

УДК 616-08-039-71:616-003.725:616.311 14.01.22+636.02

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-47-1.10>

I.B. Kovach,

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячої стоматології, Дніпровський державний медичний університет вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, Україна, індекс 49044

O.Yu. Bindjugin,

кандидат медичних наук, асистент кафедри дитячої стоматології, Дніпровський державний медичний університет вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, Україна, індекс 49044

Yu.V. Hotymyska,

кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої стоматології, Дніпровський державний медичний університет вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, Україна, індекс 49044

O.A. Chebotar,

кандидат медичних наук, асистент кафедри стоматології факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, Україна, індекс 49044

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ СФОРМОВАНОГО ХРАС В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Мета дослідження. Вивчення морфофункціонального стану мікроциркуляторного русла слизової оболонки після лікування сформованого ХРАС шляхом використання озонотерапії у експериментальних тварин. **Матеріал та методи дослідження.** Експериментальне дослідження було проведено на 36 експериментальних тваринах (кролі-самці голландської породи у віці 9 місяців). Для моделювання ХРАС використовували овальбумін (альбумін яєчного білка) за запропонованою раніше і широко використовуваною схемою. Дози препаратів, які використовували визначали відповідно до маси тіла тварини. Досліджувані тварини були розділені на 3 основні групи в залежності від застосованої терапії. **Результати дослідження та їх обговорення.** При огляді слизової оболонки ротової порожнини першої групи тварин, в яких після формування афтозних дефектів проводилася терапія шляхом накладання пов'язок з кератопластичним гелем виявлені одиничні поверхневі ерозії округлої або овальної форми діаметром до 3-3,5 мм. При мікроскопічному вивченні слизова оболонка ротової порожнини тварин даної групи була покрита багатоядерним плоскоклітинним незроговілим епітелієм за винятком поверхні ясен. В цілому, в епітелії, не дивлячись на збереження його нерівномірної товщини, спостерігалось чітке

розділення на шари. Поверхневі клітини шиповидного шару уплощені та близькі до веретеноподібної форми, явища пікнозу помірно виражені. **Висновки.** В умовах експерименту на тваринах встановлено, що при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті формується комплекс ерозивно-виразкових змін з супутніми запальними, дистрофічними, дисциркуляторними процесами, що супроводжується підвищенням активності індуктибельної синтази оксиду азоту більш ніж в два рази (з $0,21 \pm 0,05$ до $0,79 \pm 0,06$ умов.од.). Ступінь активності індуктибельної фракції NO-синтази більш виражений в зонах безпосередньо прилеглих до ерозій слизової оболонки та в ділянках формування виразкових дефектів. Застосування озонотерапії в комплексі з кератопластичним гелем дозволяє поліпшити стан мікроциркуляторного русла слизової оболонки, що проявляється у відновленні констрикторно-ділататорних механізмів судинного тону, який являється одним із важливих механізмів стабілізації обміну оксиду азоту, що і було доведено в експерименті на тваринах.

Ключові слова: слизова оборонка, ротова порожнина, експеримент, тварини.

I.V. Kovach,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry, Dnipro State Medical University, 9 Volodymyr Vernadsky street, Dnipro, Ukraine, postal code 49044

O.Ju. Bindjugin,

Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pediatric Dentistry, Dnipro State Medical University, 9 Volodymyr Vernadsky street, Dnipro, Ukraine, postal code 49044

Ju.V. Hotymyska,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Pediatric Dentistry. Dnipro State Medical University, 9 Volodymyr Vernadsky street, Dnipro, Ukraine, postal code 49044

O.A. Chebotar,

Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Dentistry of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, 9 Volodymyr Vernadsky street, Dnipro, Ukraine, postal code 49044

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE MICROCIRCULATORY BED OF THE MUCOUS MEMBRANE AFTER TREATMENT OF FORMED HRAS UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONS

Purpose of the study. Study of the Morpho-functional state of the microcirculatory bed of the mucous membrane after treatment of formed GRAS by using ozone therapy in experimental animals. **Material and research methods.** The experimental study was conducted on 36 experimental animals (male rabbits of the Dutch breed at the age of 9 months). Ovalbumin (egg white albumin) was used to

model GRAS according to the previously proposed and widely used scheme. The doses of drugs that were used were determined in accordance with the animal's body weight. The study animals were divided into 3 main groups depending on the therapy used. **Research results and their discussion.** When examining the oral mucosa of the first group of animals, in which, after the formation of aphthous defects, therapy was performed by applying bandages with keratoplastic gel, single surface erosions of rounded or oval shape with a diameter of up to 3-3.5 mm were detected. During microscopic examination, the oral mucosa of animals of this group was covered with a multi-layered squamous non-keratinized epithelium, with the exception of the gum surface. In general, in the epithelium, despite the preservation of its uneven thickness, a clear division into layers was observed. Surface cells of the spiny layer are flat and close to the fusiform shape, pycnosis phenomena are moderately pronounced. **Conclusions.** In the conditions of an animal experiment, it was found that in chronic recurrent aphthous stomatitis, a complex of erosive and ulcerative changes with concomitant inflammatory, dystrophic, and dyscirculatory processes is formed, accompanied by an increase in the activity of inducible nitric oxide synthase more than twice (from 0.21 ± 0.05 to 0.79 ± 0.06 conventional units.). The degree of activity of the inducible fraction of no synthase is more pronounced in the areas directly adjacent to mucosal erosions and in the areas of formation of ulcerative defects. The use of ozone therapy in combination with keratoplastic gel improves the condition of the microcirculatory bed of the mucous membrane, which is manifested in the restoration of constrictor-dilator mechanisms of vascular tone, which is one of the important mechanisms for stabilizing nitric oxide metabolism, which was proved in an animal experiment.

