



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120435** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)

G01N 33/53 (2006.01)

G01N 33/577 (2006.01)

A61B 10/00

A61K 36/48 (2006.01)

A61K 36/899 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2017 00217**

(22) Дата подання заявки: **06.01.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **10.12.2019**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **12.06.2017, Бюл.№ 11**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.12.2019, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):

**Кравченко Лариса Ігорівна (UA),
Ковач Ілона Василівна (UA),
Назарян Розана Степанівна (UA),
Гаргін Віталій Віталійович (UA)**

(73) Власник(и):

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)**

(74) Представник:

Голданська Анна Вадимівна

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

Ковач І.В., Кравченко Л.І., Гаргін В.В.
Активність індукцибельної синтази оксиду
азота при хроническом рецидивирующем
афтозном стоматите / І.В. Ковач, Л.І.
Кравченко, В.В. Гаргін // Медицина сьогодні
і завтра. Харів: ХНМУ - 2015. - №4 (69). -
С.16-19

Yildirim M., Baysal V., Inaloz H.S., Doguc D.
The significance of serum nitric oxide levels in
Behçet's disease and recurrent aphthous
stomatitis / M. Yildirim, V. Baysal, H.S. Inaloz,
D. Doguc // J. Dermatol. - 2004, Dec. - 31(12).
- P.983-988

Назарян Р.С., Огурцов А.С., Гаргін В.В.
Влияние ПАЙЛЕР – светотерапии на
морфофункциональное состояние тканей
пародонта при использовании несъемной
ортодонтической техники / Р.С. Назарян,
А.С. Огурцов, В.В. Гаргін // Український
медичний альманах. - 2013. - Том 16, № 1
(додаток). - С.84-86

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ МІСЦЕВОЇ ТЕРАПІЇ АФТОЗНОГО СТОМАТИТУ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини, а саме до стоматології та патологічної анатомії, і способу оцінки ефективності місцевої терапії афтозного стоматиту, який включає дослідження біологічних зразків порожнини рота, при цьому досліджують слизову оболонку ротової порожнини за допомогою імуногістохімічного аналізу шляхом постановки непрямой

UA 120435 C2

імунопероксидазної реакції з моноклональними антитілами до ендотеліальної (eNOs) та індукцибельної (iNOs) фракцій NO-синтази з наступною візуалізацією реакції, вивченням мікропрепаратів на мікроскопі з подальшим визначенням інтенсивності реакцій після дії на попередньо змодельований процес афтозного стоматиту олією Катомас, озоном та поєднаним впливом олії Катомас та озону, при цьому ефективність місцевої терапії оцінюють за розподілом фракцій NO-синтази в судинних структурах: за показником накопичення фракції eNOs в стінці судин і периваскулярному просторі та за інтенсивністю iNOs фракції.

Винахід належить до медицини, а саме до стоматології та патологічної анатомії, і може бути використаним для оцінки ефективності місцевої терапії афтозного стоматиту.

Афтозний стоматит - це одне із частих запальних захворювань порожнини рота, яким за різними даними страждають від 10 % до 40 % дітей та дорослих різного віку. Характерною ознакою цієї форми стоматиту є наявність на слизовій оболонці афт - виразкоподібних дефектів, які можуть бути поодинокими або численними.

Лікування афтозного стоматиту направлено на зменшення больових відчуттів і дискомфорту, загоєння області ураження, зниження кількості і частоти виникнення афт. Курс, як правило, включає місцеву та загальну терапію. Лікарські засоби призначають з врахуванням симптомів та тяжкості захворювання.

Місцева терапія передбачає, в першу чергу, обробку антисептичними та/чи антибактеріальними засобами порожнини рота та самих виразок. Також можуть бути використані різні стоматологічні мазі, гелі, спреї, розсмоктуючі таблетки з протимікробною дією. Основу лікування складає регулярне полоскання порожнини рота спеціальними антисептичними розчинами і відварами лікарських трав. Як фізіотерапія можуть бути призначені електро- та фонофорез, лазеротерапія, озонотерапія тощо.

Оцінка ефективності місцевої терапії афтозного стоматиту є актуальною задачею практичної стоматології у зв'язку з частою хронізацією процесу, тяжким рецидивуючим перебігом та важливою соціальною значущістю захворювання.

