cohavy O. et al., 2000).

В даний час встановлений чіткий взаємозв'язок інфекційних і аутоімунних процесів. При цьому розвиток аутоімунних станів асоціюють з кишковими інфекціями (Abracham C. et al., 2009). Серед ймовірних причин розвитку БЕЕ вказуються герпетична і мікоплазменна інфекції (Azam V., 2005), медикаментозна гіперчутливість (Uzzaman A. et al., 2012).

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 (Sorokina E. et al., 2014).

В останні роки публікуються багато експериментальних і клінічних робіт, присвячених ролі ендотеліальної дисфункції у виникненні та прогресуванні ряду захворювань (Романовская Г.А. с соавт., 2005; Сизиков В.И. с соавт., 2007). При запаленні ендотеліальні клітини індукують експресію адгезивних молекул ICAM і VCAM, під впливом яких відбувається посилення процесів імунної адгезії, порушення мікроциркуляції і, як наслідок, порушення умов репарації епітелію СОПР (Третьякова Е.В. с соавт., 2016).

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 багатоформної 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 багатоформної ексудативної еритеми та його динаміку для аналізу закономірностей патогенезу і обґрунтування диференційованих схем лікування захворювання.

4. Визначити особливості молекулярно-генетичного статусу хворих із багатоформною ексудативною еритемою та їх роль в прогнозуванні ефективності лікування і ризику розвитку системного запалення аутоімунного генезу.

5. Провести багатофакторний 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 щоки 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 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 CD 3+ 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 гіперергічним характером імунної відповіді, як алергійної сенсibiliзації, 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 компарірування 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 буккального епітелію.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблені нові патогенетично обґрунтовані методи лікування багатоформної ексудативної еритеми в залежності від гіпо-, гіперергічного 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.

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»<sup>1</sup>, ДП «Український НДІ медицини транспорту» МОЗ України<sup>2</sup>, НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України<sup>3</sup>, 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 «Предиктивність в фундаментальній 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 додатку.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Обґрунтуванням мети дослідження були широка на даний час поширеність такої патології слизової оболонки порожнини рота як БЕЕ, відсутність єдиної точки зору на її етіологію і патогенез, недостатність даних щодо особливостей захворювання залежно гіпо- та гіперактивності, відсутність методів ефективної діагностики і диференційованих методів лікування.

**Матеріали і методи дослідження.** 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

<sup>1</sup> Автор щиро вдячний співробітникам вищезгаданих структур та особисто члену-кореспонденту НААН, д.біол.н., проф. Левицькому А.П. за допомогу у проведенні досліджень

<sup>2</sup> Автор щиро вдячний к.біол.н., с.н.с. Третьяковій О.В. за допомогу у проведенні експериментальних досліджень

<sup>3</sup> Автор щиро вдячний д.мед.н., проф. Насібулліну Б.А. за допомогу у проведенні морфологічних досліджень



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.

Проведено клініко-імунологічне обстеження 47 пацієнтів з БЕЕ (основна група) і 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 (герпесасоційованою) БЕЕ, 14 – із токсикоалергічним генезом).

Схеми лікування БЕЕ наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

**Схеми лікування хворих з багатоформною ексудативною еритемою**

| Препарати                                    | Дозування                                | Терміни лікування | Механізм дії             |
|--|--|-------------------|--------------------------|
| 1  | 2  | 3                 | 4                        |
| <b>I група пацієнтів (порівняння) n=15</b>   |  |                   |                          |
| <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 кальція                             | 1 г х 3р. або в/м 5,0мл – 10%            | 3-5 днів          | десенсибілізуюча терапія |
| Аскорутин                                    | 1 т. х 3 р. на добу                      | 3-4 тиж.          | капіляропротектор        |
| Вальтрекс                                    | 1 т. (500мг) х 2 р. на добу              | 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      |
| <b>БТ. Місцево:</b>                          |  |                   |                          |
| Емульсія анестезину у персиковій олії        | 2-3 рази                                 | 5-7 днів          | знеболюючий              |
| Хлоргексидину біглюконат 0,05% р-н           | 3-4 рази                                 | 5-7 днів          | антисептичний            |
| Метиленовий синій 1-2% водний р-н            | 1 раз на добу на ніч                     | 5-7 днів          | антисептичний            |
| Трипсин 0,01% + 10 мл ізотонічного р-ну NaCl | аплікації по 10 хвилин, 2-3 рази на добу | 2-4 дні           | протеолітичний           |
| Солкосерил дентальний                        | аплікації                                | 5-7 днів          | кератопластичний         |