Key words: mucous membrane, oral cavity, experiment, animals.

Особливе місце серед всіх стоматологічних захворювань займають ураження слизової оболонки ротової порожнини (СОРП). Різноманіття причин виникнення, механізмів розвитку, клінічних проявів, які супроводжуються вираженим больовим синдромом, наполегливими і частими рецидивами та загостреннями нерідко викликає певні труднощі в діагностиці і лікуванні у лікаря-стоматолога [1, 2].

За даними вітчизняних і зарубіжних авторів, частота виявлення афтозних уражень СОРП серед світового населення коливається в межах від 0,5 до 40 %, що, найімовірніше, пов'язано з особливостями анатомо-фізіологічної будови СОРП [3]. Для успішного лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту (ХРАС) застосовується безліч сучасних немедикаментозних методів лікування: лазерна терапія, оксид-азот-терапія, кріотерапія, аероіонний масаж та інші [4-9]. Серед них перспективним є використання озонотерапії [10-12, 18]. Тому актуальним є вивчення ефек-

тивності озонотерапії при лікуванні хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту (ХРАС), що і було проведено в нашому дослідженні в умовах експерименту.

Мета нашого дослідження. Вивчення морфофункціонального стану мікроциркуляторного русла слизової оболонки після лікування сформованого ХРАС шляхом використання озонотерапії у експериментальних тварин.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальне дослідження було проведено на 36 експериментальних тваринах (кролі-самці голандської породи у віці 9 місяців). Для моделювання ХРАС використовували овальбумін (альбумін яєчного білка) за запропонованою раніше і широко використовуваною схемою [13-16]. Додатково на слизову ротової порожнини правої половини ротової порожнини крапельно вводили розчин трипсину. Через п'ять днів кролям під місцевою анестезією інтраназально закапували в два рази меншу дозу овальбуміна (8-й день) і повторювали інтраназальне введення овальбуміна на 16-й, 17-й, 20-й і 21-й день з додатковим введенням розчину трипсину на слизову. Дози препаратів, які використовували визначали відповідно до маси тіла тварини. Досліджувані тварини були розділені на 3 основні групи в залежності від застосованої терапії (кератопластичний препарат, озонотерапія або кератопластичний препарат + озонотерапія) та групи контролю (по 9 кролів). Тварини виводилися з експерименту відповідно до міжнародних біоетичних стандартів проведення досліджень на тваринах.

Мікропрепарати вивчали на мікроскопі "Olympus BX-41" з подальшою обробкою програмою "Olympus DP-soft version 3.2", за допомогою якої проводили визначення інтенсивності імуногістохімічних реакцій, морфометричне дослідження. Після виведення кролів з експерименту тканини слизової оболонки ротової порожнини фіксували в 10% формаліні і після рутинної проводки виготовляли зрізи, які фарбували гематоксиліном і еозином, за ван Гізеном [17].

Імуногістохімічне дослідження проводили постановкою непрямой імунопероксидазної реакції з моноклональними антитілами (МКА) до ендотеліальної і індукційної фракціям NO-синтази (eNOs і iNOs відповідно) фірми Thermo scientific. Реакція візуалізувалася за допомогою набору UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo scientific).

Результати дослідження та їх обговорення. При огляді слизової оболонки ротової порожнини

першої групи тварин, в яких після формування афтозних дефектів проводилася терапія шляхом накладання пов'язок з кератопластичним гелем виявлені одиничні поверхневі ерозії округлої або овальної форми діаметром до 3-3,5 мм. При мікроскопічному вивченні слизова оболонка ротової порожнини тварин даної групи була покрита багат шаровим плоскоклітинним незроговілим епітелієм за винятком поверхні ясен (рис. 1). В цілому, в епітелії, не дивлячись на збереження його нерівномірної товщини, спостерігалось чітке розділення на шари. Поверхневі клітини шиповидного шару уплощені та близькі до веретеноподібної форми, явища пікнозу помірно виражені. Цитоплазма поверхневих епітеліоцитів представлена тонкою інтенсивно забарвленою облямівкою. Сосочковий шар згладжений. Не дивлячись на наявність множинних ділянок поглиблень на поверхні епітелію ні в одному з препаратів вони не доходять до базальної мембрани, виразкові дефекти відсутні.