У сучасних концепціях патогенезу афтозного стоматиту вирішальне значення надається порушенням в імунній системі. За даними багатьох вчених у пацієнтів з афтозним стоматитом виявлено пригнічення клітинного імунітету [Рабинович О.Ф. Рецидивирующий афтозный стоматит: классификация, клинические формы и лечение / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович // Стоматология. - 2010. - Т. 78, № 3. - С. 76-79]. Також важливу роль відводять аутоімунним процесам, які викликають тканинні пошкодження. Певне значення має і так звана перехресна імунна реакція: пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів і зниження продукції ІЛ-1 та ІЛ-2, які визначають тяжкість перебігу афтозного стоматиту [Burgan S.Z. Hematologic status in patients with recurrent aphthous stomatitis in Jordan / S.Z. Burgan, F.A. Sarwair, Z.O. Amarin // Saudi Med J. - 2009. - Vol. 27, № 3. - P. 381-384].

Тривалий запальний процес призводить до виснаження захисних механізмів на рівні слизової оболонки, що супроводжується зміною рівня гуморального імунітету, а також деяких факторів неспецифічного захисту порожнини рота. Пригнічення місцевого імунітету порожнини рота впливає як на виникнення афтозного стоматиту, так і на його перебіг та виникнення рецидивів надалі. Для вивчення гуморального імунітету в порожнині рота загальноприйнятим є визначення вмісту в ротовій рідині такого показника, як секреторний імуноглобулін А. Ключову роль у системі антимікробного захисту ротової порожнини виконує фермент лізоцим, який руйнує бактерії і віруси.

У зв'язку з вищевикладеним, для оцінки ефективності лікування афтозного стоматиту використовують аналіз динаміки активності неспецифічної резистентності порожнини рота.

Так, наприклад, відомий спосіб оцінки неспецифічної резистентності порожнини рота при лікуванні афтозного стоматиту [Ковач І.В. Динаміка показників неспецифічної резистентності порожнини рота у дітей при лікуванні хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту / І.В. Ковач, Л.І. Кравченко // Современная стоматология. - 2015. - № 5. - С. 31-35]. В ротовій рідині автори визначали вміст лізоциму, рівень секреторного імуноглобуліну А та рівень альфа-дефензинів.

Даний спосіб оцінки ефективності місцевої терапії афтозного стоматиту є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

В основу винаходу поставлено задачу розширення арсеналу способів оцінки ефективності місцевої терапії афтозного стоматиту.

Задачу, яку поставлено в основу винаходу, вирішують тим, що у відомому способі оцінки ефективності місцевої терапії афтозного стоматиту, який включає дослідження біологічних зразків порожнини рота, згідно з винаходом, досліджують слизову оболонку ротової порожнини за допомогою імуногістохімічного аналізу шляхом постановки непрямой імунопероксидазної реакції з моноклональними антитілами до ендотеліальної (eNOs) та індукцибельної (iNOs) фракцій NO-синтази фірми Thermo scientific з наступною візуалізацією реакції за допомогою набору UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen, вивченням мікропрепаратів на мікроскопі з подальшим визначенням інтенсивності реакції за допомогою програми "Olympus DP-soft version 3.2" після дії на попередньо змодельований процес афтозного стоматиту олією Катомас, озоном та поєднанням впливом олії Катомас та озону, при

цьому ефективність місцевої терапії оцінюють за розподілом фракцій NO-синтази в судинних структурах: за показником накопичення фракції eNOs в стінці судин і периваскулярному просторі та за інтенсивністю iNOs фракції; при цьому місцеву терапію афтозного стоматиту за допомогою олії Катомас оцінюють як ефективну при реєстрації показників накопичення eNOs фракції в стінці судини на рівні $0,63 \pm 0,10$ ум.од., в периваскулярному просторі - $0,31 \pm 0,06$ ум.од. та інтенсивності реакції на iNOs $0,37 \pm 0,13$ ум.од.; при цьому місцеву терапію афтозного стоматиту за допомогою озону оцінюють як ефективну при реєстрації показників накопичення eNOs фракції в стінці судини на рівні $0,71 \pm 0,07$ ум.од., в периваскулярному просторі - $0,29 \pm 0,05$ ум.од. та інтенсивності реакції на iNOs $0,39 \pm 0,08$ ум.од.; при цьому місцеву терапію афтозного стоматиту за допомогою одночасного призначення олії Катомас та озону оцінюють як ефективну при реєстрації показників накопичення eNOs фракції в стінці судини на рівні $0,82 \pm 0,09$ ум.од., в периваскулярному просторі - $0,23 \pm 0,07$ ум.од. та інтенсивності реакції на iNOs $0,26 \pm 0,08$ ум.од.

