

АНОТАЦІЯ

Сукманська Г.Д. Мікробіологічні аспекти розвитку афтозних стоматитів.
– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 “Охорона здоров’я” за спеціальністю 222 “Медицина”. – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2023.

Метою дисертаційної роботи є підвищення ефективності терапії афтозних стоматитів шляхом дослідження біологічних властивостей етіологічно значимих бактерій, розробки нових засобів топічної протимікробної терапії, обґрунтування рекомендацій щодо корекції схем лікування.

В патогенезі виникнення афтозних стоматитів первинні зміни слизової оболонки порожнини рота можуть виникати під дією чисельних негативних зовнішніх та внутрішніх чинників, таких як механічні, фізичні та хімічні травмування, імунологічні зсуви та гормональний дисбаланс на тлі чисельних соматичних захворювань тощо. Однак, в подальшому ключову роль у розвитку афтозних стоматитів відіграє мікробний чинник. Адже, слизова оболонка порожнини рота є одним з найщільніше заселених мікрофлорою локусів організму людини. Порушення цілісності слизової оболонки любого генезу створює умови для інвазії мікроорганізмів і поглиблення дефектів в результаті життєдіяльності останніх.

В процесі виконання роботи проведено бактеріологічне дослідження вмісту афт слизової оболонки порожнини рота 114 осіб з проявами стоматиту. Обстежених пацієнтів було поділено на чотири групи в залежності від наявності супутньої патології, особливостей та ступеню важкості перебігу захворювання. Паралельно у тих самих осіб досліджували мікрофлору інтактних ділянок слизової оболонки порожнини рота. Взяття матеріалу, висів на поживні середовища та підрахунок кількісних показників проводилось за

єдиною методикою, що дозволяє співставити показники, одержані у межах даного дослідження.

Встановлено, що мікробне навантаження ерозованих ділянок слизової оболонки було статистично достовірно вищим, ніж інтактних ділянок, у пацієнтів усіх груп спостереження. Щільність колонізації дна афт у кожній групі пацієнтів була приблизно на 2 lg КУО/мл вищою, ніж неушкоджених локусів. Уражені ділянки більш ніж у половині випадків інтенсивно колонізуються коменсальною ротовою мікрофлорою, завдяки життєдіяльності якої можуть поглиблюватись явища альтерації слизової оболонки. У 39,5 % обстежених пацієнтів крім домінуючих у вмісті афт симбіонтних для порожнини рота мікроорганізмів в процесі бактеріологічних досліджень були виявлені умовно-патогенні бактерії. Майже половина (48,1 %) виділених штамів умовно-патогенних мікроорганізмів представлені дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Грамнегативні палички родини *Enterobacteriaceae* займали друге після дріжджоподібних грибів місце за частотою виділення серед умовно-патогенних мікроорганізмів (26,9 %). Окрім вище означених, в окремих випадках в асоціаціях з коменсальними бактеріями виділялись представники родини *Staphylococcus*, ентерококи та грамнегативні неферментуючі бактерії. Однак, дослідження видового складу мікробіоти дна афт у пацієнтів з афтозними стоматитами не дозволяють встановити будь яких ознак специфічності мікробного ураження. Відмічені зміни видового і кількісного складу мікроорганізмів уражених ділянок слизової оболонки можуть виникати на тлі запалення слизової любого генезу.

Результати визначення чутливості виділених штамів бактерій до антибіотиків показали, що представники резидентної мікрофлори, виділені із вмісту афт, зберігають високий рівень чутливості до більшості вживаних у медичній практиці препаратів. Серед штамів умовно-патогенних бактерій, виділених із вмісту афт, також не виявлено полірезистентних до антибіотиків варіантів. Чутливість виділених штамів грибів до сучасних антимікотиків виявилась досить низькою. Так, до вориконазолу і флуконазолу чутливість

виявили лише 8 % досліджених штамів, до ністатину – 28 %, до ітраконазолу – 44 %, до амфотерицину і кетоконазолу – 52 %. Найвищий серед усіх досліджених антимікотиків рівень ефективності виявив клотримазол, але й до цього препарату чутливими були лише 68 % досліджених штамів кандид. Кількісне дослідження рівня чутливості показало, що середній показник мінімальної фунгіцидної концентрації клотримазолу для чутливих штамів *C. albicans* виявився досить високим ($1500,0 \pm 400,0$ мкг/мл). При цьому усі виділені із вмісту афт штами бактерій і грибів виявили високий рівень чутливості до антисептика з групи четвертинних амонієвих сполук декаметоксину. Так, середній показник мінімальної фунгіцидної концентрації декаметоксину для грибів *Candida spp.* дорівнював $12,2 \pm 3,3$ мкг/мл.

В зв'язку з цим, після проведення досліджень фармацевтичної сумісності компонентів, для топічного лікування афтозних стоматитів визнано доцільним рекомендувати лікарську композицію наступного складу: ефіру полівінілбутилового – 50,0 мас%; спирту бутилового – 10,0 мас%; декаметоксину – 50 ммас%; олії обліпихової – 40,0 мас%; олії гвоздичної – 10,0 мас%. Полівінілбутиловий ефір (вінілін) обрано у якості основи лікарської форми у зв'язку з високою в'язкістю і адгезивною здатністю, що забезпечать тривалий час перебування у місці нанесення в умовах постійного і рясного омивання ротовим секретом. Ефірні олії гвоздики і обліпихи внесені до складу композиції з метою посилення протимікробної дії і ранозагоювальних властивостей.

В експериментальній моделі інфікованої опікової рани у крілів доведено високу лікувальну ефективність запропонованого лікарського засобу. Повне загоєння опікової рани у крілів контрольної групи відбулось на 30-31 добі, у тварин дослідної групи, яким в процесі лікування на поверхню рани наносили запропонований препарат, – на 23-24 добі.

На основі результатів проведених досліджень з метою підвищення ефективності лікування хворих на афтозний стоматит розроблено практичні рекомендації по топічному застосуванню розробленого комплексного

препарату з вініліном, декаметоксином та ефірними оліями гвоздики і обліпихи у схемах комплексного лікування.

Ключові слова: Афтозні стоматити, умовно-патогенні бактерії, дріжджоподібні гриби, чутливість до протимікробних засобів, антисептики, декаметоксин.

ABSTRACT

Sukmanska G.D. Microbiological aspects of the development of recurrent aphthous stomatitis. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation is done in order to receive Doctor of Philosophy degree in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 "Medicine". - National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2023.

The aim of the dissertation is to increase the effectiveness of recurrent aphthous stomatitis management by investigating the biological properties of etiologically significant bacterial infection, developing new means of topical antimicrobial therapy, and substantiating recommendations for correcting treatment regimens.

In the pathogenesis of aphthous stomatitis, primary changes in the mucous membrane of the oral cavity can occur under the influence of numerous negative environmental and intrinsic factors, such as mechanical, physical and chemical injuries, immunological shifts and hormonal imbalance on the background of numerous somatic diseases, etc. However, the oral microbiota plays a key role in aphthous stomatitis healing impairment. After all, the oral mucous membrane is one of the most densely populated by microflora loci of the human body. Mucous membrane injury is a predictor for the microbial invasion and a result of its vital activity is poor sores healing.

In the course of the work, a bacteriological study of the content of aphthous mucosa of the oral cavity of 114 people with manifestations of stomatitis was carried

out. The examined patients were divided into four groups depending on the presence of concomitant pathology, features and severity of the disease. At the same time, the microflora of intact areas of the oral mucous membrane was studied in the same individuals. The collection of material, sowing on nutrient mediums and the calculation of quantitative indicators were carried out according to a single methodology, which allows comparing the indicators obtained within the scope of this study.

It was found that the microbial load of eroded areas of the mucous membrane was statistically significantly higher than of intact areas in patients of all observation groups. The colonization density of the bottom of the aphthae in each group of patients was approximately 2 lg CFU/ml higher than that of intact loci. Affected areas in more than half of the cases are intensively colonized by commensal oral microflora, due to its vital activity the phenomena of mucous membrane alteration can deepen. In 39.5% of the examined patients, in addition to the symbiotic oral cavity microorganisms dominating in the content of aphthae, in the course of bacteriological studies, opportunistic bacteria were found. Almost half (48.1%) of isolated strains of opportunistic bacteria are represented by yeast-like fungi of the genus *Candida*. Gram-negative bacilli of the Enterobacteriaceae family ranked second after yeast-like fungi in terms of frequency of isolation among opportunistic microorganisms (26.9%). In addition, in some cases representatives of the *Staphylococcus* family, enterococci and gram-negative non-fermenting bacteria were isolated in associations with commensal bacteria. However, studies of the microbiota species of the aphthous bottom in patients with aphthous stomatitis do not allow establishing any signs of the specificity of the microbial lesion. Marked changes in the species and quantitative composition of microorganisms in the affected areas of the mucous membrane can occur on the background of inflammation of the mucous membrane of any origin.

The results of determining the sensitivity of isolated strains of bacteria to antibiotics showed high level of sensitivity to most drugs used in medical practice. Among the strains of opportunistic bacteria isolated from the contents of aphthae,

polyresistant variants to antibiotics were also not found. The sensitivity of isolated strains of fungi to modern antimycotics turned out to be quite low. Thus, only 8% of the tested strains were sensitive to voriconazole and fluconazole, 28% to nystatin, 44% to itraconazole, and 52% to amphotericin and ketoconazole. Clotrimazole showed the highest level of effectiveness among all the studied antimycotics, but only 68% of the tested *Candida* strains were sensitive. A quantitative study of the level of sensitivity showed that the average indicator of the minimum fungicidal concentration of clotrimazole for sensitive strains of *C. albicans* was quite high (1500.0 ± 400.0 µg/ml). At the same time, all strains of bacteria and fungi isolated from the contents of aphthae revealed a high level of sensitivity to the antiseptic from the group of quaternary ammonium compounds of decamethoxine. Thus, the average indicator of the minimum fungicidal concentration of decamethoxine for *Candida* spp. was equal to 12.2 ± 3.3 µg/ml.

In this regard, after conducting studies on the pharmaceutical compatibility of the components, it was found appropriate to recommend a medicinal emulsion for the topical application that consists of: polyvinyl butyl ether - 50.0% by mass; butyl alcohol - 10.0% by mass; decamethoxine - 50 mmas%; sea buckthorn oil - 40.0% by mass; clove oil - 10.0% by mass. Polyvinylbutyl ether (vinylin) was chosen as the basis of the dosage form due to its high viscosity and adhesive ability, which will ensure a long stay at the application site in conditions of constant and abundant washing with oral secretions. Clove and sea buckthorn essential oils are included in the composition to enhance antimicrobial action and wound-healing properties.

In an experimental model of an infected burn wound in rabbits, the high therapeutic efficiency of the proposed drug was proven. Complete healing of the burn wound in the control group of rabbits took 30-31 days, in animals of the experimental group treated by the local application of trial emulsion on wound, epithelization lasted for 23-24 days.

On the basis of the results of the research conducted in order to improve the effectiveness of the treatment of patients with aphthous stomatitis, practical recommendations have been developed for the topical application of the developed

complex drug with vinylin, decamethoxine and essential oils of clove and sea buckthorn in complex treatment schemes.

Keywords: Aphthous stomatitis, opportunistic bacteria, yeast-like fungi, sensitivity to antimicrobial agents, antiseptics, dekamethoxine.

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Фоміна Н. С., Сукманська Г.Д., Кордон Ю.В., Трофіменко Ю.Ю. (2020). До удосконалення методів лікування афтозних уражень слизової оболонки порожнини рота. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 24 (1), 143-146.

2. Сукманська Г.Д. (2021). Чутливість до протимікробних засобів бактерій, що приймають участь у розвитку афтозних стоматитів. *Медицина сьогодні і завтра*. 90(4):1- 8 с.