| 1  | 2  | 3  | 4   |
|--|--|--|---|
| <b>II група пацієнтів (основна, після базової терапії) n=17</b>  |  |  |   |
| <b>Системно:</b>   |  |  |   |
| Циклоферон (Cycloferon)<br>250мг/2мл                             | 250 мг 1 раз<br>на на 1, 3, 5, 7,<br>9, 11, 13, 15, 17,<br>19 добу № 10<br>ін'єкцій в/м        | 20 днів  | індуктор інтерферону,<br>протівірусний,<br>імуномодулюючий препарат   |
| <b>Місцево:</b>  |  |  |   |
| Зубний еліксир<br>«Лізомукоїд»                                   | 2 ч.л. × ¼ скл.<br>води  | перші 3 дні  | захист від руйнування<br>мікроб-ного протеолізу,<br>підвищує місцеву<br>резистентність,<br>регулятор дисбіозу |
| Гель «Квертулін»   | з 4 дня<br>аплікації   | протягом 10<br>днів  | антиоксидантний,<br>протизапальний<br>адаптогенний,<br>ангіопротекторний                                      |
| <b>III група пацієнтів (основна, після базової терапії) n=20</b> |  |  |   |
| <b>Системно:</b>   |  |  |   |
| Циклоферон +<br>Солкосерил                                       |  |  | індуктор інтерферону,<br>протівірусний,<br>імуномодулюючий препарат   |
| Солкосерил в/м<br>(МЕРА Pharmaceuticals<br>Switzerland) *        | 2-4 мл в/м щод.<br>№10; 42,5 мг/л<br>2 мл амп.   | 10 днів  | кератопластичний  |
| <b>Місцево:</b>  |  |  |   |
| Зубний еліксир<br>«Лізомукоїд»                                   | 2 ч. л. × ¼ скл.<br>води   | перші 3 дні  | див. вище   |
| Гель «Квертулін»   | з 4 дня<br>аплікації   | протягом 10<br>днів  | див. вище   |
| <b>IV група пацієнтів (основна, після базової терапії) n=24</b>  |  |  |   |
| <b>Системно:</b>   |  |  |   |
| Преднізолон +<br>Солкосерил в/м                                  | 30-60 мг щод.<br>табл. 5 мг<br>6 табл. ↓ на 5<br>мг кожні 3-5<br>днів табл. –<br>0,005 / 0,001 | 30 мг<br>30 днів + 35<br>днів<br>60 мг<br>60 днів + 65<br>днів | протизапальний,<br>антиалергічний,<br>антиексудативний,<br>антитоксичний,<br>протишоковий                     |
| Солкосерил в/м *   | 2-4 мл в / м<br>щод. №10<br>42,5 мг / л<br>2 мл амп.   | 10 днів  | кератопластичний  |
| <b>Місцево:</b>  |  |  |   |
| Зубний еліксир<br>«Лізомукоїд»                                   | 2 ч.л. x ¼ скл.<br>води  | перші 3 доби   | див. вище   |
| Гель «Квертулін»   | з 4 доби<br>аплікації  | протягом 10<br>діб   | див. вище   |

Примітка: \* - при виражених явищах інтоксикації.

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 рег ос 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.

У 2-й етап експерименту включили 32 білих щура (самці, 12 міс., маса  $380 \pm 12,0$  г), яких також поділили на групи: 1-а - інтактні, 2-а - преднізолоновий ІД + аплікації «порожнього» фітогеля в дозі 0,3 мл/щур за 30 хвилин до годування, 3-я - ІД + аплікація гелю «Біотрит» 0,3 мл/щур, 4-а – преднізолоновий ІД + аплікація гелю «Виноградний» в дозі 0,3 мл/щур.

На 3-му етапі на 56 тваринах вивчалися дисбіотичні механізми патогенезу токсичного стоматиту. 1-а група щурів – інтактні (контрольна), 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 аллоксан в дозі 100 мг/кг внутрішньоочередово 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, 7-а група отримувала кишковий ендотоксин (ліпополісахарид, ЛПС) у вигляді гелю в дозі 30 мкг/кг одноразово. Тварин 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-му етапі на поєднаній експериментальній моделі стоматиту й дисбіозу (60 щурів) оцінювалась лікувальна дія про-, пре- і синбіотиків для нормалізації орального мікробіоценозу.

На 5-му етапі експерименту (60 щурів) досліджувалась лікувально-профілактична ефективність еліксирів «Біодент-3» і «Біодент-4».

Експеримент 6-го етапу було виконано на білих нелінійних мишах 18-20 міс. (I) і білих безпородних щурах-самцях масою 165-200 г (II) (всього 48 голів). На мишах попередньо моделювали клітинну Т-хелпер-1-залежну імунну відповідь при розвитку реакції гіперчутливості сповільненого типу за методикою, описаною Алексеєва О.Г. с соавт. (1978) і визначали концентрацію хімічного алергену.

При моделюванні гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ) на мишах використовувалися алергени (гаптени), які мають слабку або помірну алергенну активність та набувають властивостей повноцінних алергенів після утворення комплексів з білками тканин (сироватка крові). 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. Сенсibilізуючу дозу речовини емульгували в 60 мкл суміші повного адьюванта 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 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 сенсibilізуючих 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 оцінювали: поширеність БЕЕ серед усіх нозологічних форм захворювань СОПР; процентне співвідношення самостійних симптоматичних захворювань і синдромів; динаміку 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 аналізували: розподіл обстежених хворих за тривалістю перебігу; пародонтологічні індекси; індекси гігієни порожнини рота; характер елементів уражень СОПР; розгорнутий загальний аналіз крові; реєстрацію площі ураження за динамікою епітелізації ерозивно-виразкових уражень; пріоритетність локалізації елементів ураження при токсико-алергічній і герпесасоційованій БЕЕ; функціональну проба Ясиновського; індекси інтоксикації; печінкові проби для об'єктивізації системних та локальних змін, ефективності патогенетичного лікування БЕЕ. 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 крові проводили ацетонціангідриновим методом. Підрахунок кількості еритроцитів і лейкоцитів проводили традиційним методом у лічильній камері Горяєва. Підрахунок кількості ендотеліальних клітин в крові після виведення тварин з експерименту

здійснювали за James L. et al. (2015). Одночасно визначали кількість і відсоткове співвідношення клітин, які перебувають на різних стадіях апоптозу. Проводилося визначення реакції специфічної агломерації лейкоцитів (РСАЛ) (Алексеева О.Г., 1980). 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 базувалось 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 (ІРІ); 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 (Дегтяренко Т.В. с соавт., 1999).

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 - одноцепочечная трансмембранная молекула (АДФ-рібозилціклаза), 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 - антипероксидаза).

Визначення активності ферментів проводилося цитохімічним методом.

Низькомолекулярні циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) реєстрували 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 за методом (Гаркави Л.Х. с соавт., 1990).