Технічний ефект винаходу, а саме розширення арсеналу способів оцінки ефективності місцевої терапії афтозного стоматиту, обумовлений синергізмом заходів та засобів, які заявляються. Сукупність суттєвих ознак способу невідома із рівня техніки і створює зверхсумарний результат - оригінальний спосіб оцінки ефективності місцевої терапії афтозного стоматиту, який дозволяє досягнути точності оцінки ефективності терапії, якої раніше неможливо було досягти. Сукупність суттєвих ознак способу, яка є невідомою із рівня техніки, має суттєві відмінності відносно таких відомих способів оцінки ефективності місцевої терапії афтозного стоматиту та є неочевидною для фахівця. Відрізняє винахід те, що поєднане використання відомих в медицині заходів та засобів невідоме із рівня техніки і приводить до результату, який не витікає із очевидністю з відомих характеристик цих заходів та засобів, таким чином одержуючи значний зверхсумарний результат - створення нового способу оцінки ефективності місцевої терапії афтозного стоматиту.

Спосіб виконують наступним чином: досліджують слизову оболонку ротової порожнини за допомогою імуногістохімічного аналізу шляхом постановки непрямой імунопероксидазної реакції з моноклональними антитілами до ендотеліальної (eNOs) та індукцйбельної (iNOs) фракцій NO-синтази фірми Thermo scientific з наступною візуалізацією реакції за допомогою набору UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen, вивченням мікропрепаратів на мікроскопі з подальшим визначенням інтенсивності реакцій за допомогою програми "Olympus DP-soft version 3.2" після дії на попередньо змодельований процес афтозного стоматиту олією Катомас, озоном та поєднаним впливом олії Катомас та озону, при цьому ефективність місцевої терапії оцінюють за розподілом фракцій NO-синтази в судинних структурах: за показником накопичення фракції eNOs в стінці судин і периваскулярному просторі та за інтенсивністю iNOs фракції; при цьому місцеву терапію афтозного стоматиту за допомогою олії Катомас оцінюють як ефективну при реєстрації показників накопичення eNOs фракції в стінці судини на рівні $0,63 \pm 0,10$ ум.од., в периваскулярному просторі - $0,31 \pm 0,06$ ум.од. та інтенсивності реакції на iNOs $0,37 \pm 0,13$ ум.од.; при цьому місцеву терапію афтозного стоматиту за допомогою озону оцінюють як ефективну при реєстрації показників накопичення eNOs фракції в стінці судини на рівні $0,71 \pm 0,07$ ум.од., в периваскулярному просторі - $0,29 \pm 0,05$ ум.од. та інтенсивності реакції на iNOs $0,39 \pm 0,08$ ум.од.; при цьому місцеву терапію афтозного стоматиту за допомогою одночасного призначення олії Катомас та озону оцінюють як ефективну при реєстрації показників накопичення eNOs фракції в стінці судини на рівні $0,82 \pm 0,09$ ум.од., в периваскулярному просторі - $0,23 \pm 0,07$ ум.од. та інтенсивності реакції на iNOs $0,26 \pm 0,08$ ум.од.

Ефективність способу доведена морфологічними дослідженнями, які є "золотим стандартом" оцінки ефективності лікування.

Дослідження виконано на експериментальних тваринах - кролях-самцях голландської породи у віці 9 місяців.

Для морфологічного дослідження брали тканини слизової оболонки ротової порожнини з попередньо змодельованим афтозним стоматитом. Мікропрепарати вивчали після проведеної аплікації олією Катомас, дії озону та одночасної дії олії Катомас та озону на ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки порожнини рота кролів.

Після рутинної проводки фрагменти м'яких тканин ротової порожнини зі сформованими ерозіями і виразками забарвлювали гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван Гізоном. Імуногістохімічне дослідження виконували постановкою непрямой імунопероксидазної реакції з моноклональними антитілами до індукцйбельної фракції NO-синтази фірми Thermo scientific. Реакція візуалізувалася за допомогою набору UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo scientific).

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.

Результати морфологічного дослідження тканин слизової оболонки ротової порожнини кроля після аплікації олією Катомас на попередньо сформований афтозний стоматит: при огляді слизової оболонки ротової порожнини виявлено поодинокі поверхневі ерозії округлої або овальної форми діаметром до 3 мм.