3. Сукманська Г.Д., Крижановська А.В. (2022). Особливості перебігу хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту після перенесеної COVID-19. *Вісник проблем біології і медицини*. 1(163), 208-213.

4. Сукманська Г.Д., Юра А.М. (2023). Характеристика чутливості збудників кандидозу порожнини рота до протимікробних засобів. *Вісник проблем біології і медицини*. 3(170), 376-385.

5. Сукманська Г.Д. (2023). Мікробіологічна характеристика слизової оболонки порожнини рота хворих на афтозні стоматити. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 3, 160-164.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

6. Пат. № 143113, А 61К 31/075 (2006.02), А61Р 31/00. Протимікробна лікарська композиція для лікування інфікованих ран з уповільненою репарацією / Ковальчук В.П., Фоміна Н.С., Фомін О.О., Сукманська Г.Д., Хімич О.С.; заявники і власники патенту Ковальчук В.П., Фоміна Н.С., Фомін О.О., Сукманська Г.Д., Хімич О.С. - № u202000837, заявл. 11.02.2020;

опубл.10.07.2020, Бюл. №13.- 4 с.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Сукманська Г. Д. Мікробіологічні аспекти розвитку афтозних стоматитів. *Матеріали науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2019»*. М. Вінниця, 18-19 квітня 2019 р.

8. Фоміна Н.С., Сукманська Г.Д, Фомін О.О. Перспективне використання антимікробної композиції для топічної терапії афтозних уражень слизової оболонки ротової порожнини. *Матеріали науково-практичної конференції «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині»*, м. Харків, 26 березня 2021р. - С. 27.

9. Крижановська А.В., Кучма І.Ю., Сукманська Г.Д., Трофіменко Ю.Ю., Шевченко Ю.В. Характеристика мікрофлори, що приймає участь у розвитку стоматитів у пацієнтів з перенесеним COVID-19. *П'ятий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини (за участю міжнародних спеціалістів): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю*, м. Харків, 24-25 травня 2023 р. – С. 57-58.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	12
ВСТУП.....	13
РОЗДІЛ 1. Сучасний стан проблеми захворювань слизової оболонки порожнини рота (огляд літератури).....	20
1.1. Анатомо-фізіологічні та мікроекологічні передумови виникнення афтозних стоматитів.....	22
1.2. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (ХРАС), як одне із найпоширеніших стоматологічних захворювань.....	28
1.3. Сучасні підходи до лікування стоматитів.....	37
РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи досліджень.....	49
2.1. Характеристика пацієнтів, включених у дослідження.....	49
2.2. Методи експериментальних мікробіологічних досліджень.....	52
2.3. Характеристика використаних у дослідженнях лікарських препаратів та хімічних сполук.....	55
2.4. Математико-статистичні методи дослідження.....	61
РОЗДІЛ 3. Характеристика стану СОПР обстежених пацієнтів.....	62
3.1. Клінічна характеристика стану СОПР обстежених пацієнтів.....	62
3.2. Мікробіологічна характеристика СОПР обстежених пацієнтів.....	66
РОЗДІЛ 4. Чутливість виділених мікроорганізмів до протимікробних засобів.....	76
4.1. Характеристика чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків та антисептиків.....	76
4.2. Експериментальне обґрунтування рецептури нового лікарського засобу для топічного лікування стоматитів.....	83
РОЗДІЛ 5. Характеристика лікувальної ефективності протимікробного лікарського засобу на основі полівінілбутилового ефіру у лікуванні пацієнтів	

з афтозними стоматитами, за результатами клінічних спостережень.....	93
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	100
ВИСНОВКИ.....	110
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	112
ДОДАТОК А.....	132
ДОДАТОК Б.....	134
ДОДАТОК В.....	136

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВНМУ	–	Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДДМ	–	диско-дифузійний метод
КУО	–	колонієутворюючі одиниці
МБсК	–	мінімальна бактеріостатична концентрація
МБцК	–	мінімальна бактерицидна концентрація
МІК	–	мінімальна інгібуюча концентрація
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
МПА	–	м'ясо-пептонний агар
МПБ	–	м'ясо-пептонний бульйон
МФсК	–	мінімальна фунгістатична концентрація
МФцК	–	мінімальна фунгіцидна концентрація
НДР	–	науково-дослідна робота
СОПР	–	слизова оболонка порожнини рота
ТСБ	–	триптон-соевий бульйон
ХРАС	–	хронічний рецидивуючий афтозний стоматит
М	–	середнє арифметичне значення
m	–	похибка середніх величин

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Афтозні стоматити різного генезу являють собою серйозну медичну проблему, оскільки залишаються самою частою патологією слизової оболонки порожнини рота, нерідко характеризуються хронічним перебігом та схильністю до рецидивів і істотно погіршують якість життя пацієнтів. За даними різних авторів частота захворюваності на афтозні стоматити становить від 5% до 20% усіх захворювань слизової оболонки порожнини рота [1, 2, 3].

Найбільш важкою і частою формою цієї патології є хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, на який страждає, за даними окремих авторів, до 20 % населення світу [4].

Ключову роль у розвитку афтозних стоматитів відіграє мікробний чинник. При цьому первинні зміни слизової оболонки можуть виникати під дією чисельних негативних зовнішніх та внутрішніх чинників, таких як механічні, фізичні та хімічні травмування, імунологічні зсуви та гормональний дисбаланс на тлі чисельних соматичних захворювань тощо. Однак, слизова оболонка порожнини рота є одним з найщільніше заселених мікрофлорою локусів організму людини. Порушення цілісності слизової оболонки любого генезу створює умови для інвазії мікроорганізмів і утворення глибоких дефектів [5, 6].

Більшість стоматитів не мають специфічних збудників, однак у їх розвитку можуть приймати участь: аутохтонні бактерії — *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Micrococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Bacteroides* spp., алохтонні бактерії — *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Campylobacter* spp., тощо. Особливе місце у цьому переліку обіймають дріжджоподібні гриби роду *Candida*, які є представниками нормофлори СОПР, мають низький патогенний потенціал, однак, при порушенні видового балансу у нормобіоценозі викликають

запальні процеси. Ураження порожнини рота умовно-патогенними грибами роду *Candida* складає до 20 % у структурі всіх уражень слизової оболонки порожнини рота [7, 8, 9].

Враховуючи провідну роль мікроорганізмів у розвитку стоматитів в любых схемах їх комплексної терапії препаратами першої лінії вважаються протимікробні засоби для місцевого застосування. Існує досить широкий перелік таких засобів, в основному у рідкій формі, або на мазевій чи гелевій основі [10]. Однак, такі фізіологічні особливості локусу ураження як постійне зволоження слизової оболонки секретами, високий вміст у секретах органічних речовин, які є поживним ресурсом для бактерій, чутливість слизової оболонки до хімічних впливів істотно ускладнюють задачу по усуненню мікробного впливу на розвиток репаративних процесів і подовжують період загоєння афт [11, 12].

Крім того, в умовах глобального зростання резистентності бактеріальної і грибової мікрофлори до протимікробних засобів вибір ефективного препарату повинен ґрунтуватись на результатах постійного мікробіологічного моніторингу, який у нашій країні на сьогодні відсутній. Тому, незважаючи на сучасні досягнення у лікуванні виразкових захворювань ротової порожнини проблема афтозних стоматитів не є у повній мірі вирішеною, а процес одужання хворих з такою патологією нерідко залишається досить довготривалим.

Таким чином, у актуальній для сучасної медичної практики проблемі підвищення ефективності лікування хворих на афтозні стоматити залишається немало науково-практичних завдань, що можуть бути вирішені шляхом мікробіологічних досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідної роботи кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України «Вивчення біологічних властивостей мікроорганізмів, віднесених

Всесвітньою організацією охорони здоров'я до списку «провідних патогенів», що несуть загрозу здоров'ю людини та розробка засобів боротьби з ними» (№ держреєстрації 0117U006903). Автор є співвиконавцем фрагментів цих НДР, присвячених дослідженню біологічних властивостей мікроорганізмів, що приймають участь у розвитку афтозних стоматитів та їх чутливості до антибіотиків та антисептиків.

Мета дослідження. Підвищення ефективності терапії афтозних стоматитів шляхом дослідження біологічних властивостей етіологічно значимих бактерій, розробки нових засобів топічної протимікробної терапії, обґрунтування рекомендацій щодо корекції схем лікування.

Завдання дослідження:

1. Дослідити щільність колонізації мікроорганізмами та видовий склад мікрофлори СОПР хворих на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит з різним ступенем важкості перебігу та супутньою патологією з метою одержання даних щодо етіологічної ролі окремих представників мікробіоценозу у розвитку патологічного процесу.

2. Вивчити біологічні властивості та чутливість до протимікробних засобів мікроорганізмів, виділених з патологічних утворень СОПР хворих на афтозні стоматити.

3. Експериментально обґрунтувати рецептуру нового композиційного лікарського засобу для топічної терапії афтозних стоматитів.

4. Дослідити в експерименті протимікробну активність та лікувальну ефективність розробленого композиційного лікарського засобу для топічного лікування афтозних стоматитів.

5. Вивчити ефективність лікування хворих на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит з топічним застосуванням розробленої нової лікарської композиції в клінічних умовах.

6. На основі одержаних результатів розробити рекомендації по удосконаленню схем комплексного лікування афтозних стоматитів.

Об'єкт досліджень - мікрофлора, що колонізує поверхню дефектів

СОПР у хворих на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит.

Предмет досліджень - біологічні властивості мікрофлори, що приймає участь у розвитку афтозних стоматитів, чутливість бактерій і грибів до антисептиків та антибіотиків, ефективність засобів топічної терапії афтозних стоматитів.

Методи дослідження: мікробіологічні, загально клінічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертаційній роботі викладені оригінальні дані результатів наукових досліджень щільності колонізації мікроорганізмами зон ураження СОПР хворих на ХРАС у порівнянні з інтактними ділянками. Вперше досліджено особливості клінічного перебігу та мікрофлору дна афт пацієнтів з афтозними стоматитами у ранньому пост-COVID-ному періоді. Доповнено наукові данні щодо видового складу мікрофлори, яка колонізує дефекти СОПР хворих на ХРАС, визначені таксономічні групи умовно-патогенних бактерій, які найчастіше зустрічаються у патологічному епітопі і можуть приймати участь у розвитку захворювання. Одержані нові дані щодо оцінки стану стоматологічного здоров'я хворих на афтозні стоматити за показниками чотирьох стоматологічних індексів.

Оновлено дані щодо чутливості коменсальної бактеріальної мікрофлори СОПР, а також умовно-патогенних бактерій, що колонізують дефекти СОПР хворих на ХРАС, до антибіотиків, які у сьогоденні мають широке клінічне застосування. Доповнено наукову інформацію щодо чутливості дріжджоподібних грибів роду *Candida* до антимікотиків полієнової, імідазольної, триазольної та аліламінової структури. Показано високий рівень резистентності кандид-збудників стоматитів до більшості з них. Одержані нові дані щодо рівня чутливості ротових кандидат до поверхнево активних антисептиків з ряду четвертинних амонієвих сполук та бігуанідів.

Вперше експериментально обґрунтовано можливість створення нового комплексного лікарського препарату для нанесення на уражені ділянки слизової оболонки порожнини рота на основі полівінілбутилового ефіру,

розроблено технологію введення нерозчинних у полівінілбутилового ефірі антисептиків у її склад. Вперше досліджено фармацевтичну сумісність у комбінованому лікарському засобі на основі полівінілбутилового ефіру антисептиків з ряду четвертинних амонієвих сполук та рослинних ефірних олій. Розроблено рецептуру нового лікарського препарату для топічного лікування хворих на афтозні стоматити. Результатами експериментальних досліджень та клінічних спостережень підтверджено високу лікувальну ефективність нової лікарської композиції. Новизну розробки підтверджено патентом України на корисну модель № 143113.