На основі лейкоцитарної формули за методом Осіна А.Я. (1987)

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 буккального епітелію зі слизової порожнини рота. Виділення і очищення ДНК з буккальних клітин проводили за методом Dellaporta S. et al. (1983). 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 аллель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Алельні варіанти генів Cyp1A1 A1506G, GPX-1 Pro198Leu C / T, TLR2 / Arg753Gln, TLR4 / Thr399Pе 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 методуку з алель-специфічними праймерами «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва НВФ "Літех" (Росія).

При біохімічному аналізі ротової рідини визначали вміст МДА (Стальная И.Д. с соавт., 1977), активність каталази (Гирич С.В., 1999; Карлюк М.А. с соавт., 1988; Левицкий с соавт., 2014), активність уреазы (Гаврикова Л.М. с соавт., 1996), активність лізоциму (Левицкий А.П., 2005), антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) (Левицкий А.П. с соавт., 2007), ступінь дисбіозу (СД) (Левицкий А.П. с соавт., 2007), загальну протеолітичну активність (ЗПА) (Макаренко О.А. с соавт., 2004), активність еластази (Левицкий А.П. с соавт., 2002), активність фосфоліпази А<sub>2</sub> (Левицкий А.П. с соавт., 2007).

Проводилась також оцінка проби Ясиновського в модифікації Сукманського О.І. із співавт. (Ясиновский М.А., 1931; Скиба В.Я. с соавт., 2004). Кількість лейкоцитів і епітеліальних клітин визначали в 1 мл ротового змиву.

Спектроколориметричні дослідження функціонального стану мікрокапілярного русла ясен за його реакцією на регламентоване жувальне навантаження були проведені за методом Данилевського М.Ф. та співавт. (1997), а проникності слизової порожнини рота для розчину Шиллера-Писарева (Ш-П) - за методом Деньги О.В. та співавт. (1995).

Комплексний зарядовий стан клітин буккального епітелію оцінювали за електрофоретичною рухливістю ядер і плазмолем клітин, і співвідношенню їх амплітуд зміщення (Деньга О.В., 1997).

Морфологічні та цитохімічні дослідження проводилися за методикою Вінсента і Кімури (1992), активність NO-синтази і вміст ліпідів за методикою Беренбаума (1962).

Був проведений кореляційний аналіз імунологічних та молекулярно-генетичних показників пацієнтів з БЕЕ. Результати досліджень були статистично оброблені на ЕОМ за допомогою програми STATISTICA 6.0 для оцінки похибок і достовірності отриманих результатів (Антомонов М.Ю. с соавт., 2006).

**Результати дослідження та їх обговорення.** 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 звернення з приводу БЕЕ по роках за аналізований період можна відмітити, що спостерігаються досить значні коливання даного показника. Загальний вигляд кривої поширеності БЕЕ близький до такої, що характеризує динаміку захворювань СОПР. Встановлено, що в 22,18% випадків до захворювання БЕЕ найбільш схильні молоді люди у віці 21-30 років.

Важливе значення для епідеміології, профілактики та лікування БЕЕ, особливо її рецидивних форм, має сезонна характеристика звернень. 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, особливо у березні та червні (14,13%), найменше звернень у вересні і листопаді (2,17%). Така захворюваність не збігається з сезонною динамікою розвитку вірусних інфекцій, в тому числі і герпетичної.

У представників інших вікових груп рівень поширеності також високий (31-40 років – 17,74 % і 51-60 років – 14,52 %). 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.

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 (герпесасоційовану) (69,57% жінок і 30,43% чоловіків), тобто гендерних розбіжностей між хворими з різними формами БЕЕ не визначено.

Результати обстежень показали, що при обох формах БЕЕ найбільше слизова оболонка ушкоджується на губах і у передніх відділах порожнини рота (більше 20,0%), менше - на щоках, язиці (14-19%). За ступенем тяжкості запального процесу при токсико-алергічній формі БЕЕ 2/3 пацієнтів мали легкий ступінь, а 1/3 - середній, тоді як в групі хворих з інфекційно-алергічною формою

БЕЕ більше половини (56,2%) мали середній ступінь, а тяжкий не визначено у жодного пацієнта.

Нами зареєстровано, що при легкому ступені тяжкості БЕЕ у 75% хворих з токсико-алергічною формою ушкоджується  $\frac{1}{4}$  площі поверхні СОПР, а при інфекційно-алергічній - 100%. При середньому ступені тяжкості перебігу БЕЕ половина всієї СОПР уражена у 57,14% хворих з токсико-алергічною формою і більш ніж у 76,92% - з інфекційно-алергічною.

Аналіз характеристики елементів уражень показав, що у більшій частини пацієнтів з токсико-алергічною формою БЕЕ на СОПР виявлялися плями (понад 35,0%), еритеми (більше 38,0%), на губах – кірки (більш 53,0 %), при інфекційно-алергічній – плями у  $\frac{1}{4}$  частини, еритеми – у  $\frac{1}{3}$  хворих і пухирці - понад у  $\frac{1}{4}$  частини пацієнтів. Виразки спостерігалися практично у половини всіх пацієнтів з різними формами БЕЕ, тріщини на СОПР – тільки при токсико-алергічній формі. Афти при інфекційно-алергічній (герпесасоційованій) формі у хворих спостерігалися у 4,3 рази частіше, ніж при токсико-алергічній. Виразки і кірки виявлено менш ніж у 20,0% хворих кожної групи. Отримані результати клінічного обстеження дозволили нам запропонувати визначення і трактування легкого та середнього ступеня тяжкості 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.