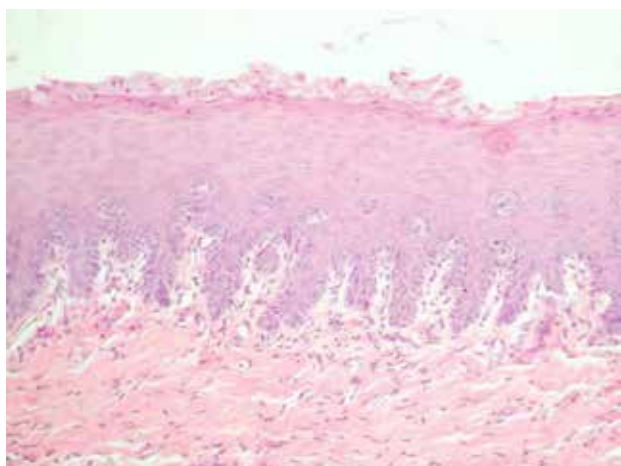


Рис. 1. Наявність невиражених некробіотичних процесів в поверхневих шарах епітелію з одиничними клітинами запального ряду. Відновлення клітинних шарів епітелію. Помірно виражений акантоз. Помірно виражений склероз сосочкового шару власної пластинки слизової оболонки. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення x200

У міру наближення до базальної мембрани клітини шиповидного шару збільшувались в об'ємі за рахунок збільшення як ядра, так і цитоплазми клітини. Форма клітин при цьому змінюється з ромбоподібної на полідральну, а орієнтація епітеліоцитів з горизонтальної в поверхневих шарах, на вертикальну в базальних з перпендикулярним напрямом осі базальних епітеліоцитів до базальної мембрани. Ядра базальних епітеліоцитів овальної форми, однорідні, гіперхромні; цитоплазма базофільна. У товщі епітеліального

пласта зустрічались як одиничні, так і розташовані групами еозинофіли, нейтрофіли, лімфоцити. В цілому їх кількість невелика.

У власне слизовій оболонці ясен добре виражений, розташований під епітелієм, сосочковий шар, в якому окрім рихлої сполучної тканини визначалась наявність колагенових волокон (рис. 2). При цьому глибший сітчастий шар, представлений грубішими сполучно-тканинними волокнами з менш вираженими змінами. У той час відмічаються поля вираженого склерозу власної пластинки слизової оболонки. Поверхневі тонкі, ніжні, звиті волокна ретикулів утворюють базальну мембрану і мережу строми.

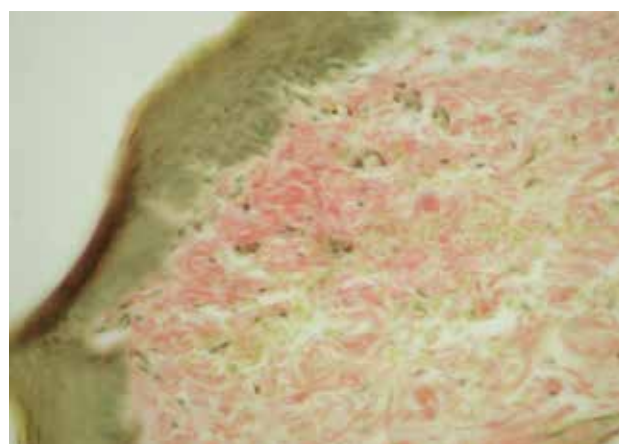


Рис. 2. Поява колагенових волокон в поверхневих відділах власної пластинки слизової оболонки. Повнокров'я кровоносних судин. Забарвлення пікрофуксином по ван Гізону. Збільшення x400

Між волокнами розташовуються клітинні елементи (фібробласти, гістіоцити, лімфоцити, огрядні клітки, макрофаги, еозинофіли, нейтрофіли). Серед фібробластів як в сосочковому шарі, так і в сітчастому шарі переважають зрілі клітини. Огрядні клітини локалізуються невеликими групами довкола судин переважно у сосочковому шарі власної оболонки. Лімфоїдні елементи розсіяні між сполучнотканинними волокнами рівномірно, без формування крупних осередкових скупчень.

У міру віддалення від поверхні серед сполучнотканинних волокон переважають колагенові, розташовані як поодинокі, так і невеликими пучками; кордон їх переходу в періодонт нечіткий. Колагенові волокна при забарвленні по ван Гізону фуксинофільні. Періодонтальна зв'язка представлена сполучною тканиною ретикулярної будови, розташовується на всьому протязі періодонтальної щілини, при цьому серед клітинного складу переважають фібробласти, що локалізуються

переважно біля кореня зуба. Судини мікроциркуляторного русла помірно повнокровні, залежно від напрямку зрізу округлої, овальної або витягнутої форми. Базальні мембрани судин тонкі. Ендотелій судин соковитий з крупними світлими ядрами.