Практичне значення дисертаційного дослідження. Результати дисертаційного дослідження є внеском у дослідження етіології актуального для сучасної стоматологічної практики захворювання хронічного рецидивуючого афтозного стоматити.

Результати дослідження чутливості мікрофлори, що приймає участь у розвитку афтозних стоматитів, до антисептичного препарату декаметоксин сприятимуть більш широкому застосуванню цього препарату у стоматологічній практиці.

Розробка технології виготовлення комбінованого лікарського засобу, що вміщує гідрофільні та гідрофобні компоненти, на основі нерозчинного у воді і більшості спиртів полівінілбутилового ефіру розкриває алгоритм практичних дій у створенні інших лікувальних засобів на основі вініліну, застосування якого у фармацевтичній практиці обмежене його фізико-хімічними характеристиками.

Впровадження в стоматологічну практику нового комбінованого лікарського засобу для топічного лікування афтозних стоматитів дозволить покращити ефективність лікування осіб, що хворіють на це захворювання.

Матеріали дисертаційних досліджень використовуються в лекційному курсі та при проведенні практичних занять на кафедрі мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Наукові розробки дисертанта впроваджено в практичну діяльність

стоматологічних клінік «Premium Clinic» та «Вінінтермед-Технік».

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно провів патентно-інформаційний пошук, проаналізував та узагальнив наявні дані наукової літератури за темою дисертації, за участю наукового керівника сформулював мету і завдання, визначив алгоритм виконання польових та експериментальних досліджень.

Особисто дисертанткою проведено клінічне обстеження хворих на афтозні стоматити, визначено стан їх стоматологічного здоров'я за показниками різних стоматологічних індексів, проведено виділення та ідентифікацію чистих культур мікроорганізмів, визначено чутливість до антибіотиків, антимікотиків та антисептиків.

Автором самостійно обрано перелік компонентів, що можуть бути включені до складу комплексного лікарського засобу, перевірено їх фармацевтичну сумісність, розроблено технологію виготовлення та виготовлено експериментальні зразки нового лікарського засобу для лікування афтозних стоматитів. Усі експериментальні дослідження лікувальної ефективності запропонованого засобу та клінічні спостереження дисертантом проведено самостійно.

Здобувачем самостійно написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертації було представлено, обговорено та позитивно оцінено на науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2019», Вінниця; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання стратегії, тактики застосування антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів», присвяченій пам'яті заслуженого діяча науки і техніки України, доктора мед.наук, професора Палія Г.К. (Вінниця, 2020); науково практичній конференції «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині» (Харків, 2021); п'ятому національному форумі імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної

медицини (за участю міжнародних спеціалістів) (Харків, 2023).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових робіт. Серед них 5 статей опубліковані у наукових фахових виданнях України, 1 патент України на корисну модель, 3 тез доповідей у матеріалах міжнародних наукових конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Робота викладена українською мовою на 137 сторінках комп'ютерного тексту (основний текст – на 109 сторінках), складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаної літератури, що включає 186 найменувань (89 джерел латиницею та 97 кирилицею), додатків. Робота ілюстрована 14 таблицями та 16 малюнками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ
ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Стоматологічне здоров'я безпосередньо пов'язане з якістю життя та працездатністю кожної особистості, а в багатьох випадках суттєво впливає на рівень професійної придатності та можливості самореалізації. Тому, стоматологічне здоров'я, як частина системи загального здоров'я людини, є одним із найвищих соціальних пріоритетів для будь-якої держави. Порожнину рота справедливо називають «вхідними воротами» організму людини, тому збереження загального здоров'я неможливе без здорових зубів та слизової оболонки порожнини рота (СОПР). Між тим, всесвітня федерація стоматологів (FDI) наголошує, що хвороби ротової порожнини залишаються найпоширенішими захворюваннями у всьому світі – 98 % населення Землі потерпають від них [13, 14].

Необхідно зазначити, що стоматологічна допомога є однією з найбільш високовартісних послуг у системі охорони здоров'я. У жодній із держав сучасного світу не існує практики державного фінансування повного обсягу стоматологічних послуг населенню. Тому велику соціальну значимість мають роботи науковців, направлені на розробку вітчизняних, доступних методів лікування, зміцнення стоматологічного здоров'я найбільш незахищених соціальних груп населення: дітей, пенсіонерів, інвалідів під час реформування галузі охорони здоров'я [15].

В умовах повномасштабної війни особливого значення набуває задоволення потреб військовослужбовців у наданні стоматологічної допомоги для лікування одонтогенних захворювань, які погіршують якість життя, тим самим негативно впливають на боєздатність військових. В зв'язку з цим провідними спеціалістами була розроблена окрема Програма

стоматологічного здоров'я військовослужбовців Збройних сил України, направлена на покращення рівня стоматологічного забезпечення ЗСУ й адаптування до стандартів НАТО [16, 17, 18].

Результати епідеміологічних досліджень захворювань слизової оболонки рота вказують на їх широку розповсюдженість у дорослих, яка складає в Іспанії – 51,1 %, у Словенії – 61,1 %, в Італії – 81,3 %, і лише близько 40 % обстежених серед дорослого населення Німеччини не мали патологічних змін на слизовій оболонці рота [2]. Лікування пацієнтів з такими патологічними станами викликає значні труднощі у лікарів-стоматологів і з точки зору діагностики, і з точки зору лікування. Завдання стоматолога в такій ситуації ускладнюється тим, що захворювання слизової оболонки рота характеризуються тяжкістю проявів і складністю діагностики. При постійному травмуванні слизової оболонки, і наявності рясної мікрофлори в порожнині рота різні елементи ураження змінюють свій первісний вигляд, стаючи зовні схожими. Найбільші труднощі у практичних лікарів-стоматологів займають ерозивно-виразкові ураження, які протікають з вираженим больовим симптомом, можуть посилювати наявні в цих людей захворювання шлунково-кишкового тракту, печінки, ендокринної та серцево-судинної систем, призводячи до втрати в деяких випадках працездатності.

Стоматити складають значну частку уражень слизової оболонки порожнини рота і губ, з якими стоматолог щоденно має справу. При цьому первинні зміни слизової оболонки виникають під дією суттєвого впливу негативних зовнішніх та внутрішніх чинників, таких як механічні, фізичні та хімічні травмування, також під впливом інфекційних агентів: вірусів, бактерій, грибів, найпростіших. Розвиток симптоматичного стоматиту пов'язаний із загальними хворобами, такими як ураження травного тракту, гематологічними, ендокринними захворюваннями, гіпо- чи авітамінозами. Зазначають, що зміни СОПР при багатьох загальних патологіях передують загальним клінічним симптомам, про що повинні знати спеціалісти загальної практики, гематологи, ендокринологи, педіатри. Окрім вказаних самостійного

та симптоматичного стоматитів, розрізняють синдроми, при яких зміни слизової оболонки (афти, зроговіння, тощо) виникають обов'язково при ураженні певних органів, систем організму. Причини більшості синдромів на сьогоднішній день є дискусійними і потребують вивчення, задля коректної терапії та проведення профілактики.

Розвиток різноманітних уражень СОПР підпорядковані єдиним загальнобіологічним законам, як і інші захворювання людей. Виникнення патологічних процесів зазвичай супроводжується явищами ексудативного, альтеративного, проліферативного запалення. Іноді спостерігають дистрофічні зміни в покривному епітелії, такі як пара-, гіпер- дискератоз. Відомо, що слизова оболонка відрізняється високим рівнем кровопостачання, іннервації, метаболізму, місцевого імунітету, що забезпечує її протидію низці несприятливих чинників. Проте патологічні процеси, які виникають у пацієнтів, нерідко дуже швидко розвиваються, призводячи до злоякісних новоутворень. Тому пізнання сутності, природи, механізмів розвитку, захворювань СОПР надзвичайно важливі для розуміння причин виникнення патології, виборі методів їх лікування [19, 20].

1.1. Анатомо-фізіологічні та мікроекологічні передумови виникнення афтозних стоматитів

Слизова оболонка порожнини рота є першою лінією системи захисту організму від потрапляння екзогенних чинників, які здатні порушувати гомеостаз і обумовлювати патологічні зміни. СОПР являє собою бар'єр для зовнішніх впливів, який складається із двох взаємопов'язаних компонентів – фізичного та імунного. Окрему роль виконує мікробіом СОПР, стабільність якого має велике значення для збереження гомеостазу.

Функцію фізичного бар'єру виконує шар епітеліальних клітин та міжклітинних з'єднань. У різних зонах ротової порожнини СОПР адаптована до різних механічних навантажень. Слизова зон, що приймають участь у процесі жування (тверде піднебіння, ясна), укрита ороговілим епітелієм,

щільно прекріпленим до підлеглих тканин колагеновою сполучною тканиною. Решта поверхні СОПР (букальна, під'язикова) складається з некератизованого епітелію, підтриманого більш еластичної і гнучкої сполучної тканини. Епітелій постійно оновлюється за рахунок клітинного поділу в глибоких шарах, оновлення відбувається швидше на слизовій, ніж у зонах жування. Поверхня епітелію постійно зволожується за рахунок наявності слизу, що виробляється великими та чисельними малими слинними залозами. Відбувається швидке очищення від поверхневих клітин, яке працює захисним механізмом, що обмежує колонізацію і пенетрацію мікроорганізмів, адгезованих до поверхні СОПР. Різноманітні зовнішні та внутрішні чинники можуть стримувати клітинний поділ епітелію в глибоких шарах так, що він стає витонченим і схильним до утворення виразок [21].

Важливе значення в захисті ротової порожнини відіграє архітектурна цілісність багат шарового епітелію слизової оболонки рота, адже клітини з'єднані між собою щільними TJ, якірними (десмосоми), щілинними зв'язками, які і будують першу лінію захисту від різноманітних факторів. Особливу функцію відіграють TJ, які є складними білковими структурами, що з'єднують разом сусідні епітеліальні клітини, блокують проникнення більшості розчинних молекул, мікроорганізмів, токсинів з одного шару епітелію в інший. Це забезпечує організацію сигнальних, транспортних молекул, які регулюють диференціювання, проліферацію та полярність клітин [22, 23].

До головних трансмембранних білків, які утворюють TJ, належать окклюдин, клаудин, з'єднувальні молекули адгезії (JAM) які містять імуноглобуліноподібні домени. Зміна експресії зазначених білків, дія багатьох вірусів та бактерій націлена на ці трансмембранні білки, порушення локалізації окклюдина, клаудина в епітелії стимулюють явище апоптозу, призводять до розвитку різних захворювань, в першу чергу, слизової оболонки ротової порожнини [24, 25, 26, 27]. Імунний бар'єр СОПР має складну структуру і високий рівень чутливості до зовнішніх подразників. Популяція

імунних клітин, здатних реагувати на травму, інфекційні патогени та інші стресові подразники, знаходяться у бар'єрних тканинах на межі поділу хазяїна і оточуючого середовища. Вважають, що епітеліальні клітини окрім своєї ролі фізичного бар'єру виконують сторожові функції при розпізнаванні патогенів і організації захисної відповіді [28, 29].