Нами проведено також аналіз вмісту ЦІК в крові хворих з БЕЕ. У 73% він перевищував референтні значення, що може свідчити про розвиток гуморальної імунної відповіді на антиген. Опсонізація імунних комплексів призводить до утворення анафілатоксину С3а і С5а, ініціюючи вивільнення гістаміну, протеаз, TNF- $\alpha$  і приводячи до підвищення судинної проникності. Виявлено також, що 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.

Для оцінки інфекційного процесу і ступеня його тяжкості за результатами 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, який був підвищений у 25,5% хворих.



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 співвідношення лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів (ІЛШОЕ), який в 53,2% спостережень був нижче межі референтних значень, що пов'язано з розвитком інтоксикації інфекційного характеру, і в 6,4% випадків спостерігалось підвищення даного індексу, що зумовлено 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 імунограмм хворих з БЕЕ в стані ремісії (47 осіб) показав, що у 84,2% підвищені показники окислювальної інтенсивності моноцитів, у 45% - окислювальної 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. Показник Т-лімфоцитів хелперів з фенотипом CD3 + CD4 + у хворих з БЕЕ в 36,6% спостережень 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 обстеження встановлено достовірні зміни у хворих з БЕЕ імунологічних показників клітинного і гуморального імунітету. 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 змінювались несуттєво: рівень IgA, IgM підвищений 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. НК-клітини (CD3-CD16 / 56) в 44% спостережень 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 обумовлюють необхідність призначення індивідуальної програми специфічних імуномодуляторів.

Хворі з БЕЕ за критерієм відмінностей прояву імунопатологічних синдромів після отримання результатів перших імунограмм були розділені на дві групи: хворі з гіпореактивним перебігом захворювання (ГпР) (18 осіб або 38,3% від загального числа) і хворі з гіперреактивним перебігом (ГР) захворювання (29 осіб або 61,7%). Виявлено, що в групі осіб з гіперреактивним перебігом захворювання кількість лейкоцитів в крові достовірно перевищувала показники контрольної групи в 1,43 рази ( $p < 0,05$ ), а у хворих з гіпореактивним клінічним перебігом не відрізнялася від показників контрольних величин. При цьому в групі з ГР перебігом даний показник був достовірно вищим в 1,48 раз ( $p < 0,05$ ) порівняно 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 гіпореактивним клінічним перебігом БЕЕ виявлялася така ж динаміка, але менш виражена. Достовірні відмінності відзначені тільки за показником абсолютного вмісту лімфоцитів - перевищення контрольних значень на 78,9% ( $p < 0,05$ ).

Маркер активації 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 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 відмінність 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 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 БЕЕ як в відсотковому, так і абсолютному вмісті В-лімфоцитів (CD 19+). 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 БЕЕ спостерігалось достовірне підвищення вмісту Ig A в сироватці крові в 2,5 рази ( $p < 0,001$ ) і достовірне зниження імуноглобулінів цього класу у пацієнтів з ГАБЕЕ практично в 2 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником норми. Таким чином вміст Ig A у хворих групи з ГР був в 4,2 рази вищим ( $p < 0,001$ ), ніж у групі ГпР. Також було відзначено достовірне підвищення Ig M у хворих з ГР на 66,7% ( $p < 0,05$ ), і тенденцію до підвищення Ig G на 33,7% ( $p > 0,5$ ) в порівнянні з контролем. Підвищення Ig M в осіб групи з ГпР мало таку ж

спрямованість, але виявлялося також у вигляді тенденції ( $p > 0,5$ ). Вважаємо, що поєднане підвищення CD 19+ 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+ CD 15/56 +, є високодиференційованою і ефективною частиною адаптивного імунітету. У хворих незалежно від типу перебігу БЕЕ дані показники були знижені у співставленні з показниками осіб контрольної групи 43,7- 59,4% ( $p < 0,05$ ). При цьому найбільш значні зміни спостерігалися в групі хворих з гіпореактивних 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 ( $p < 0,001$ ) разів, відповідно. У хворих з гіпореактивним перебігом БЕЕ відмічено достовірне підвищення тільки абсолютного рівня активації - більш ніж в 2,7 разів ( $p < 0,05$ ) і тенденцію 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 рази ( $p < 0,01$ ) 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.

За даними імунограмм пацієнтів із БЕЕ функціональна активність нейтрофільної моноцитарної ланки імунної системи, в усіх обстежених групах хворих більш ніж в 1,5-3 рази ( $p < 0,05$ ) достовірно знижена в порівнянні з показником соматично здорових осіб, що свідчить про хронічний перебіг інфекційно-алергічного процесу у хворих і є несприятливою прогностичною ознакою.

Низькомолекулярні імунні комплекси є діагностично значущим показником імунологічної реактивності організму людини при багатьох видах патології. У хворих із БЕЕ спостерігається достовірне підвищення ЦІК в обох дослідних групах. Однак, у пацієнтів з гіперреактивним плином БЕЕ збільшення цього показника майже в 2 рази ( $p < 0,05$ ), а в групі з гіпореактивним перебігом - лише в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) в порівнянні із соматично здоровими особами.

При оцінці стану противірусного 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 нижчими (більш ніж в 6-10 разів), ніж до Ig G. Це підтверджує хронічний характер перебігу даного захворювання.

Проведені молекулярно-генетичні дослідження у хворих з БЕЕ по вивченню співвідношення частоти поліморфізму генів, що відповідають за показники вродженого імунітету, дозволили констатувати, що у значної частини обстежених хворих (85%) є 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 зв'язок поліморфізму даного гена із розвитком БЕЕ. Найбільш значимі зміни були виявлені у хворих з БЕЕ при дослідженні поліморфізму гена IL17A/G197A. Так 59,5% хворих мають генотип G/A і А/А, що вказує на високу частоту прояви поліморфізму даних генів у хворих з БЕЕ в порівнянні з показниками осіб контрольної групи (до 25%).