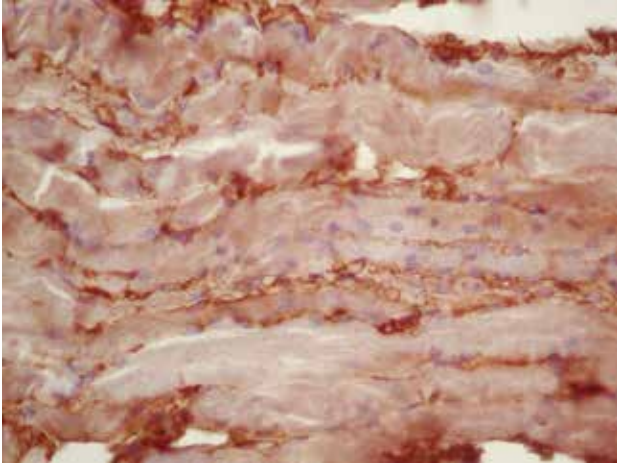


Рис. 3. Активність ендотеліальної NO-синтази поза судинним руслом. Пероксидазна реакція з МКА до ендотеліальної NO-синтази. Збільшення x400

Розподіл ендотеліальної NO-синтази в групі кролів, яким застосовували лише кератопластичний гель, при постановці пероксидазної реакції спостерігалась переважно в судинних структурах з чітким фарбуванням ендотелію. Одночасно, зустрічалась наявність позитивно забарвлених структур в периваскулярному просторі зі зменшенням ступеня інтенсивності в міру віддалення від судини. Проведення цитофотометрії вказує показники накопичення ендотеліальної NO-синтази в стінці судин на рівні $0,63 \pm 0,10$ ум.од., в периваскулярному просторі $0,31 \pm 0,06$ умов.од. (рис. 3).

Результати пероксидазної реакції з індукційною фракцією NO-синтази в даній групі кролів виявляють незначне забарвлення з наявністю зон помірної і слабкої інтенсивності. Цитофотометричне дослідження показує інтенсивність реакції на iNOs рівню $0,37 \pm 0,13$ умов.од.

При огляді слизової оболонки ротової порожнини другої групи тварин, в яких після формування афтозних дефектів проводилася терапія шляхом застосування озонотерапії, у однієї тварини виявлена поверхнева ерозія округлої форми діаметром 2 мм. Гістологічне вивчення слизової оболонки ротової порожнини тварин даної групи виявляє, що вона покрита багат шаровим плоскоклітинним незроговілим епітелієм. Епітелій з наявністю як потовщень, так і його стоншення

до 4-5 клітинних рядів, але ні в одному з випадків стоншення епітелію не досягало базальної мембрани.

У місцях попередніх пошкоджень слизової оболонки виявлялись добре виражені явища епітелізації з напливом нових епітеліальних клітин на пошкоджені ділянки (рис. 4), які, у свою чергу, за рахунок проліферації пошкодженого епітелію відновлювали свою цілісність. Однією з ознак проліферативної активності епітеліальних клітин є наявність виражених акантотичних тяжів та виражена базофілія клітин базального шару.

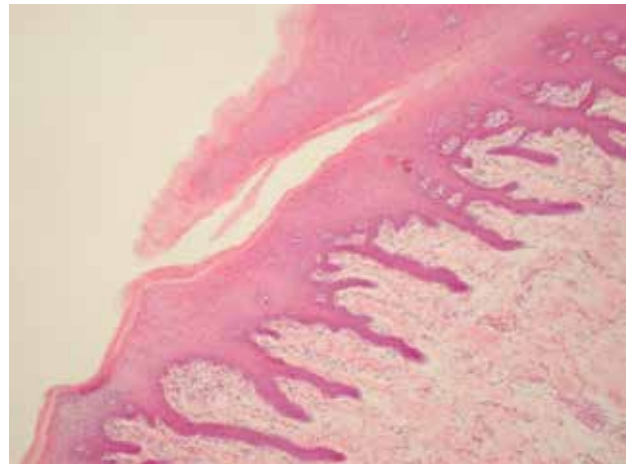


Рис. 4. Добре виражена епітелізація на місці афтозного дефекту. Виражені акантотичні тяжі. Виражена базофілія клітин базального шару. Відсутність запальних клітин в товщі епітеліального пласта. Забарвлення гематоксиліном і еозинном. Збільшення x 100

Поверхневі клітини шиповидного шару були також уплощені і близькі до веретеноподібної форми. Цитоплазма поверхневих епітеліоцитів представлена тонкою інтенсивно забарвленою облямівкою. Є місця стоншення шипуватого шару до двох-трьох клітин. Сосочковий шар згладжений. Незважаючи на наявність множинних ділянок поглиблень на поверхні епітелію, ні в одному з препаратів вони не доходять до базальної мембрани, а виразкові дефекти відсутні. У міру наближення до базальної мембрани клітини шиповидного шару збільшуються в об'ємі за рахунок збільшення як ядра, так і цитоплазми клітини. Форма клітин при цьому змінюється з ромбоподібної на поліедральну, а орієнтація епітеліоцитів з горизонтальної в поверхневих шарах, на вертикальну в базальних з перпендикулярним напрямом осі базальних епітеліоцитів до базальної мембрани. Ядра базальних епітеліоцитів овальної форми, однорідні, гіперхромні; цитоплазма з вираженою базофілією. У товщі епітеліального

пласта зустрічаються одиничні еозинофіли, нейтрофіли, лімфоцити.