Зі слизовою оболонкою щільно зв'язана лімфоїдна тканина субепітеліального шару, клітини якої мають здатність відчувати мікроорганізми і продукти їх метаболізму і передавати сигнали для організації фізіологічних реакцій, що регулюють мікроекологію. Рецептори розпізнавання (PP), що експресуються на поверхні імуніцитів, ідентифікують патоген-асоційовані молекулярні патерни та молекули, що вивільняються при пошкодженні клітин. Ідентифіковані родини PP являють собою Toll-подібні рецептори (TLR), лектинові рецептори С-типу, нуклеотид-зв'язуючі домени олігомерізації (NLR). Після розпізнавання подразника запускаються прозапальні і протимікробні реакції шляхом активації чисельних сигнальних шляхів. PP-індуковані шляхи передачі сигналів призводять до експресії генів, відповідальних за синтез цитокінів. Інтерлейкін-опосередовані (ІЛ-7) імунні реакції індукуються у лічені години після пошкодження епітеліальних клітин [30, 31, 32].

Важливу роль медіаторів імунної відповіді відіграють Т-хелпери. Вони беруть участь у імунному нагляді та підтримці цілісності слизового бар'єру. Розвиток Т-клітинно-опосередкованих відповідей у слизовій оболонці, пов'язаний зі специфічними тканинними факторами, особливо з колонізацією сайт-специфічними мікроорганізмами. Було встановлено, що гіперактивність Т-хелперів у тканинах пародонту сприяє його пошкодженню. Достеменно не відомі механізми індукції та регуляції Т-хелперів у слизовій оболонці порожнини рота, але вивчення їх дозволить зрозуміти тканиноспецифічні способи регуляції імунної відповіді у СОПР. [33, 34].

Особливу роль як медіаторів імунної відповіді відзначають Т-хелпери 17 (Th17). Вони приймають участь у імунному нагляді і підтримують цілісність

слизового бар'єру. Розвиток Th17-клітинно опосередованих відповідей у слизовій оболонці пов'язано зі специфічними тканинними факторами, особливо з колонізацією сайт-специфічними мікроорганізмами [34, 35]. Незважаючи на те, що IL-17 описаний як цитокін, що продукується T-клітинами, доведено, що у відповідь на стрес, травму чи патогени, він може продукуватись іншими клітинами вродженого імунітету, що розташовані у бар'єрі СОПР. IL-17 сприяє секреції хемокинів епітеліальними клітинами для рекрутування імунних клітин при порушенні слизового бар'єру і визнаний головним регулятором взаємодії хазяїн-мікробіота як у фізіологічних умовах, так і при імуноопосередованих запальних захворюваннях. У експериментах на тваринах доведено, що клітини Th17, активовані мікробіотою, є рушійною силою місцевої імунопатології [36, 37, 38, 39]. Крім того, фібробласти, ендотеліальні клітини, хондроцити і адіпоцити відповідають на IL-17 шляхом експресії протимікробних пептидів. Пептидами захисту господаря є протимікробні білки катіонної природи, які забезпечують вроджену імунну відповідь. Їх вважають ендегенними антибіотиками, які діють на ранній стадії мікробної інвазії. На сьогодні в людській слині та ясенній щілинній рідині описані більше 45 різних антимікробних пептидів. Вони виробляються слинними залозами та епітеліальними клітинами і утворюють суцільний шар на поверхні слизової оболонки. Встановлено, що ці антимікробні пептиди мають різну функцію, але разом забезпечують цілісність імунного захисту порожнини рота та запобігають адгезії мікроорганізмів. Дефенсини, кателіцидини (LL-37), кальпротектин і гістатини, лізоцим є основними захисними білками порожнини рота. Окрім їх антимікробної активності вони беруть участь у загоєнні ран, проліферації клітин, хемотаксису для імунних клітин [40, 41, 42, 43, 44].

Важливу захисну роль проти мікробів у ротовій порожнині відіграють імуноглобуліни. Основним імуноглобуліном, що виявляється у секреті слизових оболонок, є секреторний IgA (SIgA), який забезпечує гуморальну специфічну імунну відповідь слизової рота. Він контролює чисельність,

якісний склад мікрофлори порожнини рота. Приєднані до важких ланцюгів молекул SIgA манозні решітки розпізнаються розташованими на фімбріях бактерій рецепторами. Блокування цих рецепторів молекулами секреторних імуноглобулінів нівелює здатність бактерій до адгезії на поверхні епітелію. Секреторний IgA представлений двома підкласами: SIgA1 та SIgA2. Основна відмінність підкласів полягає у відсутності у складі SIgA2 13 амінокислот. Відсутність останніх у такому стратегічному місці антитіла, як замкове, запобігає інактивації SIgA2 різного роду бактеріями, які в ході еволюції набули здатності розщеплювати пролін-треонінові та пролін-серінові зв'язки в цій ділянці. Загалом полімерна секреторна форма здатна ефективніше нейтралізувати віруси та бактеріальні токсини, ніж мономерна сироваткова форма. Противірусна дія SIgA полягає у блокуванні адгезії вірусів до епітеліальних клітин та пригніченні внутрішньоклітинної реплікації вірусу [45].

Складна багатокомпонентна імунна система СОПР знаходиться у постійній двонаправленій комунікації з мікробіотою порожнини рота. Вони взаємопов'язані і нерозривно комунікують один з одним. Фактори імунного захисту зберігають мікросередовище для мікробіоти, а мікробіота хазяїна сприяє тому, що імунна система стає толерантною до коменсальних та корисних представників мікрофлори. І мікробіота і імунна система також обмінюються даними для необхідних відповідей проти патогенних мікроорганізмів. Дуже тонко регульована та добре скоординована взаємодія між імунною системою та мікробіотою, потрібна для досягнення як місцевого, так і системного гомеостазу для збереження біологічної цілісності організму людини [46, 47].

У ротовій порожнині знаходиться друга за величиною і різноманітністю мікробіота після кишечника, у якій можуть бути включені представники 1180 таксонів і 700 видів мікроорганізмів. В залежності від характеру харчування і гігієни порожнини рота тут мешкає від 10^{10} до 10^{12} бактерій, які існують у динамічній рівновазі з хазяїном. Середовище порожнини рота знаходиться під

впливом чисельних факторів, як то зміни рН, характеру їжі (наявності необхідних різних видів поживних речовин), фармакологічні чинники, оточуюче середовище (кліматичні впливи, або хімічне забруднення повітря та води, тощо). Усі ці чинники відіграють важливу роль у модуляції мікробних співтовариств [48, 49, 50, 51].

У мікробіомі ротової порожнини здорових осіб переважають бактерії із типів Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, Fusobacteria і Spirochaetes, а також менш поширене грибокве ядро, що охоплює представників родів *Candida*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Aspergillus* та ін.. Найбільш частими оральними умовно-патогенними коменсалами є *Streptococcus* spp. та *Neisseria* spp.. Дослідження, що аналізувало різноманітність бактеріального співтовариства ротової порожнини 10 здорових людей, показало, що в усіх них стало зберігатися у складі мікробіому представники лише 15 бактеріальних родів з істотними індивідуальними відмінностями на рівні видів і штамів [52, 53, 54, 55].

У складній мережі взаємодій між представниками різних типів і царств було встановлено важливу роль *Candida albicans*, одного з найбільш значимих колонізаторів СОПР. Цей коменсальний гриб підтримує чисельні синергічні чи антагоністичні взаємодії з бактеріальною мікробіотою ротової порожнини, що впливає на поведінку бактерій і сприяє їх виживанню. *C. albicans* виявляються у складі багатовидових біоплівки, що вкривають поверхню різних локусів СОПР [56, 57, 58].

Загалом взаємодія мікроорганізмів, що колонізують порожнину рота, може бути досить різноманітною. Тут можуть спостерігатись прояви мутуалізму, коменсалізму чи паразитизму, які можуть коливатись і змінюватись у випадку змін оточуючого середовища. Оральні бактерії на СОПР організовані у біоплівки, що являють собою складну, найчастіше багатовидову структуру, у якій бактеріальні співтовариства занурені у захисний позаклітинний біополімерний матрикс [59]. Іноді утворення біоплівки на поверхнях порожнини рота є однією з причин розвитку

захворювань ротової порожнини і системних захворювань в результаті порушення симбіозу мікробіоти у їх складі. [60, 61]. Крім того, окремі учасники біоплівкових співтовариств здатні впливати на функцію епітеліального бар'єру. Мікроорганізми прикріплюються, проникають в епітеліальний шар, руйнують його, забезпечуючи собі потрапляння у підлеглі тканини [62, 63, 64].

Сформований таким чином сталий оральний мікробіом на СОПР еволюціонує разом з хазяїном і підтримується за рахунок двонаправленої взаємодії між мікробіомом та імунною системою хазяїна. У мікробіомі домінують коменсальні та мутуалістичні взаємостосунки і організм хазяїна гармонійно співіснує з мікроорганізмами. Подібна взаємодія сприяє диференціації і визріванню цілісної СОПР, розвитку імунної системи хазяїна, попереджає інвазію потенційно небезпечних мікроорганізмів. У випадку виникнення дисбалансу у видовому чи кількісному складі мікробіоти (дисбактеріозу) виникає і дисбаланс у взаємостосунках мікробіоти і організму хазяїна, що швидко призводить до патологічних змін СОПР. У літературі описані наступні варіанти, які характеризують стан дисбактеріозу в ротовій порожнині. Перший - повна втрата мікробної різноманітності, другий - втрата корисних мікробів, третій - експансія патогенних мікробів [65, 66]. Любий з вище наведених варіантів дисбактеріозу СОПР найбільш часто призводить до розвитку стоматитів, карієсу та парадонтиту [67, 68, 69].

1.2. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (ХРАС), як одне із найпоширеніших стоматологічних захворювань

Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (*stomatitis aphthosa chronica recidiva*, ХРАС, синоніми: рецидивуючий афтозний стоматит, хронічний некротичний стоматит, рецидивуючі афти, афтозні виразки – це запальне захворювання, що характеризується періодичною появою на слизовій оболонці порожнини рота болючих виразок, ерозій, афт, які можуть бути

поодинокими або чисельними. Перебіг захворювання з періодичними загостреннями та ремісіями. Афтозний стоматит є найпоширенішою патологією слизової оболонки ротової порожнини, а ХРАС його найпоширенішим варіантом. На ХРАС, в залежності від регіону світу, страждає від 0,5% до 75% населення, при цьому початок захворювання зазвичай припадає на дитячий, підлітковий вік. У маленьких дітей поява афт у роті може представляти серйозну проблему, оскільки через болючість виразок діти відмовляються від їжі та пиття, що може призвести до зневоднення. Встановлено, що на ХРАС частіше страждають жінки, а у 50 % пацієнтів старшого віку рецидиви повторюються кожних три місяці, що суттєво знижує якість життя. У 80-85 % випадків реєструють малі афти, які виникають декілька раз на рік і заживають протягом 7- 10 днів. Великі афти (афти Саттона) виникають у 10-15 % переважно дорослих пацієнтів на піднебінні, слизовій щік, язика, губ, яснах. Герпетиформні афти утворюються у 5-10 % випадків ХРАС і клінічно нагадують виразки при простому герпесі. Характерною особливістю останніх є їх поява у віці 30-40 років, довгий термін загоєння – до двох тижнів, а іноді і до декількох місяців.

Розвиток ХРАС складається з наступних етапів. Хвороба починається гостро – слизова бліда, має набряк. На другому етапі активується запалення на окремих областях у вигляді круглих афт, які розміщуються на губах, щоках, перехідних складках порожнини. Пацієнт скаржиться на біль, дискомфорт. Потім спостерігають сіруваті нашарування, які неможливо видалити. Запалення змінює структуру тканин – круглі афти перетворюються у виразки. Клінічно відзначають дискомфорт при прийомі їжі, викликаний сильним виділенням слини; збільшення шийних і підщелепних лімфатичних вузлів; підвищення температура тіла; постійна слабкість, втома, відсутність активності; часті головні болі. Хронічний стоматит нагадує про себе у зимовий та весняний період. Патологія активується під впливом зовнішніх факторів [70].

ХРАС є педіатричною проблемою так само, як і стоматологічною.