Вивчення частоти поліморфізму генів детоксикації у хворих з БЕЕ показало, що у 30% обстежених виявлено поліморфізм гена CYP1A1/A1506G проти 7,6% у контрольної групи. Мутації гена GSTM1 виявлені в 50% осіб, здебільшого це проявлялося у хворих з герпесасоційованою 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 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 VEGF А / С634G 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 поліморфізму даного гена виявлена в осіб другої і третьої вікових груп. Достовірних відмінностей поліморфізму VEGF А при різних типах БЕЕ не відзначено.

Для гена TP53, маркера апоптозу, у більш ніж половини пацієнтів виявлено рецесивний алель в гетерозиготному стані (С/Т). В осіб контрольної групи 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, GSTM1 (0), VEGF А і TP53. Отримані результати свідчать про те, що понад 87,5% хворих з ГАБЕЕ і

легким ступенем перебігу захворювання мають рецесивний аллель 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 діагностована 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 легким ступенем перебігу (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% - із легким ступенем.

У групі хворих БЕЕ констатовано підвищений імунорегуляторний індекс (ІРІ) в стадії ремісії захворювання більш ніж у 30%. Зіставлення даних імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень дозволило встановити, що практично у 100% (за винятком гена TLR-2 - 75%) хворих виявлені мутації по рецесивним аллелям асоціації генів, відповідальних за вроджений імунітет (TLR-2, IL17A), процеси детоксикації (GPX-1), формування і зростання кровоносних судин (VEGFA), апоптозу (TP53).

Таким чином можна вважати, що основними генетичними чинниками, що зумовлюють перебіг БЕЕ, в першу чергу, є ген ключового ферменту антиоксидантної системи (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 провідні 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, а також результати імунологічного обстеження і 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 IL17A/G197A, які відіграють ключову роль і є «запускаючим» елементом статистичного відхилення від норми і інших

показників.

В експериментальних дослідженнях була проведена оцінка ефективності різних імунно-біологічних засобів при моделюванні стоматиту, а так само вибір оптимальних моделей. Слід зазначити, що найбільш патологічно значимі зміни в слизовій оболонці порожнини рота щурів викликали цукрова і перекисна моделі стоматиту, за якими слідують аллоксанова, ендотоксінова, преднізолонова, гіпоестрогенна, лінкоміцинова, фосфоліпазна, індометацінова, гідрозінова, 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 поєднаній 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 СОПР. На одному з етапів експерименту досліджувалась на щурах мукозопротекторна ефективність оральних фітогелей при моделюванні імунodefіциту за допомогою препарату «Преднізолон-Дарниця». Преднізолон в слизовій щоки тварин знижував активність лізоциму (в 3,4 рази), каталази (на 23,3%), антиоксидантно-прооксидантний індекс – АПІ (на 44,6%) і збільшував активність уреаз (на 15%), еластази (на 30,3 %), ступінь дисбіозу (в 4 рази) і вміст малонового деальдегіда (на 49%). У крові тварин при цьому в 3 рази знижувалося число лімфоцитів і збільшувався більш ніж в 3 рази число нейтрофілів. За рахунок цього співвідношення нейтрофіли/лімфоцити збільшувалося практично в 10 разів (співвідношення неспецифічного і специфічного ланок імунітету), що свідчить про пригнічення специфічної ланки захисту. Застосування у щурів фітогелей «БВВ», «Біотрит», «Виноградний» у вигляді оральних аплікацій, а також з кормом препарату «Квертулін» значно покращувало в різному ступені біохімічні показники слизової щоки щурів і стабілізувало вищевказані зрушення лейкоцитарної формули крові (збільшувало частку лімфоцитів в 2 рази і знижувало в 1,5 рази частку нейтрофілів).

На наступному етапі експерименту оцінювалися ефективність схем лікування патологічних змін СОПР щурів і мишей при моделюванні гіперчутливості сповільненого типу - групи характерних імунopatологічних реакцій, що розвивається на основі імунної відповіді у сенсibilізованому до алергену організмі.

Моделювання ГСТ здійснювалося шляхом введення тваринам дибутилфталата в повному ад'юванті Фрейнда. При цьому у мишей спостерігалось збільшення товщини подушечки задньої лапки, в яку вводили провокаційну роздільну дозу, збільшувався в 2 рази показник реакції специфічної агломерації лейкоцитів (РСАЛ). У щурів показник РСАЛ при цьому збільшувався на 45% в порівнянні з групою інтактних тварин.

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 розвитку 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 ефекторними і афекторними ланками імунної відповіді.

Було проведено 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 із 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 порожнини рота) і тканин, що підлягають до них.

Морфологічні дослідження слизової оболонки щоки тварин показали, що при моделюванні ГСТ інтерстиціальні прошарки мали виражене чорне забарвлення, що свідчило про підвищення в них вмісту ліпідів. При гістологічному дослідженні стінки аорти було показано, що ендотеліальне