Спостережувана в попередній групі пошарова орієнтація епітеліоцитів більш виражена, не дивлячись на те, що форма клітин стала більшою мірою поліморфна, в той же час овальна форма ядер епітеліоцитів базального шару збережена. Епітеліоцити з вираженою вакуолізацією, особливо в ділянках розростання епітелію, проникаючих в належну тканину, де виражені дистрофічні зміни епітеліоцитів зустрічаються по всій товщі епітеліального пласта. Відмічались ділянки з різко вираженим сплюсненням епітеліоцитів базального шару, з напрямом їх осі практично паралельно базальній мембрані. Базальна мембрана нерівномірної товщини, але товще, ніж в попередній групі. Акантотичні тяжі власної пластинки грубі (рис. 4), відмічався виражений склероз підлеглої сполучної тканини (рис. 5). Волокна ретикулінів випрямлені, потовщені, ущільнені, частина з них гомогенізує. Колагенові волокна зібрані в пучки, відмічались ділянки їх гіалінізації, зони фрагментації і лізису колагенових волокон.

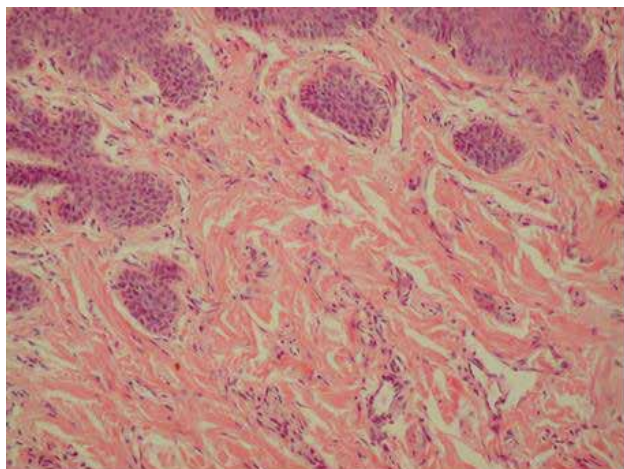


Рис. 5. Виражений склероз підлеглої сполучної тканини. Волокна ретикулінів випрямлені, потовщені, ущільнені, частина з них гомогенізує. Колагенові волокна зібрані в пучки, відмічаються ділянки їх гіалінізації, зони фрагментації і лізису колагенових волокон. Потовщення стінок судин мікроциркуляторного русла. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x 200

У клітинному складі переважали фіброцити. На фоні виражених ознак стратифікації, невираженого набряку сполучної тканини відмічалась наявність (переважно в периваскулярному просторі) лімфоцитарно-гістоцитарних фокусів, що складаються з декількох клітин, в основному лімфоцитарного ряду.

Стінки судин виглядали декілька потовщеними за рахунок периваскулярних склеротичних змін (рис. 6). Ендотеліальні і адвентиціальні клітини декілька збільшені в розмірах, місцями вибухають в просвіт судин. Ядра ендотеліоцитів великі, гіперхромні.

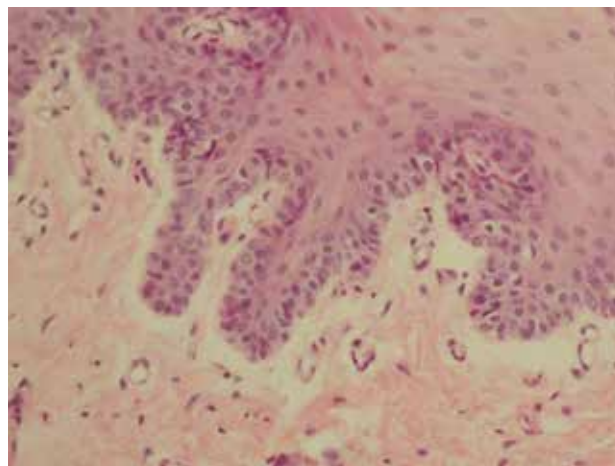


Рис. 6. Сплюснені поверхневі клітини. Вертикальне розташування клітин базального шару. Відсутність запальних інфільтратів. Тонкостінні судини мікроциркуляторного русла. Помірно виражені акантотичні тяжі. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x400

Мікроциркуляторне русло добре розвинене, серед капілярів зустрічаються як молоді, так і зрілі судини. У периваскулярному просторі зустрічаються фіброцити, фібробласти, лімфоцити. Базальні мембрани судин нерівномірно потовщені.

Також як і у тварин, виведених на 2-у добу після початку експерименту, розподіл ендотеліальної NO-синтази в даній групі кролів при постановці пероксидазної реакції спостерігається переважно в судинних структурах з чітким фарбуванням ендотелію. Позитивно забарвлені структури в периваскулярному просторі не виражені, з їх зменшенням міри інтенсивності у міру віддалення від судин. Проведення цитофотометрії вказує, що показники накопичення ендотеліальної NO-синтази в стінці судин на рівні $0,71 \pm 0,07$ умов.од., а у периваскулярному просторі – $0,29 \pm 0,05$ умов.од.

Результати пероксидазної реакції з індукбельною фракцією NO-синтази в даній групі кролів встановили незначне фарбування з наявністю зон помірної і слабкої інтенсивності. Цитофотометричне дослідження показує інтенсивність реакції на iNOs рівню $0,39 \pm 0,08$ умов.од.