Насамперед, це пов'язано з тим, що захворювання «маскує» серйозні системні захворювання, виключити які має саме педіатр (або лікар загальної практики). Більше того, деякі спеціалісти вважають рецидивуючий афтозний стоматит ідіопатичним захворюванням з нез'ясованою етіологією, але фактори, що сприяють його загостренню, відомі, і багато з них є суто соматичними. Тому діагностика, лікування ХРАС ефективні лише за тісної взаємодії стоматологів і педіатрів [4, 71, 72, 73, 74, 75].

Питання етіології та патогенезу захворювання є надзвичайно актуальними, оскільки тільки визначення етіологічних чинників та патогенетичних ланцюгів дає можливість провести адекватні діагностичні та лікувальні заходи і запобігти рецидивам. Причина хронічного афтозного стоматиту достеменно не встановлена. Факторами, які обумовлюють розвиток більшості захворювань слизової оболонки рота, є потрапляння патогенних, умовно-патогенних мікроорганізмів у порожнину рота; порушення гігієни ротової порожнини; нераціональне харчування; зневоднення організму, що призводить до пересихання слизової; механічні, хімічні, термічні травми; гормональний дисбаланс; анемія; хронічні респіраторні, серцево-судинні захворювання, онкологія, цукровий діабет; аутоімунні, алергічні, імунні патології; тютюнопаління, алкоголізм [1, 76].

Фахівці розглядають декілька найбільш ймовірних теорій виникнення ХРАС, таких як: вірусна або бактеріальна інфекція; розвиток алергічних реакцій; генетичні передумови; гіповітаміноз; імунологічні дисфункції; вплив несприятливих екологічних чинників; порушення роботи органів травлення і нервові розлади. У випадку інфікування мікроорганізмами ослабленої людини, вони можуть викликати спочатку гострий афтоз, який за відсутності правильного та своєчасного лікування може спровокувати рецидив стоматиту, який придбав вже хронічний характер. [77].

Сучасною теорією виникнення ХРАС є порушення місцевого та загального клітинного та гуморального імунітету, що підтверджується розвитком клітинної цитотолітичної активності, синтезом аутоантитіл до

мембран епітеліоцитів, появою лейкоцитарних антигенів, циркулюючих імунних комплексів. Вважають, що пусковим механізмом пошкодження епітелію є активація клітинно-опосередкованих імунних реакцій. Певне значення у виникненні патології має перехресна імунна реакція, яка полягає у виробленні антитіл на присутність бактерій, які належать до резидентної мікрофлори слизової порожнини рота і мають схожі антигени із епітеліальними клітинами мукозального шару. На ранній довиразковій стадії виявляють накопичення макрофагів, Т-цитотоксичних лімфоцитів, натуральних кіллерів. Пізніше, коли починають утворюватись виразки, по периферії афт знаходять лімфоцити, а в основі афти – нейтрофіли. В період загострення відмічають підвищення рівня γ -інтерферону, фактору некрозу пухлин, інтерлейкінів-2, 4, 5, дефіцит інтерлейкіну-10. Вважають, що рецидиви захворювання є своєрідною алергічною реакцією сенсibiliзованої слизової оболонки в результаті взаємодії з нею відповідного агента, наприклад, стафілококів чи стрептококів [1, 78, 79, 80].

Тривалий хронічний 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 ХРАС, так і на його перебіг та виникнення рецидивів надалі. Ключову роль у системі антимікробного захисту ротової порожнини виконують sIgA, фермент лізоцим. 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 ХРАС [80, 81]. Визначення показників рівня IgG, SIgA у пацієнтів із ХРАС показало зміну їх концентрації на початку захворювання, при гострому перебігу і при проведенні лікування. Встановлено підвищення рівня IgA у гострому періоді та його зниження в періоді регресу та лікування [82, 83].

При обстеженні пацієнтів з ХРАС в різні періоди хвороби відзначали незначне підвищення рівня SIgA в гострому періоді. Під час ремісії рівень сироваткового імуноглобуліну А залишився в межах фізіологічного діапазону. Рівні IgG та IgM у сироватці крові не відрізнялись у пацієнтів з малими та великими афтами, під час гострої фази і період ремісії. При дослідженні слини пацієнтів відзначали суттєве підвищення рівня IgA у пацієнтів в гострому періоді хвороби. Рівні IgA в слині в період ремісії у пацієнтів з малими і великим афтами, були в межах фізіологічних значень. Стосовно рівнів IgG та IgM встановлено, що їх концентрація була збільшеною в слині, але не змінювались їх показники в сироватці крові. Також не відзначено суттєвих змін рівнів підкласів IgG, але автори припускають, що низькі рівні сироватки IgG2 у пацієнтів з гострими виразками можуть відігравати важливу роль у патогенезі ХРАС. Ті ж автори зазначають що сироватковий рівень підкласу IgG, а також загальний IgA може зазнати змін залежно від різних періодів хвороби. Встановлено, що у пацієнтів з великими та малими виразками під час гострої фази, ремісії ХРАС швидкість відтоку слини була в межах норми, і не змінювалась. Досліджено, що імунний дисбаланс при ХРАС зумовлений порушенням співвідношення Т-хелперів та Т-кіллерів, також збільшенням кількості гама-інтерферону і мононуклеарів, які синтезують ІЛ-1 та ІЛ-6 і є відповідальними за запуск механізму руйнування слизової оболонки рота [87, 88, 89].

Вважають, що одним із механізмів виникнення патології слизової порожнини рота при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті є розвиток алергічних реакцій уповільненого типу. Ураження епітеліальних клітин зовнішніх покривів розвивається в результаті сенсibiliзації тканин алергенами, і як термінальна стадія на повторне їх потрапляння у вигляді утворення афт, виразок, висипів [79].

Останнім часом в літературі з'явилася досить велика кількість робіт, що підтверджують стресовий механізм розвитку ХРАС. Стресовий фактор призводить до виділення норадреналіну і дофаміну, які призводять до ішемії

СОПР, а в подальшому і до деструкції з утворенням глибоких афт і виразок. Крім цього, розвивається при ХРАС глибокий гіповітаміноз С- вважається одним з пускових механізмів численних метаболічних порушень. На тлі гіповітамінозу С насамперед пригнічується процес колагенування, а отже, розвиток грануляційної тканини. В своїх роботах автори встановили, що першою пусковою ланкою виникнення ХРАС є порушення кровопостачання слизової оболонки мікроциркуляторного русла порожнини рота. У хворих відзначали різке зниження швидкості кровотоку в покривних тканинах, появу надлишку кислотних радикалів, що, в свою чергу, призводить до порушення гомеостазу в тканинах. В результаті виникає гіпоксія, імунні зміни, які є наступними ланками патогенезу ХРАС, що проявляється у вигляді типових для захворювання клінічних проявів на фоні розладів місцевого метаболізму, а саме утворення афт, ерозій, виразок. [90]. Посилити і прискорити цей процес можуть генетичні механізми [91, 92].

Відома також теорія спадкової схильності до хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. В дослідженнях описані випадки сімейного захворювання, і частота прояву хвороби у близнюків. Якщо батьки мають прояви ХРАС, то ризик виникнення захворювання у дітей збільшується на 20 %. [93].

Дані експериментальних досліджень, клінічних спостережень пацієнтів із різними захворюваннями слизових оболонок організму людини дають підставу вважати, що захворювання шлунково-кишкового тракту та ХРАС взаємопов'язані. Результати досліджень встановили, що у хворих на ХРАС у тонкому кишківнику з'являються ерозії, які є переважно результатом трофічних розладів. Описані випадки розвитку типових афт у половини пацієнтів з такими патологіями, як хвороба Крона, хронічні гастрити, виразкова хвороба шлунка, дванадцятипалої кишки [94, 95, 96, 97, 98, 99].

Відзначають маніфестацію проявів хвороби Крона з боку порожнини рота у вигляді гіперемії та набряку слизової оболонки, наявності тріщин, виразок та афт спостерігається у майже 40 % пацієнтів. Діагноз хронічний

рецидивуючий афтозний стоматит діагностується у майже 11 % хворих, а у 22 % випадків патологічні зміни слизової рота на 8 днів передують кишковим симптомам. ХРАС при хворобі Крона підтверджувався результатами гістологічного дослідження патологічно зміненої слизової оболонки порожнини рота, з характерними гранулематозними змінами, які корелюються зі змінами з боку слизової оболонки кишківника [100].

Значну увагу науковці приділяють дослідженню ролі інфекційних факторів у виникненні захворювань слизової оболонки рота. Її пошкодження найчастіше зумовлене діяльністю бактерій, вірусів, грибів, найпростіших, які належать до умовно-патогенної мікрофлори, а також ті, які потрапляють із оточуючого середовища. Стоматити можуть спричиняти: аутохтонні бактерії — *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Micrococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Bacteroides* spp., алохтонні бактерії — *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Campylobacter* spp., тощо [7].

Аутохтонна мікрофлора порожнини рота кожної людини становить сталу екологічну систему, яка відіграє важливу роль для здоров'я людини. Вважають, що коменсали створюють основний біологічний імунний бар'єр слизової оболонки [101]. Водночас, вони можуть приймати участь у розвитку патологічних змін слизової оболонки. Рівновага у бактеріальному симбіозі, клітинні та гуморальні фактори резистентності макроорганізму забезпечує цілість тканин ротової порожнини. Порушення цієї рівноваги призводить до розвитку дисбіозу та створення умов для розвитку захворювань, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами. Запалення слизової оболонки створює умови для інвазії мікроорганізмів і подальшого поглиблення утворених дефектів [102, 103].

Вважають, що ризики розвитку дисбіозу зростають у випадку зараження такими мікроорганізмами як деякі віруси, наприклад, віруси COVID-19 [104].

Вивчення мікробних популяцій слизової оболонки рота при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті встановило превалювання умовно-

патогенних мікроорганізмів, що є несприятливим показником щодо розвитку патологічних процесів. Поверхня афт, як правило, містила асоціації мікроорганізмів: стрептококи та нейсерії, стрептококи та гриби *C. albicans*. Грамнегативні неферментуючі бактерії висівали у 30 % пацієнтів [105].

Найчастіше у розвитку ХРАС приймають участь стрептококи, але не виключено, що й інші мікроорганізми мають до цього захворювання безпосереднє відношення. Зокрема, зниження кількості *Streptococcus salivarius* і підвищення чисельності *Acinetobacter johnsonii* у слизовій оболонці були пов'язані з ризиком виникнення ХРАС. Було встановлено, що *A. johnsonii* суттєво пригнічував проліферацію ясенних епітеліальних клітин і демонстрував більшу цитотоксичність проти ясенних епітеліальних клітин, ніж *S. salivarius* [106, 107, 108].