При мікроскопічному вивченні слизова ротової порожнини тварин даної групи покрита багат шаровим плоскоклітинним неороговілим епітелієм за винятком поверхні ясен, яка покрита плоскоклітинним ороговілим епітелієм.

В цілому в епітелії, незважаючи на збереження його нерівномірної товщини, спостерігається чіткий поділ на шари. Поверхневі клітини шиповатого шару сплюснені, близькі до веретеноподібної форми, явища пікнозу помірно виражені. Цитоплазма поверхневих епітеліоцитів представлена тонкою інтенсивно забарвленою облямівкою. Є місця стоншування шиповатого шару до двох-трьох клітин. Сосочковий шар згладжений. Незважаючи на наявність множинних ділянок заглиблень на поверхні епітелію, ні в одному з препаратів вони не доходять до базальної мембрани, виразкові дефекти відсутні. У міру наближення до базальної мембрани клітини шиповатого шару збільшуються в обсязі за рахунок збільшення як ядра, так і цитоплазми клітини. Форма клітин при цьому змінюється з ромбовидної на багатогранну, а орієнтація епітеліоцитів - з горизонтальної в поверхневих шарах на вертикальну в базальних, з перпендикулярним напрямком осі базальних епітеліоцитів до базальної мембрани. Ядра базальних епітеліоцитів овальної форми, однорідні, гіперхромні; цитоплазма базофільна. У товщі епітеліального пласта зустрічаються як поодинокі, так і розташовані групами еозинофіли, нейтрофіли, лімфоцити. В цілому їх кількість невелика.

У власне слизовій оболонці ясен добре виражений сосочковий шар, який лежить під епітелієм і в якому крім пухкої сполучної тканини відзначається наявність колагенових волокон.

Більш глибокий сітчастий шар представлений більш грубими сполучнотканинними волокнами, з менш вираженими змінами. У той же час слід зазначити поля вираженого склерозу власної пластинки слизової оболонки. Поверхневі тонкі, ніжні, звивисті ретикулінові волокна утворюють базальну мембрану і мережу строми.

Між волокнами розташовуються клітинні елементи (фібробласти, гістіоцити, лімфоцити, гладкі клітини, макрофаги, еозинофіли, нейтрофіли). Серед фібробластів як в сосочковому шарі, так і в сітчастому шарі переважають зрілі клітини. Гладкі клітини локалізуються невеликими групами навколо судин переважно в сосочковому шарі власної оболонки. Лімфоїдні елементи розсіяні між сполучнотканинними волокнами рівномірно, без формування великих вогнищевих скупчень.

У міру віддалення від поверхні серед сполучнотканинних волокон переважають колагенові, розташовані як поодинокі, так і невеликими пучками, межа їх переходу в періодонт нечітка. Колагенові волокна при забарвленні за ван Гізоном 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, в залежності від напрямку зрізу округлої, овальної або витягнутої форми. Базальні мембрани судин тонкі. Ендотелій судин соковитий з великими світлими ядрами.

Розподіл ендотеліальної NO-синтази в даній підгрупі кролів при постановці пероксидазної реакції спостерігається переважно в судинних структурах з чітким забарвленням ендотелію. Одночасно зустрічається наявність позитивно забарвлених структур в периваскулярному просторі зі зменшенням ступеня інтенсивності у міру віддалення від судини. Проведення цитофотометрії реєструє показники накопичення ендотеліальної NO-синтази в стінці судин на рівні $0,63 \pm 0,10$ ум.од., в периваскулярному просторі - $31 \pm 0,06$ ум.од.

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 $0,37 \pm 0,13$ ум.од. (табл. 1).

Таблиця 1

Групи тварин	Ендотеліальна NO-синтаза в стінці судин, ум.од.	Ендотеліальна NO-синтаза в периваскулярному просторі, ум.од.	Індуцибельна фракція NO-синтази, ум.од.
Інтактні тварини	0,89±0,08	0,19±0,04	0,21±0,05
Афтозний стоматит	0,43±0,11	0,58±0,08	0,79±0,06
Олія	0,63±0,10	0,31±0,06	0,37±0,13
Озон	0,71±0,07	0,29±0,05	0,39±0,08
Олія+озон	0,82±0,09	0,23±0,07	0,26±0,08

Результати морфологічного дослідження тканин слизової оболонки ротової порожнини кролів після дії озону на попередньо сформований афтозний стоматит: при огляді слизової оболонки ротової порожнини групи тварин 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 неороговілим епітелієм.