При огляді слизової оболонки ротової порожнини третьої групи тварин, в яких після форму-

вання афтозних дефектів проводилася терапія шляхом поєднаного застосування озонотерапії і кератопластичного гелю, було встановлено, що ні в однієї тварини на поверхні слизової оболонки ерозій, виразок або афтозних дефектів виявлено не було. Слизова оболонка ротової порожнини тварин цієї групи, також як і в обох попередніх, покрита багат шаровим плоскоклітинним незроговілим епітелієм. Проте в даній групі, епітелій найбільш рівномірний по товщині, що робить його схожим з таким в групі контролю. В той же час зустрічаються його незначні потовщення. Зон стоншення епітелію не спостерігалось. Поверхневі клітини шиповидного шару плоскі, близькі до веретеноподібної форми, а явища пікнозу не виявлені (рис. 6). Цитоплазма поверхневих епітеліоцитів представлена тонкою еозинофільною інтенсивно забарвленою облямівкою. У міру наближення до базальної мембрани клітини збільшуються в об'ємі за рахунок збільшення як ядра, так і цитоплазми клітин. Форма клітин при цьому змінюється з витягнутої на овальну, одночасно змінювалась й орієнтація епітеліоцитів практично на строго вертикальну в базальних відділах. Ядра базальних епітеліоцитів добре контурують, овальної форми, однорідні, гіперхромні; цитоплазма помірно базофільна. Розташування базального шару клітин було правильне, в один ряд, без «вистрибування» клітин. У товщі епітеліального пласта лімфо-лейкоцитарні елементи практично відсутні. Базальна мембрана неоднорідна, нерівномірної товщини. Акантотичні тяжі власної пластинки помірно виражені.

У власній пластинці слизової оболонки виявляється поверхневий сосочковий шар, що складається з пухккої сполучної тканини, представлений переважно еластичними волокнами (рис. 7) і глибший сітчастий шар, представлений грубішими сполучно-тканинними волокнами (переважно аргирофільні волокна). У той час в сосочковому шарі визначаються не лише тонкі, звиті волокна ретикулінів, але і окремі колагенові волокна.

Розташовані між волокнами клітинні елементи (фібробласти, гістіоцити, лімфоцити, огрядні клітини, макрофаги) небагаточисельні. Серед фібробластів як в сосочковому шарі, так і в сітчастому шарі переважають зрілі клітини. Лімфоїдні елементи розсіяні між сполучнотканинними волокнами рівномірно, без формування крупних осередкових скупчень. Еозинофіли відсутні, ознак накопичення запального ексудату немає.

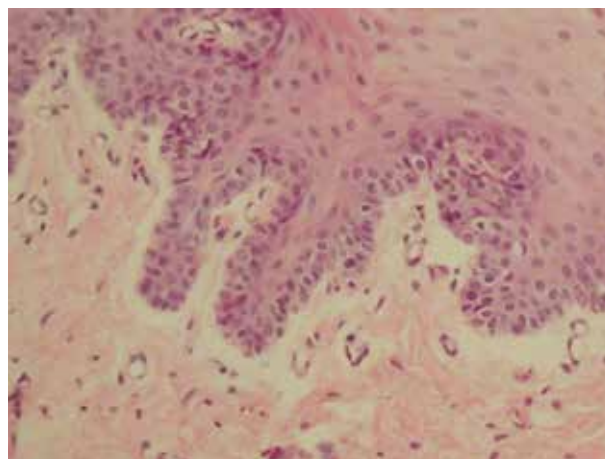


Рис. 7. Пухка сполучна тканина, представлена переважно еластичними волокнами. Помірне повнокров'я кровоносних судин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x400

По мірі віддалення від поверхні серед сполучнотканинних волокон переважають колагенові, розташовані як поодинокі, так і невеликими пучками; кордон їх переходу в періодонт нечіткий. Колагенові волокна при забарвленні по ван Гізону фуксинофільні. Періодонтальна зв'язка представлена сполучною тканиною ретикулярної будови, розташовується на всьому протязі періодонтальної щілини, при цьому серед клітинного складу переважають фібробласти, що локалізуються переважно біля кореня зуба. Судини мікроциркуляторного русла помірно повнокровні, залежно від напрямку зрізу округлої, овальної або витягнутої форми. Базальні мембрани судин тонкі, без ознак переривання їх ходу або потовщення. Ендотелій судин соковитий з крупними світлими ядрами.

Розподіл ендотеліальної NO-синтази в даній групі кролів при постановці пероксидазної реакції спостерігається переважно в судинних структурах з чітким фарбуванням ендотелію. Проведення цитофотометрії встановило, що показники накопичення ендотеліальної NO-синтази в стінці судин спостерігається на рівні $0,82 \pm 0,09$ умов.од., а у периваскулярному просторі – $0,23 \pm 0,07$ умов.од.

Результати пероксидазної реакції з індукбельною фракцією NO-синтази в даній групі кролів виявили незначне фарбування з наявністю зон помірної і слабкої інтенсивності (рис. 8). Цитофотометричне дослідження встановило, що інтенсивність реакції на iNOs дорівнює $0,26 \pm 0,08$ умов.од.