ХРАС може розвиватися за типом реакції сповільненої гіперчутливості, а також за змішаним типом алергії, при якому спостерігаються реакції II і III типів. В патогенезі хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту важлива роль відводиться перехресної імунної реакції. Вважається, що мікрофлора порожнини рота (*Streptococcus mutans, sanquis, salivarius, mitis*) має антигенну схожість з клітинами СОПР. Встановлено, що слизова оболонка рота здатна депонувати антигени, тому антитіла вироблені на бактеріальні антигени, помилково атакують клітини епітелію СОПР. Оскільки у хворих на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит генетично детерміноване порушення розпізнавання клітин-мішеней Т-лімфоцитами - включається механізм антитіло залежної цитотоксичності, який і веде до виникнення захворювання. При цьому типі, цитотоксичному (II) антиген завжди пов'язаний з клітинної мембраною. Реакція протікає за участю комплементу, який і пошкоджує клітинну мембрану. При імунокомплексному типі (III) алергічної реакції імунні комплекси утворюються в судинному руслі при досить великому надходженні антигену в організм. Імунні комплекси осідають на клітинних мембранах кровоносних судин, тим самим викликаючи некроз епітелію. При даному типі реакції важливу роль в патогенезі захворювання відіграє L-форма

α -гемолітичного стрептокока *Streptococcus sanguis*. При розмноженні мікроорганізмів накопичується надмірна кількість антигенів, що стимулюють гуморальну ланку імунітету. При надлишку антигену утворюється комплекс антиген-антитіло на стінках судин, активує систему комплементу, згортання крові, і призводить до утворення тромбозу, ішемії та некрозу (реакція Артюса). Розвитку хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту можуть супроводжувати зниження рівня Т-лімфоцитів, що спричиняє алергічну реакцію. Її механізм полягає в наступному: у відповідь на присутність бактерій, виробляються антитіла, але атакують вони не тільки збудника, але і подібні з ним за антигенною структурою епітеліальні клітини слизової тканини в ротовій порожнині. Ослаблення резистентності та погіршення загального стану організму, викликане різними супутніми захворюваннями, нервовою напругою і стресом, неправильним способом життя та харчуванням, хіміотерапією при онкозахворюваннях і дефіцитом імунітету в момент, коли організм атакований патогенною мікрофлорою, сприяє утворенню афт і виразок [109, 110, 111].

Вірусні інфекції респіраторного тракту провокують порушення цілісності мікробіоценозу слизових оболонок носа, ротової порожнини, призводять до виникнення набряку, геморагій, посиленого судинного рисунка, зернистості, нальоту, десквамації епітелію язика. Слина є одним із факторів передачі патогенів від пацієнтів до здорових осіб, що відіграє важливу роль при інфікуванні SARS-CoV-2 під час розмови, кашлю, чханні. Коронавірус взаємодіє із специфічними рецепторами, а саме трансмембранним білком ACE2, який присутній у епітеліоцитах, зокрема в альвеолах. Збудник знаходиться у слинних залозах вірусоносіїв, пацієнтів із безсимптомним перебігом хвороби, і прикріплюється до поверхні язика, ясен, піднебіння, які містять високу щільність рецепторів прикріплення коронавірусу. Тропність до ACE2 забезпечує контакт вірусу із органами-мішенями. Рецептори ACE2 займають до 25 % структури клітинної мембрани епітеліоцитів, але їх менше у дітей молодшого віку і поступово підвищується, досягаючи максимуму у 14-

19 років. Цим пояснюють більш сприятливий перебіг захворювання у дітей. Встановлено, що рівень саливації у пацієнтів із коронавірусною інфекцією знижується. Це може призводити до інгібування рівня місцевого імунітету ротової порожнини, що в свою чергу змінює колонізаційну резистентність мукозального епітелію і призводить до виникнення патологій. Так, дослідження мікрофлори респіраторного тракту дітей, хворих на CoViD-19 встановило порушення нормобіоценозу, що виявлялось колонізацією слизової оболонки *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* і зменшенням кількості оральних стрептококів. Ситуація ускладнюється тим, що новий коронавірус спричиняє імуносупресивну дію, що призводить до приєднання бактеріальної та грибкової мікрофлори. Повідомляється про появу виразок в ротовій порожнині, виникнення яких пов'язують із порушенням імунітету при COVID-19. У пацієнтів розвивається гостра й блискавична гіперзапальна реакція, спричинена надмірною реакцією на вірус. Різко змінюється кількість інтерферону I типу, збільшується продукція фактора некрозу пухлин та інтерлейкіну-6, що сприяє розвитку позалегенових симптомів, імунозалежних проявів – системних, органоспецифічних запальних, аутоімунних захворювань [112, 113, 114, 115, 116, 117].

Клінічні прояви COVID-2109 є доволі різноплановими і залежать від тяжкості перебігу хвороби, віку, стану імунної системи, наявності супутніх захворювань. Крім того, слід відзначити вплив вірусу на організм безпосередньо через пряме інфікування й опосередковано — шляхом реалізації імунної відповіді організму [118].

У пацієнтів, які перенесли COVID -19 майже у 20 % випадків діагностують розвиток хронічного афтозного стоматиту. Рецидиви також діагностували в період згасання коронавірусної хвороби. Автори публікацій зазначають, що в більшості пацієнтів, які перенесли COVID-19, діагностували глибокі, кратероподібні афти, оточені ділянкою гіперемії, що рубцюються (стоматит Сеттона) [119, 120, 121].

Підсумовуючи представлений вище аналіз сучасних літературних

наукових джерел щодо етіопатогенетичних механізмів виникнення, розвитку, характеру перебігу ХРАС, можна зробити висновок про поєднаний вплив низки основних факторів таких як порушення місцевого імунітету, процесів метаболізму СОПР, сенсibiliзації, наявності захворювань кишкового тракту, спадковості. Але жодна з теорій не виключає ролі мікроорганізмів у виникненні хронічного афтозного стоматиту, що потребує подальшого вивчення задля успішного лікування даної патології.

1.3. Сучасні підходи до лікування стоматитів

Розвиток більшості патологічних процесів складається з послідовних ланок, які мають чітку послідовність і залежать одна від одної – судинна, гіпоксична, імунна. Для кожної із них характерна різна ступінь вираженості, що потребує певних підходів в комплексній терапії, яка включає етіотропний, патогенетичний, симптоматичний напрям. Разом із застосуванням інших обов'язкових в певному випадку лікувальних заходів це приводить до успішного лікування хвороби.

Вибір засобів успішної терапії стоматитів, у т. ч. ХРАС, залежить від стадії патоморфологічного процесу. Більшість практикуючих лікарів підтримують комплексний напрям терапії хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. Лікування включає місцеве знеболення, антисептичну обробку слизової оболонки порожнини рота, протизапальну терапію, кератопластику, прийом імуномодуляторів, фізіотерапевтичні впливи та загальну терапію. Зважаючи на роль мікроорганізмів у виникненні ХРАС до препаратів першої лінії відносять антисептики, антибіотики та протизапальні засоби [72, 122].

Розроблені різні лікарські форми препаратів для лікування ХРАС, які містять як діючі, так і допоміжні речовини. Допоміжні речовини відіграють важливу роль у доставці препарату до місця призначення для максимального забезпечення терапевтичного ефекту завдяки їх адгезивності та здатності

покривати слизову оболонку порожнини рота. Найбільш ефективні для лікування афтозного стоматиту – м'які лікарські форми (гелі, мазі). Розробляють і досліджують сучасні лікарські форми, а саме мембрани, плівки, біорозсмоктуючі пластинки, ліпосоми на основі різних типів мукоадгезивних полімерів для пролонгації дії препарату, і полегшення болю, пов'язаного з виникненням виразок. Щільні лікарські форми обмежують зону впливу ліків безпосередньо ділянкою ураження і забезпечують захист цієї ділянки за рахунок міцної фіксації плівки [123].

Для місцевого лікування афт найчастіше використовують комплексні лікарські форми, які вміщують анестетики, інгібітори протеолізу, некролітичні, кератопластичні і протизапальні засоби. Як анестетик часто використовують 2% лідокаїн місцево (у вигляді спрею або гелю) чи 10% бензокаїн [124]. Знеболювальним ефектом володіють препарати Дентол, Камістад, які показані при лікуванні афтозних уражень рота. Гель ДЕНТОЛ (10–7,5 %) містить бензокаїн, КАМІСТАД – моногідрат гідрохлориду лідокаїну. Гелева основа дозволяє легко розподілити препарат по слизовій оболонці ротової порожнини [125].

Одним із важливих векторів лікування ХРАС є проведення гіпосенсибілізуючої терапії, яка полягає у введенні підшкірно бактеріального алергену, починаючи з малих доз (0,01 мл). Для неспецифічної десенсибілізації використовують внутрішньовенно 3 % розчину тіосульфату натрію чи перорально 10 % водного розчину, гістаглобін, антигістамінні препарати та препарати кальцію [126, 127].

При встановленні порушення імунного статусу організму пацієнта використовують імунокоригуючі засоби Т-активін, Даларгін, Галавіт. Т-активін стимулює синтез лімфокінів, зокрема інтерферону, відновлює активність Т-кілерів, інші показники стану імунної системи при ХРАС. Препарат даларгін володіє противиразковою активністю, володіє анальгетичними і протизапальними властивостями. Даларгін активно впливає на процеси проліферації, проявляє антиоксидантну активність. Приймаючи до

уваги той факт, що опіатні рецептори до енкефалінів знайдені в більшості органів і тканин, виявлення і дослідження ефектів аналога нативного лей-енкефаліна – даларгіну і дотепер є актуальним [128, 129].

Сприяють запобіганню рецидивів хвороби і нормалізації клітинного імунітету у пацієнтів з ХРАС левамізол, поліоксидоній, лікопід, імунофан, похідні піримідинів. Левамізол стимулює клітинноопосередковані імунні реакції, потенціює розподіл і диференціацію Т-лімфоцитів, підвищує продукцію антитіл, сприяє активізації фагоцитозу, інтерферогенезу. У стоматологічній практиці препарат призначають при хронічних рецидивуючих інфекціях. При ураженні слизової левамізол можна вводити місцево у вигляді 0,01-0,05 % водного р-ну, олійної емульсії або пасти. Під час загального лікування левамізолом необхідно стежити за станом периферичної крові, тому що можуть розвинутися лейкопенія і агранулоцитоз. Поліоксидоній стимулює активність рухливих макрофагів, фагоцитів, посилює функціональну активність Т- і В-лімфоцитів, стимулює антитілоутворення. Лікопід є медикаментозною формою напівсинтетичного глюкопротеїду. Препарат активує макрофаги, підвищує активність лізосомальних ферментів, поглинання і кілінг мікробів, цитотоксичні властивості, експресію антигенів гістосумісності, синтез цитокінів. Імунофан за хімічною структурою є гексапептидом, який стимулює фагоцитарний імунітет, функціональну активність нейтрофілів і макрофагів. Препарату притаманна імунорегулююча, детоксикаційна, гепатопротекторна дія. Похідні піримідинів – метилурацил, пентоксил, натрію нуклеїнат, оротова кислота – активують механізми неспецифічної та специфічної імунної реактивності. Вони підвищують синтез і концентрацію нуклеїнових кислот, структурних білків, компонентів системи комплементу, лізоциму, ІФН, імуноглобулінів, стимулюють фагоцитарну активність макро- та мікрофагів. Метилурацил позитивно впливає на репаративну регенерацію тканин [130].

Для лікування дітей із хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом була використана комплексна терапія озоном, препаратами Імудон,

Лізомукоїд, Імудон є антигенним полівалентним комплексним препаратом, до складу якого входять інактивовані мікроорганізми, що найчастіше зустрічаються при патологічних процесах порожнини рота. Протизапальні і протиінфекційні властивості препарату зумовлені особливостями імунобіологічної дії, а саме підвищення фагоцитарної активності з якісним покращенням фагоцитозу; збільшення кількості лізоциму слини; стимуляція і збільшення кількості імунокомпетентних клітин, що відповідають за продукування антитіл; зростання рівня місцевих антитіл (секреторні імуноглобуліни А слини). Терапевтичний ефект препарату Імудон спрямований безпосередньо або опосередковано на патологічні стани порожнини рота, симптомами яких є біль, еритема, запалення ясен, виразки, неприємний запах з рота. Лізомукоїд належить до групи неспиртових лікувально-профілактичних зубних еліксирів, що містять лізоцим, полівалентний інгібітор протеолітичних ферментів овоїд, активатор лізоциму цетавлон (цетрімід). Він володіє антимікробними властивостями [131, 132].

Задля підсилення неспецифічної реактивності організму рекомендовано застосування пірогеналу, продигіозану й лізоциму. Останній володіє антимікробною дією на грампозитивні бактерії, стимулює фагоцитоз, є нетоксичним, проявляє антигістамінні, антигеморрагічні властивості, стимулює репаративні процеси [133, 134].