покриття внутрішньої поверхні аорти має невеликі залисини, 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 системні зміни в судинах при розвитку ГСТ. Морфологічні дослідження стінки тонкого кишечника свідчили про те, що зовнішня оболонка сформована пучками фіброзних волокон, волокна набряклі, цитоплазма ліпоцитів піниста, ліпоцити візуально збільшено, 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 БЕЕ 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 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 активності еластази порівняно із показником осіб групи порівняння (базова терапія) та групи II (інтерферон) на 32%, групи III (інтерферон-солкосерил) на 40% і групи IV (преднізолон-солкосерил) на 46%, зниження МДА відповідно на 30%, 36% і 53%, 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 і гіперреактивним 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 перевищувала 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 осіб контрольної групи, а в підгрупі із середнім значенням імунорегуляторного індексу - знизилася на 29,9% по відношенню до початку захворювання і перебувало 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 (клітинну ланку імунітету). Абсолютна і відносна кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів CD3 + CD8 + у всіх групах після лікування досягли також показників контрольних значень і перевищували показники до лікування більш ніж в 2 рази. При цьому спостерігалася зниження вмісту В-лімфоцитів, однак при цьому зберігалася підвищена в крові кількість IgA, IgM у співставленні із нормою. Значення молекулярного маркера апоптозу CD3CD95 до терапії у хворих з гіперактивним клінічним перебігом БЕЕ становили  $34,5 \pm 3,1\%$ , а після відповідно  $23,1 \pm 1,9\%$  ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ГпР перебігом зазначені показники також достовірно зменшувалися в процесі проведеної терапії з  $28,7 \pm 2,9\%$  (до лікування) до  $19,4 \pm 3,7\%$  (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 меншим - 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 за його реакцією 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 із підвищеною реактивністю призвело до значного поліпшення його функціонального стану спостерігалася 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 (преднізлон-солкосерил) збільшилися, наближаючись до норми, знижені в початковому стані відсоток рухливих ядер клітин букального епітелію і відношення амплітуд зміщення плазмолем та ядер, які

свідчать про підвищення при цьому рівня неспецифічної резистентності в організмі (ЕПФ 30 → 43% і Апл / Ая 1,1 → 1,63 відповідно).

Спектроколориметрична оцінка проникності 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 альвеолярного відростка 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 багатформної ексудативної еритеми дозволило скоротити терміни епіталізації СОПР при застосуванні солкосерила в комбінації з циклофероном в 2,9 рази, а солкосерила 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 буккального 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, дісрегуляційних порушень імуної системи і адаптаційних механізмів (рис. 1).

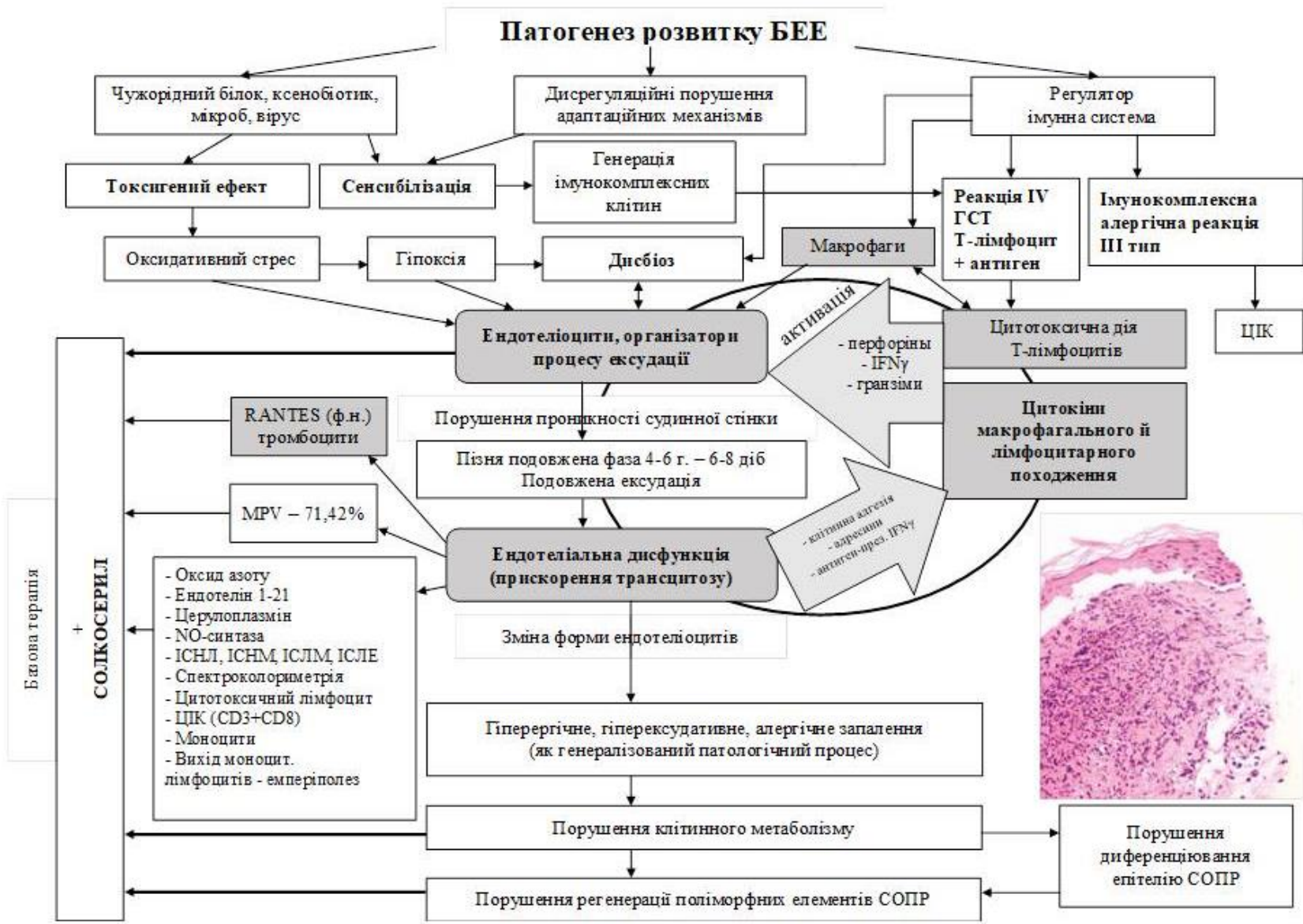


Рис. 1. Схема патогенезу багатоформної ексудативної еритеми.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі епідеміологічних, клінічних та експериментальних досліджень здійснено теоретичне узагальнення і нове практичне вирішення актуальної проблеми стоматології – підвищення ефективності лікування багатоформної 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. Багатоформна 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 раза частіше, ніж у чоловіків). У 51,06 % хворих діагностували токсико-алергічну форму, а 48,94 % осіб – інфекційно-алергічну (герпесасоційовану) форму БЕЕ.