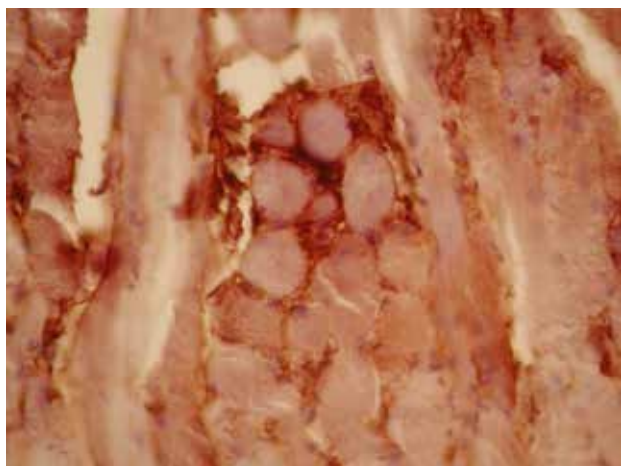


Рис. 8. Розподілення ендотеліальної NO-синтази переважно в судинних структурах з чітким фарбуванням ендотелію. Пероксидазна реакція з МКА до ендотеліальної No-синтази. Збільшення x200

Таким чином, в умовах експерименту на тваринах встановлено, що при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті формується комплекс ерозивно-виразкових змін з супутніми запальними, дистрофічними, дисциркуляторними процесами, що супроводжується підвищенням активності індукцибельної синтази оксиду азоту більш ніж в два рази (з $0,21 \pm 0,05$ до $0,79 \pm 0,06$ умов.од.). Ступінь активності індукцибельної фракції NO-синтази більш виражений в зонах безпосередньо прилеглих до ерозій слизової оболонки та в ділянках формування виразкових дефектів. Застосування озонотерапії в комплексі з кератопластичним гелем дозволяє поліпшити стан мікроциркуляторного русла слизової оболонки, що проявляється у відновленні констрикторно-ділятаторних механізмів судинного тону, який являється одним із важливих механізмів стабілізації обміну оксиду азоту, що і було доведено в експерименті на тваринах.

Література

1. Анисимова И.В., Недосеко В.Б., Ломиашвили Л.М. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ. Москва: Мед. книга; Издательство «Стоматология», 2008. 191 с.
2. Зазулевская Л.Я., Мезгильбаева Д.М., Искокова М.К. Сравнительные аспекты лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой полости рта. *Проблемы стоматологии*. 2002. № 1. С. 47-49.
3. Cho S.J., Kim H.W., Kim B.Y., Cho S.I., Sam So Eum. A herb extract, as the remedy for allergen-induced asthma in mice. *PulmPharmacolTher.* 2008. № 21. P. 578-83.
4. Ginat W. Mirowski. Aphthous stomatitis. *Med. specialties*. 2013. Vol. 6, № 2.P. 486.

5. Каменецкая Т.М. Аэроионотерапия [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http:// www.golkom.ru](http://www.golkom.ru)
6. Прохончуков А.А. Лазерная физиотерапия стоматологических заболеваний. *Стоматология*. 1995. Т. 74. № 6. С. 23-31.
7. Прикулс В.Ф. Опыт применения излучения гелий-неонового лазера при лечении больных рецидивующим афтозным стоматитом. *Стоматология*. 2010. № 6. С. 20-22.
8. Сабанцева Е.Г., Рабинович И.М. Опыт клинического применения экзогенного оксида азота при лечении афтозного стоматита. *Клиническая стоматология*. 2013. № 2. С. 58-60.
9. Маланчук В.А. Озонотерапия в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Киев, 2000. 46 с.
10. Фаизов Т.Т., Белопухов В.М., Нокам М.Э., Чубайдулина Е.Е. Лечение острых одонтогенных процессов с применением озона. *Стоматология для всех*. 2001. С. 486-488.
11. Ганичев В.В. Применение озона в терапевтической стоматологии // Материалы V Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты применения озона в медицине и быту». Ялта, 2007. – С. 138.
12. Зазулевская Л.Я., Мезгильбаева Д.М., Искокова М.К. Сравнительные аспекты лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой полости рта. *Проблемы стоматологии*. 2002. № 1. С. 47-49.
13. Cho S.J., Kim H.W., Kim B.Y., Cho S.I., Sam So Eum. A herb extract, as the remedy for allergen-induced asthma in mice. *PulmPharmacolTher.* 2008. № 21. P. 578-83.
14. Kim H., Ahn Y.T., Kim Y.S., Cho S.I., An W.G. Antiasthmatic effects of schizandrae fructus extract in mice with asthma. *Pharmacogn Mag.* 2018. Jan-Feb. № 10(1). P. 80–85.
15. Yoshida M., Leigh R., Matsumoto K., Wattie J., Ellis R., O'Byrne P.M., et al. Effect of interferon-gamma on allergic airway responses in interferon-gamma-deficient mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012. № 166. P. 451-6.
16. Wei X.Q., Charles I.G., Smith A., Ure J., Feng G.J., Huang F.P., Xu D., Muller W., Moncada S., Liew F.Y. Altered immune responses in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Nature.* 1995. 1. № 375(6530). P408-411.
17. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника: Руководство. Москва: Медицина, 1996, 544 с.
18. Кравченко Л.І. Патогенетичне обґрунтування застосування озонотерапії в комплексному лікуванні ХРАС у дітей з обтяженим алергологічним анамнезом : дис... канд.мед.наук : 14.00.21. Харків, 2017.