Для терапії деформуючої форми ХРАС і при утворенні рубців використовують кортикостероїдні препарати преднізолон, дексамеазон, які проявляють протизапальну, десенсибілізуючу дію. Їх застосовують в таблетованому вигляді, розчинах для ін'єкцій, мазей. Використання цієї групи засобів обмежено небезпекою виникнення синдрому Іценко-Кушинга, гіпертонії, гіперглікемії [135].

Обов'язковими препаратами в терапії ХРАС є вітаміни, так як значна частина літератури вказує на те, що деякі пацієнти з цією патологією мають прояви авітамінозу. Так, в одному із проведених досліджень було виявлено, що 28 % пацієнтів з ХРАС мали дефіцит одного або кількох вітамінів групи В

(B1, B2 і B6). У цих пацієнтів замісна терапія з дефіцитом вітамінів суттєво покращила стан пацієнта, зменшила тривалість прояву афт, прискорила їх загоєння [136].

Більшість стоматологічних захворювань не мають свого специфічного збудника і розвиваються як наслідок змін місцевого мікробіоценозу. У хворих на ХРАС відбуваються зміни в мікробіомі ротової порожнини, і спостерігається проліферація умовно-патогенних мікроорганізмів, особливо при зниженні опірності місцевих клітинних, гуморальних факторів захисту. Тому у переважної більшості хворих діагностують різні ступені дисбактеріозу, які залежать від тяжкості перебігу хвороби [107, 137, 138].

У зв'язку з цим перспективним напрямком у комплексному лікуванні патології ротової порожнини є використання пробіотиків (живих пробіотичних бактерій), пребіотиків (речовин, що стимулюють ріст пробіотичної мікрофлори) і синбіотиків (поєднання про- і пребіотиків). Основні механізми дії пробіотиків у ротовій порожнині спрямовані на нормалізацію кислотно-лужного балансу ротової порожнини, антимікробну дію речовин відносно патогенної мікрофлори, зниження запальних явищ, підвищення місцевого імунного захисту. Тому в сучасній стоматології вказані препарати повноцінно заповнили нішу засобів для лікування та профілактики стоматологічної патології, що потребує корекції дисбіотичних порушень [139, 140, 141, 142].

З метою прискорення регенеративних процесів слизової оболонки порожнини рота використовують фітопрепарати Ротокан, засоби тваринного походження Солкосерил, Актовегін і синтетичні сполуки (метілурацилова мазь 5%, Вінілін) [143, 144, 145].

В лікуванні хворих на стоматити широко застосовують фізіотерапевтичні методи: дарсонвалізація, УФО, іонофорез, лазеротерапія, оксид азоту, озонотерапія. З метою підвищення ефективності комплексного лікування та профілактики хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту запропоновано використання лазерного діодного випромінювання. Даний

апарат є джерелом діодного червоного світла, що забезпечує протизапальний, антибактеріальний та знеболюючий ефекти. Застосування модульованого лазерного випромінювання у комплексній терапії дозволяє вже після другої процедури усунути запальний процес, що в свою чергу призводить до зменшення набряку. Діодне червоне світло дозволяє в найкоротші терміни, вже після першого застосування знизити болючість і сприяє прискоренню епітелізації уражених афтозним стоматитом ділянок слизової оболонки порожнини рота [146].

Низькоінтенсивне лазерне лікування використовується при ураженнях запального характеру СОПР. Лазеротерапія має модулюючий і репаративний вплив на тканини, зменшує біль, прискорює загоєння при повторних загостреннях, що надзвичайно актуально для покращення якості життя пацієнтів з ХРАС [147, 148].

Озонотерапія привернула велику увагу в медицині та стоматології, оскільки він є потужним окислювачем, тим самим проявляє сильну антимікробну, імуномодулюючу активність, стимулює кровообіг і має знеболювальну дію. Стоматологічні аплікації озону у хворих на ХРАС використовують задля прискорення загоєння уражених ділянок слизової оболонки рота, регенерації тканин [149].

Однак, в будь-яких схемах комплексної терапії стоматитів препаратами першої лінії вважаються протимікробні засоби. Для пригнічення розвитку мікроорганізмів застосовують широкий спектр протимікробних препаратів, основними з яких є антисептики і антибіотики [10, 150].

Антисептичні засоби – це сполуки, які мають виражену протимікробну дію широкого спектру дії. Вони взаємодіють з білками мікробних клітин, спричинюють їх коагуляцію чи інші грубі порушення структури, що призводить до загибелі чи припинення росту мікроорганізмів. Їх недоліком є те, що поряд із пародонтопатогенною мікрофлорою антисептики пригнічують і сапрофітну. Проте ефективність і простота застосування зумовлюють їх широке використання у пародонтології, введення у склад зубних паст, тощо. Для

лікування застосовують кілька груп антисептиків: галогенвмісні (йод, похідні хлору тощо), похідні бігуаніду (хлоргексидин, полігексагуанідин), четвертинні амонієві сполуки (цетилпіридину хлорид, бензалконію хлорид), фенолові сполуки (тимол, евкаліптол, 2-фенілфенол), окислювачі (водню пероксид, калію перманганат тощо), препарати рослинного походження (сангвіритрин, ротокан ,тощо). Полоскання і зрошення сприяють різкому зниженню концентрації мікрофлори, видаленню часточок загиблих тканин, нальоту, слизу, злущеного епітелію, створюють несприятливі умови для життєдіяльності мікроорганізмів [105, 151].

Широкий спектр дії має октенідин, який входить до складу засобу Стоматофіт А МІНІ (спрей), який використовують як допоміжний засіб при комплексній терапії ХРАС. Октенідин є одним із найсучасніших антисептичних засобів і має тривалий та широкий спектр дії, не подразнює слизові, володіє високим профілем безпеки у застосуванні. Активний проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, дріжджів, вірусів, найпростіших. Не всмоктується зі слизових, тому не має жодної системної дії. Є безпечним та ефективним антимікробним засобом із низьким ризиком розвитку резистентності. Однак, засіб, у складі якого він використовується не є лікарським і позиціонується, як косметичний препарат, або засіб особистої гігієни. Можливість його використання у якості засобу лікування стоматитів потребує проведення клінічних досліджень [152].

Описані позитивні результати антисептичної обробки афт комбінованим препаратом «Холісал», який містить два активні компоненти - нестероїдний протизапальний засіб холіну саліцилат та антисептик – цеталконій хлорид, який активно діє в основному на грампозитивні бактерій, але менш активний щодо грамнегативних бактерій, грибів, вірусів. Посилення антибактеріальної та протигрибкової дії досягається за рахунок синергізму двох інгредієнтів – метилоксибензоату і пропілоксибензоату. Застосування місцевого протизапального засобу нормалізує підвищену проникність капілярів та процеси мікроциркуляції тканин, а також пригнічує синтез простагландинів та

інших медіаторів запалення [153].

Для лікування виразок при хронічному афтозному стоматиті використовують антисептичний препарат із солями срібла. Гель «Аргодерм» володіє антибактеріальним, фунгіцидним і ранозагоювальним властивостями. Реалізація лікувальної дії відбувається за рахунок компонентів, що входять до складу «Аргодерма» – нітрату срібла та альгінату натрію, а також гліцерину. Лікарська форма має здатність утворювати захисну плівку на поверхні покриву [154]. Однак, цей засіб теж не є лікарським препаратом, а невеликий досвід його застосування при стоматитах не може бути основою для рекомендацій застосування засобу у стоматологічній практиці.

Для терапії захворювань слизової оболонки порожнини рота була запропонована модельна суміш тіотріазоліну та декаметоксину. Автори відзначають позитивний репаративний ефект запропонованого пропису. Доклінічне і клінічне дослідження запропонованої композиції не завершено [155].

Місцеве лікування спрямоване на запобігання суперінфекції, захист наявних виразок, знеболення, зменшення набряку, гіперемії. Рекомендовано використовувати 0,12% розчин хлоргексидину для полоскання всім пацієнтам, щоб зменшити ймовірність суперінфекції грампозитивними та грамнегативними бактеріями та грибами. Хлоргексидин також ефективний для усунення та запобігання утворенню біоплівки, які зазвичай зустрічаються в зубному нальоті [156].

Застосування плівки «Диплен-дента», до складу якої входять дексаметазон, лінкоміцин, хлоргексидин показали позитивний ефект і стоматологічній терапевтичній та хірургічній практиці. При використанні плівки «Диплен-дента» у більшості пацієнтів (90%) післяопераційний період протікав без ускладнень, тоді як без застосування плівки ускладнення було у 20% хворих. Плівка демонструє антисептичне, гемостатичне та ранозагоювальне дію, про що свідчить зниження кількості мікрофлори на тканинах. Процедура накладання плівки на лунку зуба або ранову поверхню

простий. Вона фіксується за рахунок сил поверхневого натягу без додаткового клейового покриття, атравматична [157, 158].

В літературних джерелах описані позитивні результати лікування комплексним комбінованим засобом Метрогіл Дента, який містить метронідазол та хлоргексидин. Препарат ефективно діє на аеробні, анаеробні бактерії і покращує стан гігієни порожнини рота і уповільнює виникнення зубного нальоту [159].

Основою ефективної антибіотикотерапії є визначення чутливості мікрофлори, виділеної із патологічного матеріалу, врахування спектру антимікробної дії хіміотерапевтичних препаратів. Засоби з широким спектром дії більш різко пригнічують нормальну мікрофлору організму і швидше призводять до розвитку дисбактеріозів, зокрема кандидозів, а полієнові антибіотики одночасно діють на бактерії і гриби [160].

Встановлено, що такі антибіотики, як тетрациклін та його похідні (доксциклін та міноциклін) у формі гелю або розчину для полоскання зменшують біль та частоту виникнення рецидивів. До того ж вони місцево інгібують колагеназу та металопротеїназу, які сприяють руйнуванню тканин та утворенню виразок, а також мають імуномодулюючу і протизапальну дію [161].

Серед сучасних протимікробних засобів заслуговує уваги вітчизняний антисептик з групи четвертинних амонієвих сполук- декаметоксин, який поки що не знайшов широкого застосування у практиці стоматології, однак, має позитивні лікувальні характеристики і відмінності, у порівнянні з зарубіжними аналогами. Чисельними клінічними спостереженнями підтверджено лікувальну ефективність декаметоксину при використанні препаратів на його основі у лікуванні гнійно-запальних захворювань різної етіології в пульмонології, гінекології, травматології, урології, при лікуванні шкірно-венерологічних захворювань [162, 163]. Наявний позитивний досвід використання декаметоксину в якості місцевої терапії при абсцесах, карбункулах, піодерміях, флегмонах м'яких тканин, комплексній

протимікробній терапії інфекційно-запальних ускладнень бойової рани [164]. Для лікування уражень СОПР використовуються сублінгвальні таблетки «Септефрил», основною діючою речовиною яких є декаметоксин. Однак, ця лікарська форма забезпечує протимікробний ефект лише протягом короткого періоду розсмоктування таблетки [165].

У порівнянні з іншими вітчизняними і зарубіжними антисептиками того ж хімічного ряду (бензалконій хлорид, мірамістин) декаметоксин відрізняється високою протимікробною активністю щодо більшості грампозитивних та грамнегативних представників, включаючи збудників внутрішньо-госпітальних інфекцій [166, 167].