2. Встановлено, що у клінічній картині БЕЕ простежуються закономірності динаміки багатоформної 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 разів частіше ніж при токсико-алергічній формі, що обумовлено асоційованою вірусною інфекцією.

3. Динамічне імунологічне обстеження хворих БЕЕ показало перебіг захворювання по гіпо- або гіперергічному типу імунологічної реактивності організму, що потребує диференційованого патогенетичного лікування. При гіперергічному 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 прогностичним 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 уреазу 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), VEGF A / C634G (C/G + G/G), TP53 / Pro72Arg (C/T і T/T), відповідальних за розвиток аутоімунного запалення, детоксикації і ремодулювання судин, 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 %), НК-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 кровеносних судин ендотеліальних клітин - більш ніж в 2 рази ( $p < 0,001$ ), збільшення кількості ендотеліоцитів в вираженій стадії апоптозу - в 2,9 раз ( $p < 0,001$ ). 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 ендотоксикозу, 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 разів ( $p < 0,001$ ), зниження активності каталази і величини індексу АПІ в 2-6 разів ( $p < 0,001$ ). Введення про- і пребіотиків призводило до нормалізації всіх біомаркерів і підвищувало ефективність застосованих протизапальних засобів.

10. Розроблений диференційований патогенетично орієнтований підхід до лікування дозволили 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 разів, 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 (VEGF A / 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. 1).

5. Рекомендувати при імунодефіцитній формі БЕЕ базову терапію в комбінації з інтерфероном і солкосерилом, а при гіперергічній імунологічної реактивності - базову терапію з використанням комбінації препаратів «Преднізолону» і «Солкосерил» (див. табл. 1).

6. Для місцевої терапії в фазі гідратації використовувати, додатково до базової схеми, для корекції дисбіотичних порушень СОПР зубного еліксиру «Лізомукоід» і в фазі дегідратації - циторегенеративного мукозального гелю «Квертулін».

## 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. Гинжул // 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, заборі 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 (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 (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 - № 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 - № u 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.*

## **АНОТАЦІЯ**

**Почтар В.М. Патогенетичні аспекти лікування хворих з багатоформною ексудативною еритемою слизової оболонки порожнини рота. – Рукопис.**

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

Регіональні епідеміологічні дослідження в 2006-2016 роках показали, що в 48,94% спостережень ця патологія є герпес-асоційованою, а в 51,06% - носить токсико-алергічний характер.

Показано, що при гіпореактивності слід використовувати інтерферон в комбінації з солкосерилом, а при гіперреактивності - преднізолон в комбінації солкосерилом.

Використання експериментальних моделей дозволило поглибити уявлення про патогенетичні механізми імуно-запальних і токсико-алергічних реакцій.

Розроблена диференційована патогенетично обґрунтована схема лікування, з використанням базової терапії і імуномодулюючого комплексу дозволила у хворих з багатоформною ексудативною еритемою скоротити в кілька разів терміни загоєння слизової оболонки порожнини рота, нормалізувати показники стоматологічного статусу пацієнтів, біохімічні та біофізичні показники ротової рідини, бар'єрну проникність ясен, зарядовий стан клітин букального епітелію.

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

## **АННОТАЦИЯ**

**Почтарь В.Н. Патогенетические аспекты лечения больных с многоформной экссудативной эритемой слизистой оболочки полости рта. – Рукопис.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», Одесса, 2017.

Проведенные в 2006-2016 годах региональные эпидемиологические исследования показали, что многоформная экссудативная эритема в равной мере поражает представителей всех возрастных групп, в 48,94% случаев является герпес-ассоциированной и связанной с другими инфекциями бактериального и микотического генеза, а в 51,06% случаев - с употреблением лекарств, биодобавок, других химикатов и носит токсико-аллергический характер.

Поражение при инфекционно-аллергической форме 3/4 площади СОПР в 42,86% случаев, т.е. в 2,8 раз чаще чем при токсико-аллергической форме.

Установлено повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов в крови в 73% случаев и изменение среднего объема эритроцитов в 83,9% случаев, а в 55,2% случаев изменения распределения эритроцитов по объему у больных с многоформной экссудативной эритемой предрасполагают эту категорию больных к хронизации или развитию аутоиммунного воспаления. Данный факт отражает дисрегуляцию в элиминации циркулирующих иммунных комплексов крови.

Углубленный анализ данных иммунограмм больных многоформной экссудативной эритемой показал, что заболевание протекает по гипо- или гиперергическому типу иммунологической реактивности организма, а это диктует необходимость дифференцированного патогенетического лечения. В дополнение к базовой терапии при гипореактивности следует рекомендовать интерферон в комбинации с солкосерилом, а при гиперреактивности – преднизолон в комбинации солкосерилом. При гиперергическом течении многоформной экссудативной эритемы (в стадии ремиссии) характерно снижение процентного содержания Т-цитотоксических супрессоров (CD3+CD8+) в 2,7 раза и увеличение иммунорегуляторного индекса в 3,4 раза, что является прогностическим признаком хронизации воспалительного процесса.