References

1. Anisimova I.V., Nedoseko V.B., Lomiashvili L.M. (2008). *Klinika, diagnostika i lechenie zabolevaniy slizistoy obolochki rta i губ [Clinic, diagnosis and treatment*

of diseases of the mucous membrane of the mouth and lips]. Moskva : Med. kniga; Izdatel'stvo «Stomatologiya» [in Russian].

2. Zazulevskaya L.Ya., Mezgil'baeva D.M., Iskakova M.K. (2002). Sravnitel'nye aspekty lecheniya erozivno-yazvennykh porazheniy slizistoy polosti rta [Comparative aspects of the treatment of erosive and ulcerative lesions of the oral mucosa]. *Problemy stomatologii – Problems of dentistry*, 1, 47-49 [in Russian].

3. Cho S.J., Kim H.W., Kim B.Y., Cho S.I., Sam So Eum. (2008). A herb extract, as the remedy for allergen-induced asthma in mice. *PulmPharmacolTher*, 21, 578-83.

4. Ginat W. Mirowslci. (2013). Aphthous stomatitis. *Med. specialties*, 6, 2, 486.

5. Kamenetskaya T.M. Aeroionoterapiya [Elektronnyy resurs] Aeroionotherapy [Electronic resource]. Retrived from <http://www.golkom.ru> [in Russian].

6. Prokhonchukov A.A. (1995). Lazernaya fizioterapiya stomatologicheskikh zabolevaniy [Laser physiotherapy of dental diseases]. *Stomatologiya – Dentistry*, 74, 6, 23-31 [in Russian].

7. Prikuls V.F. (2010). Opyt primeneniya izlucheniya geliy-neonovogo lazera pri lechenii bol'nykh retsidiviruyushchim aftoznym stomatitom [Experience in the use of helium-neon laser radiation in the treatment of patients with recurrent aphthous stomatitis]. *Stomatologiya – Dentistry*, 6, 20-22 [in Russian].

8. Sabantseva E.G., Rabinovich I.M. (2013). Opyt klinicheskogo primeneniya ekzogenogo oksida azota pri lechenii aftoznogo stomatita [Experience of clinical application of exogenous nitric oxide in the treatment of aphthous stomatitis]. *Klinicheskaya stomatologiya – Clinical dentistry*, 2, 58-60 [in Russian].

9. Malanchuk V.A. (2000). *Ozonoterapiya v stomatologii i chelyustno-litsevoy khirurgii [Ozone therapy in dentistry and maxillofacial surgery]*. Kiev [in Russian].

10. Faizov T.T., Belopukhov V.M., Nokam M.E., Chubaydulina E.E. (2001). Lechenie ostrykh odontogennykh protsessov s primeneniem ozona [Treatment of acute odontogenic processes with the use

of ozone]. *Stomatologiya dlya vsekh – Dentistry for everyone*, 486-488 [in Russian].

11. Ganichev V.V. (2007). Primenenie ozona v terapevticheskoy stomatologii. Materialy V Vseukrainskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Sovremennye aspekty primeneniya ozona v meditsine i bytu» [The use of ozone in therapeutic dentistry. Materials of the V All-Ukrainian scientific and practical conference with international participation "Modern aspects of ozone application in medicine and everyday life"]. Yalta, 138 [in Russian].

12. Zazulevskaya L.Ya., Mezgil'baeva D.M., Iskakova M.K. (2002). Sravnitel'nye aspekty lecheniya erozivno-yazvennykh porazheniy slizistoy polosti rta [Comparative aspects of the treatment of erosive and ulcerative lesions of the oral mucosa]. *Problemy stomatologii – Problems of dentistry*, 1, 47-49 [in Russian].

13. Cho S.J., Kim H.W., Kim B.Y., Cho S.I., Sam So Eum. (2008). A herb extract, as the remedy for allergen-induced asthma in mice. *PulmPharmacolTher*, 21, 578-83.

14. Kim H., Ahn Y.T., Kim Y.S., Cho S.I., An W.G. (2018). Antiasthmatic effects of schizandrae fructus extract in mice with asthma. *Pharmacogn Mag. Jan-Feb*, 10(1), 80–85.

15. Yoshida M., Leigh R., Matsumoto K., Wattie J., Ellis R., O'Byrne P.M., et al. (2012). Effect of interferon-gamma on allergic airway responses in interferon-gamma-deficient mice. *Am J RespirCrit Care Med.*, 166, 451-6.

16. Wei X.Q., Charles I.G., Smith A., Ure J., Feng G.J., Huang F.P., Xu D., Muller W., Moncada S., Liew F.Y. (1995). Altered immune responses in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Nature*, 1;375(6530), P408-411.

17. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника: Руководство. М: Медицина. – 1996. – 544 с. [in Russian].

18. Kravchenko L.I. (2017). Patogenetychne obgruntuvannja zastosuvannja ozonoterapii' v kompleksnomu likuvanni HRAS u ditej z obtjazhenym alergologichnym anamnezom [Pathogenetic justification of the use of ozone therapy in the complex treatment of GRAS in children with a burdened allergic history]. Candidate's thesis. Harkiv [in Ukrainian].