Епітелій з наявністю як потовщень, так і стоншувань до 4-5 клітинних рядів, але ні в одному з випадків стоншення епітелію не досягає базальної мембрани. У місцях попередніх пошкоджень слизової оболонки виявляються добре виражені явища епітелізації з напливом нових епітеліальних клітин на пошкоджені ділянки, які, в свою чергу, за рахунок проліферації пошкодженого епітелію відновили свою цілісність. Однією з ознак проліферативної активності епітеліальних клітин є наявність виражених акантотичних тяжів, виражена базофілія клітин базального шару.

Поверхневі клітини шиповатого шару сплюснені, близькі до веретеноподібної форми, явища пікнозу не виражені. Цитоплазма поверхневих епітеліоцитів представлена тонкою інтенсивно забарвленою облямівкою. Є місця стоншення шиповатого шару до двох-трьох клітин. Сосочковий шар згладжений. Незважаючи на наявність множинних ділянок заглиблень на поверхні епітелію, ні в одному з препаратів вони не доходять до базальної мембрани, виразкові дефекти відсутні. У міру наближення до базальної мембрани клітини шиповатого шару збільшуються в обсязі за рахунок збільшення як ядра, так і цитоплазми клітини. Форма клітин при цьому змінюється з ромбовидної на багатогранну, а орієнтація епітеліоцитів - з горизонтальної в поверхневих шарах на вертикальну в базальних, з перпендикулярним напрямком осі базальних епітеліоцитів до базальної мембрани. Ядра базальних епітеліоцитів овальної форми, однорідні, гіперхромні; цитоплазма з вираженою базофілією. У товщі епітеліального пласта зустрічаються поодинокі еозинофіли, нейтрофіли, лімфоцити.

Видима пошарова орієнтація епітеліоцитів більш виражена, незважаючи 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, що проникають в підлягаючу тканину, де виражені дистрофічні зміни епітеліоцитів зустрічаються за всією товщиною епітеліального пласта. Відзначаються ділянки з різко вираженим сплюсненням епітеліоцитів базального шару, із направленням їх осі практично паралельно базальній мембрані. Базальна мембрана нерівномірної товщини.

Акантотичні тяжі власної пластини грубі, відзначається виражене склерозування підлягаючої сполучної тканини. Ретикулінові волокна випрямлені, потовщені, ущільнені, частина з них гомогенізована. Колагенові волокна зібрані в пучки, відзначаються ділянки їх гіалінізації, зони фрагментації і лізису колагенових волокон.

У клітинному складі переважають фіброцити. На фоні виражених ознак стратифікації, невираженого набряку сполучної тканини відзначається наявність переважно в периваскулярному просторі лімфоцитарно-гістоцитарних фокусів, які складаються з декількох клітин, в основному лімфоцитарного ряду.

Стінки судин виглядають дещо потовщеними за рахунок периваскулярних склеротичних змін. Ендотеліальні і адвентиційні клітини дещо збільшені в розмірах, місцями вибухають в просвіт судин. Ядра ендотеліоцитів великі, гіперхромні.

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.

Розподіл ендотеліальної NO-синтази в даній підгрупі кролів при постановці пероксидазної реакції спостерігається переважно в судинних структурах з чітким забарвленням ендотелію. Позитивно забарвлені структури в периваскулярному просторі не виражені, зі зменшенням ступеня інтенсивності у міру віддалення від судини. Проведення цитофотометрії реєструє показники накопичення ендотеліальної NO-синтази в стінці судин на рівні $0,71 \pm 0,07$ ум.од., в периваскулярному просторі - $0,29 \pm 0,05$ ум.од.

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 $0,39 \pm 0,08$ ум.од. (табл. 1)

Результати морфологічного дослідження тканин слизової оболонки ротової порожнини кролів після одночасної дії олії Катомас та озону на попередньо сформований афтозний стоматит: при огляді слизової оболонки ротової порожнини ні в однієї тварини на поверхні слизової ерозій, виразок або афтозних дефектів виявлено не було.