Молекулярно-генетические исследования показали, что более 50-80 % обследованных больных многоформной экссудативной эритемой имеют генотипы мутантных аллелей генов TLR2 (A/a), IL17A (G/A и A/A), GSTM1 (0), VEGF A / C634G (C/G+ G/G), TP53 / Pro72Arg (C/T и T/T), что может свидетельствовать о влиянии ассоциации полиморфизма данных генов на развитие эритемы.

Характерными биохимическими маркерами системного воспаления в полости рта у пациентов с многоформной экссудативной эритемой являются повышение активности эластазы в 4,2, уровня малонового диальдегида в 3,2 раза, рост в 7,7 раза активности уреазы и в 15 раз степени дисбиоза на фоне сниженной активности лизоцима, что свидетельствуют о существенном нарушении микробиоценоза при одновременном угнетении показателей неспецифической антимикробной защиты полости рта. Поэтому в разработанную схему лечения были включены системные препараты иммуностимуляторов, кортикостероидов, метаболических корректоров.

Анализ взаимосвязи показателей иммунологии и генетических маркеров показал, что генетический маркер gInter17 имеет наибольшую взаимосвязь с зависимостью соотношения CD3+CD4+/CD3+CD8+. При этом лимфоциты являются ранним индикатором отклонения соотношения CD3+CD4+/CD3+CD8+ от нормы и информативным маркером вовлечения в процесс клеточного иммунитета.

В эксперименте уточнены механизмы иммуно-воспалительных и токсико-

аллергических реакций гиперчувствительности замедленного типа. Маркерами дисфункции эндотелия при развитии гиперчувствительности замедленного типа является повышение уровня эндотелина-1 в крови на 43,9 % ( $p < 0,01$ ), количества десквамируемых с интимы кровеносных сосудов эндотелиальных клеток - более чем в 2 раза ( $p < 0,001$ ), увеличение количества эндотелиоцитов в выраженной стадии апоптоза – в 2,9 раз ( $p < 0,001$ ). Наряду с активированными подвижными макрофагами периферической крови, данными моноцитогаммы, перечисленные биомаркеры могут быть использованы как информативные паттерны в диагностике и оценке степени эндотелиальной дисфункции в ходе развития многоформной экссудативной эритемы.

Степень дисбиоза в слизистой оболочке щеки увеличивается в 4 раза ( $p < 0,05$ ) при экспериментальном преднизолоновом иммунодефиците, а применение «Квертулина» снижает в 2 раза данный показатель. Назначение «Квертулина» повышает активность лизоцима на 69,2%, снижает на 11% активность эластазы и на 14% малонового диальдегида, повышая уровень неспецифического (лизоцимного) иммунитета, и стабилизируя воспалительный процесс. Побочный эффект преднизолона диктует необходимость применения мукозального геля «Квертулин» на СОПР.

Разработанная дифференцированная схема лечения, с использованием базовой терапии и иммуномодулирующего комплекса, позволила у больных с МЭЭ сократить сроки заживления СОПР в 2,9 раза, нормализовать показатели стоматологического статуса пациентов, биохимические и биофизические показатели ротовой жидкости, барьерную проницаемость слизистой десны, зарядовое состояние клеток буккального эпителия.

**Ключевые слова:** многоформная экссудативная эритема, иммунологическое состояние, молекулярно-генетический статус, эксперимент, диагностика, лечение.

## 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 - dentistry. – State Establishment "Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery of NAMS Ukraine", Odesa, 2017.

Regional epidemiological studies in 2006-2016 showed that in 48.94% of cases this pathology is herpes-associated, and in 51.06% of cases it is toxic-allergic.

It was shown that interferon should be used in hyporeactivity in combination with solcoseryl, and prednisolone – in hyperreactivity in combination solcoseryl.

The use of experimental models allowed to deepen the understanding of the pathogenetic mechanisms of immuno-inflammatory and toxic-allergic reactions.

The developed differentiated pathogenetically grounded treatment regimen, with

the use of basic therapy and immunomodulating complex, allowed to reduce by several times the healing time of the oral mucosa, normalize the dental status of the patients, the biochemical and biophysical parameters of the oral fluid, the barrier permeability of the mucous gum, charge state of buccal epithelium cells.

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

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|               |  |
|---------------|--|
| БЕЕ           | – багатоформна ексудативна еритема                   |
| ГАБЕЕ         | – герпесасоційована багатоформна ексудативна еритема |
| ГП            | – гематологічний показник інтоксикації               |
| ГпР           | – гіпореактивний                                     |
| ГР            | – гіперреактивний                                    |
| ГСТ           | – гіперчутливість сповільненого типу                 |
| ЗПА           | – загальна протеолітична активність                  |
| ІД            | – імунодефіцит                                       |
| ІЛ            | – інтерлейкін  |
| ІРІ           | – імунорегуляторний індекс                           |
| ІСЛЕ          | – індекс співвідношення лімфоцитів до еозинофілів    |
| ІСЛМ          | – індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів       |
| ІСМЕ          | – індекс співвідношення моноцитів і еозинофілів      |
| ІСНЛ          | – індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів     |
| ІСНМ          | – індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів      |
| ІФН           | – інтерферон   |
| ЛПС           | – липополисахарид                                    |
| МДА           | – малоновий діальдегід                               |
| МФ            | – макрофаги  |
| ПЛР           | – полімеразна ланцюгова реакція                      |
| ПОЛ           | – перекисне окислення ліпідів                        |
| СД            | – ступінь дисбіозу                                   |
| СОПР          | – слизова оболонка порожнини рота                    |
| ТАБЕЕ         | – токсико-алергічна багатоформна ексудативна еритема |
| ФНП- $\alpha$ | – фактор некрозу пухлини альфа                       |
| ЦК            | – циркулюючі імунні комплекси                        |
| IFN $\gamma$  | – інтерферон-гамма                                   |