Слизова ротової порожнини тварин даної групи покрита багатоядерним плоскоклітинним неороговілим епітелієм. Однак в даній групі епітелій найбільш рівномірний за товщиною, що робить його схожим з таким у групі контролю. У той же час зустрічається його незначне потовщення. Зон стоншення епітелію не спостерігається. Поверхневі клітини шиповатого шару плоскі, близькі до веретеноподібної форми, явища пікнозу не виражені. Цитоплазма поверхневих епітеліоцитів представлена тонкою еозинофільною інтенсивно забарвленою облямівкою. У міру наближення до базальної мембрани клітини збільшуються в обсязі за рахунок збільшення як ядра, так і цитоплазми клітини. Форма клітин при цьому змінюється з витягнутою на овальну, одночасно змінюється і орієнтація епітеліоцитів практично на строго вертикальну в базальних відділах. Ядра базальних епітеліоцитів добре контуруються, овальної форми, однорідні, гіперхромні, цитоплазма помірно базофільна. Розташування базального шару клітин 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 виявляється поверхневий сосочковий шар, що складається з пухкої сполучної тканини, представлений переважно еластичними волокнами, і глибший сітчастий шар, представлений більш грубими сполучнотканинними волокнами (переважно аргірофільні волокна). У той же час в сосочковому шарі визначаються не тільки тонкі, звивисті ретикулінові волокна, а й окремі колагенові волокна.

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

У міру віддалення від поверхні серед сполучнотканинних волокон переважають колагенові, розташовані як поодинокі, так і невеликими пучками, межа їх переходу в періодонт нечітка. Колагенові волокна при забарвленні за ван Гізоном 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, в залежності від напрямку зрізу округлої, овальної або витягнутої форми. Базальні мембрани судин тонкі, без ознак переривання їх ходу або потовщення. Ендотелій судин соковитий з великими світлими ядрами.

Розподіл ендотеліальної NO-синтази в даній підгрупі кролів при постановці пероксидазної реакції спостерігається переважно в судинних структурах з чітким забарвленням ендотелію. Позитивно забарвлені структури в периваскулярному просторі не виражені, зі зменшенням ступеня інтенсивності у міру віддалення від судини. При проведенні цитофотометрії реєструються показники накопичення ендотеліальної NO-синтази в стінці судин на рівні $0,82 \pm 0,09$ ум.од., в периваскулярному просторі - $0,23 \pm 0,07$ ум.од., інтенсивність реакції на iNOs - $0,26 \pm 0,08$ ум.од. (табл. 1).

Таким чином, вирішена задача винаходу - розширення арсеналу способів оцінки ефективності місцевої терапії афтозного стоматиту шляхом цитофотометрії слизової оболонки порожнини рота. Технічний ефект винаходу одержаний за допомогою синергізму заходів, засобів та їх кількісних характеристик, які заявляються.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 Спосіб оцінки ефективності місцевої терапії афтозного стоматиту, який включає дослідження біологічних зразків порожнини рота, який **відрізняється** тим, що досліджують слизову оболонку ротової порожнини за допомогою імуногістохімічного аналізу шляхом постановки непрямой імунопероксидазної реакції з моноклональними антитілами до ендотеліальної (eNOs) та індукцибельної (iNOs) фракцій NO-синтази з наступною візуалізацією реакції, вивченням
- 10 мікропрепаратів на мікроскопі з наступним визначенням інтенсивності реакцій після дії на попередньо змодельований процес афтозного стоматиту олією Катомас, озоном та поєднаним впливом олії Катомас та озону, при цьому ефективність місцевої терапії оцінюють за розподілом фракцій NO-синтази в судинних структурах - за показником накопичення фракції eNOs в стінці судин і периваскулярному просторі та за інтенсивністю iNOs фракції, місцеву
- 15 терапію афтозного стоматиту за допомогою олії Катомас оцінюють як ефективну при реєстрації показників накопичення eNOs фракції в стінці судини на рівні $0,63 \pm 0,10$ ум.од., в периваскулярному просторі - $0,31 \pm 0,06$ ум.од. та інтенсивності реакції на iNOs - $0,37 \pm 0,13$ ум.од.; місцеву терапію афтозного стоматиту за допомогою озону оцінюють як ефективну при реєстрації показників накопичення eNOs фракції в стінці судини на рівні $0,71 \pm 0,07$ ум.од., в периваскулярному просторі - $0,29 \pm 0,05$ ум.од. та інтенсивності реакції на iNOs - $0,39 \pm 0,08$ ум.од.; місцеву терапію афтозного стоматиту за допомогою одночасного призначення олії Катомас та озону оцінюють як ефективну при реєстрації показників накопичення eNOs фракції в стінці судини на рівні $0,82 \pm 0,09$ ум.од., в периваскулярному просторі - $0,23 \pm 0,07$ ум.од. та інтенсивності реакції на iNOs - $0,26 \pm 0,08$ ум.од.

25

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601