Актуальною для сучасної ситуації є наявність у декаметоксину противірусної активності. Вивчення на культурі клітин показало, що препарат пригнічує процес утворення вірус-специфічних внутрішньоядерних включень. В низці експериментів вивчали вплив антисептика на протеолітичну активність під час вірус-мембранної взаємодії. Встановлено, що декаметоксин чинив постійний вплив на ензиматичну активність вірусу й вірус-мембранного комплексу, тим самим пригнічував протеолітичні процеси на ранніх етапах репродукції вірусу грипу під час взаємодії вірусу з мембранами чутливих клітин. Механізм дії декаметоксину пов'язаний із впливом на позаклітинний вірус з можливим ушкодженням вірусної протеази [168, 169].

Узагальнюючи вище наведене слід зазначити, що раціональне та ефективне лікування ХРАС залишається актуальним завданням сьогодення, оскільки не існує універсальної схеми лікування, яка б забезпечувала повне виліковування. Позитивний ефект терапії захворювання залежить від наявності певних клінічних симптомів, наявності супутніх соматичних чи інфекційних захворювань, вікових особливостей пацієнтів, стану імунологічної реактивності організму, ступеню важкості перебігу хвороби. Наявні комплексні підходи лікування вказаної патології сприяють подовженню терміну ремісії, скороченню строків епітелізації афт, зменшенню їх кількості та розмірів. В сучасній стоматологічній практиці використовують,

переважно антимікробні хіміотерапевтичні засоби, антисептики, імуномодулятори, ранозагоювальні препарати. Для досягнення стійких результатів в лікуванні ХРАС рекомендовано час від часу проходити комплексну терапію з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта. Однак, єдиний алгоритм основного та підтримуючого лікування ХРАС лише розробляється і залишається актуальною проблемою, яка потребує подальших наукових досліджень. Особливою проблемою є топічна терапія патологічних проявів захворювання, адже локус ураження потребує застосування лікарських форм, до яких висуваються особливі вимоги. Бажано, щоб лікарський засіб, окрім комплексного антимікробного та ранозагоюючого впливу, міг тривалий час утримуватись на слизовій оболонці, яка постійно і рясно омивається ротовим секретом. Розробка таких засобів є окремим науково-практичним завданням, що потребує вирішення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У відповідності з поставленими завданнями дана робота складалась з експериментально-мікробіологічної частини, яку було виконано в умовах акредитованої науково-дослідної бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (Свідоцтво про технічну компетентність № 115/21) та клініко-лабораторних досліджень пацієнтів з проявами стоматитів, що звернулись за медичною допомогою у стоматологічну клініку «Вінінтермед Технік» (м. Вінниця).

Для вирішення поставлених завдань було виконано клінічний огляд обраних у дослідження пацієнтів, бактеріологічне дослідження уражених ділянок СОПР, проведено ідентифікацію виділених штамів бактерій, вивчено їх чутливість до протимікробних, розроблено рецептуру комплексного засобу для лікування хворих на стоматити, досліджено його активність у відношенні бактерій, що приймають участь у розвитку стоматитів *in vitro*, проведено клінічні спостереження ефективності запропонованої схеми топічного лікування.

2.1. Характеристика пацієнтів, включених у дослідження

При виконанні дослідження керувались загальноприйнятими світовими та вітчизняними нормами відповідно до основних положень Конвенцій Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Обов'язковою умовою участі

хворих у клінічному дослідженні було отримання письмової згоди пацієнтів.

Всього у дослідженні використані результати клініко-лабораторних спостережень 114 пацієнтів, які звертались за допомогою у період 2019-2021 р.р.. Хворі проходили загально клінічне обстеження, діагноз ХРАС ставили на основі зібраного анамнезу захворювання та результатів огляду слизової оболонки порожнини рота. Гендерно-віковий розподіл обстежених хворих на ХРАС осіб з урахуванням особливостей гормонального фону та інтенсивності слиновиділення у різних вікових періодах наведений у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Гендерно-віковий розподіл обстежених хворих на ХРАС

Вікова категорія	Чоловіки		Жінки		Всього	
	n	%	n	%	n	%
< 18	6	5,3	7	6,1	13	11,4
18-50	28	24,6	32	28	60	52,6
>50	17	15	24	21	41	36
Всього	51	44,9	63	55,1	114	100

Серед пацієнтів, що звертались за допомогою з приводу ХРАС переважали жінки (55,1 %). Більшість (52,6 %) пацієнтів належало до вікової групи 18-50 років, однак, і особи пожилого віку (>50) досить часто (36 %) страждають цим захворюванням.

У кожного пацієнта враховували показники загального стану, ступінь загальної гіперемії СОПР, кількість афт на слизовій оболонці та їх локалізацію характер краю афт та нальоту на поверхні, наявність больових відчуттів. Додатково оцінювали гігієнічний стан порожнини рота пацієнтів за допомогою загальноприйнятих стоматологічних індексів Федорова-Володкіної та Грін-Вермільйона, гінгівального індексу РМА (в модифікації Parma), парадонтального індексу РІ (за Russell).

Серед завдань дослідження не було детальної клінічної характеристики

та аналізу стану пацієнтів. Однак, з урахуванням можливих відмінностей мікробіологічної характеристики СОПР обстежених пацієнтів з проявами ХРАС було поділено на чотири групи в залежності наявності супутньої патології, особливостей та ступеню важкості перебігу захворювання. Кількісні показники розподілу узагальнені у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Характеристика обстежених з урахуванням наявності супутньої патології, та ступеню важкості перебігу захворювання

Категорія пацієнтів	Кількість обстежень		Розподіл за ступенем важкості					
	n	%	легкий		середній		важкий	
			n	%	n	%	n	%
Первинне звернення	39	34,2	36	31,5	1	0,9	2	1,9
Звернення з приводу рецидиву ХРАС	42	36,8	16	14	17	14,9	9	7,9
Пацієнти раннього пост-COVID-ного періоду	20	17,5	11	9,6	8	7	1	0,9
Онкохворі з проявами ХРАС на тлі хіміотерапії	13	11,5	6	5,3	4	3,5	3	2,6
ВСЬОГО	114	100	69	60,4	30	26,3	15	13,3

З числа пацієнтів, які були включені у дослідження 71 % не мали маніфестних супутніх захворювань, які могли б вплинути на виникнення та перебіг ХРАС. Серед них приблизно однакової кількості осіб діагноз ХРАС було поставлено вперше, або ж було зареєстровано рецидив захворювання (39 та 42 особи відповідно). З урахуванням наявних спостережень щодо високої частоти проявів ХРАС після перенесеної COVID-інфекції та з метою

спостереження особливостей перебігу у окрему групу пацієнтів (n=20), що становило 17,5 % від загальної кількості спостережених, було виділено пацієнтів раннього пост-COVID-ного періоду [121].

Досить часто прояви ХРАС виникають у осіб з онкологічними захворюваннями на тлі хіміотерапії. Враховуючи особливий імунний статус таких пацієнтів нами вони були виділені у окрему групу спостереження чисельність якої становила 13 (11,5 %) осіб.

За ступенем важкості перебігу пацієнти без урахування належності до однієї із вище згаданих груп спостереження розподілились наступним чином: 60,4 % обстежених мали прояви легкого ступеню розвитку ХРАС, 26,6 % - середнього ступеню важкості і 13,3 % – важкого ступеню. Найвищий відсоток осіб з проявами важкого ступеню ХРАС був у групі онкохворих, що одержували хіміотерапевтичне лікування (23 % від кількості спостережених у групі). Близький до показника цієї групи пацієнтів був показник проявів важкого ступеню захворювання у групі пацієнтів з рецидивами ХРАС.

2.2. Методи експериментальних мікробіологічних досліджень

В процесі виконання роботи проведено бактеріологічне дослідження вмісту афт СОПР 114 осіб з проявами стоматиту. Матеріал для дослідження брався стерильним аплікатором вранці до приймання їжі та чищення зубів. З метою виділення чистих культур наліт з дна ерозивних елементів слизової оболонки забирали одноразовим стерильним пластиковим бактеріологічним аплікатором, розміщували у пробірку з транспортним середовищем SARSTEDT AG&Co Germany і доставляли в бактеріологічну лабораторію. Транспортування матеріалу проводили у відповідності до Наказу міністерства охорони здоров'я України № 234 про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах від 10.05.2007.

Досліджуваний матеріал висівали напівкількісним чашковим методом [170] на агар Колумбія з 5 % баранячої крові та агар Сабуро з декстрозою

(GRASO biotech, Польща). Для подальшого дослідження біологічних характеристик виділені чисті культури бактерій культивували на відповідних виду бактерій спеціальних поживних середовищах (МПБ, цукровий МПБ, середовище Сабуро, тощо) Контроль якості поживних середовищ проводили відповідно до рекомендацій фірм-виробників, які викладені у сертифікатах до продукції, а також відповідно до інформаційного листа МОЗ України № 05.4.1/1670 [171].

Видову ідентифікацію мікроорганізмів проводили згідно Визначника бактерій Берджі (2004), враховуючи морфологічні та тинкторіальні властивості мікроорганізмів за результатами мікроскопії препарату, забарвленого за Грамом, культуральних властивостей; результатів біохімічного типування. Біохімічне типування проводили на діагностичних панелях СТАфітест-24, ЕНТЕРОтест-24, СТРЕПТОтест-24, НЕФЕРМтест-24 фірми PLIVA – Lachema a. s. Брно, Чеська республіка. Виділені штами ентерококів диференціювали за здатністю на кров'яному агарі викликати альфа-тип гемолізу, рости у бульйоні з 6,5 % відсотками NaCl, розщиплювати арабінозу, гідролізувати піруват.

Вивчення чутливості клінічних штамів бактерій до оксациліну, амоксациліну, амоксацилін/клавуланату, цефокситину, лівоміцетину, азитроміцину, амікацину, ципрфлоксацину, кліндаміцину проводили диско-дифузійним методом (ДДМ) з використанням стандартних дисків та з визначенням мінімальної бактерицидної концентрації (МБцК) методом двократних серійних розведень препарату у рідкому поживному середовищі [172]. За тією ж методикою визначали чутливість виділених штамів грибів роду *Candida* до амфотеріцину, клотримазолу, кетоконазолу, флуконазолу, ітраконазолу та ністатину.

Крім того, у частини виділених штамів бактерій і грибів кількісно досліджували чутливість до антимікотиків та антисептичних препаратів методом подвійних серійних розведень препаратів у рідкому поживному середовищі. Оцінку чутливості мікроорганізмів до препаратів проводили за

показником мінімальної бактеріостатичної (МБсК), фунгістатичної (МФсК), бактерицидної (МБцК), фунгіцидної (МФцК) концентрації [173]. Протимікробні властивості експериментальних зразків розроблених рецептур топічних засобів лікування афтозних стоматитів оцінювали методом «колодязів». Для цього стерильні чашки Петрі розміщували на суворо горизонтальній поверхні і заповнювали їх 20 мл поживного агару з метою створення однакового за товщиною по площині чашки шару середовища. Після застигання агару на його поверхню наносили завис добової культури тестованого штаму мікроорганізмів (10^8 КУО/мл) у кількості 0,1 мл і шпателем рівномірно розподіляли його по поверхні поживного середовища. Після ретельного підсушування стерильним пробом діаметром 5 мм у середовищі вирізали лунки на однаковій відстані від центру чашки. Підготовлені таким чином «колодязі» заповнювали досліджуваними зразками лікарського засобу і чашки не перевартаючи ставили у термостат на 24 год при 37 °С. По завершенні терміну інкубації вимірювали зони затримки росту навколо колодязів.

Ранозагоювальні властивості розробленого нами лікарського засобу вивчали в експерименті на моделі інфікованих опікових ран у лабораторних тварин. При проведенні досліджень дотримувалися основних правил належної лабораторної практики GLP (1981), закону України № 3447IV "Про захист тварин від жорстокого поводження" від 21 лютого 2006 року. Експериментальні термічні опіки моделювали шляхом прикладання розпеченої металевої пластини на 6-8 секунд до латеральної поверхні нижніх кінцівок (тазових) кролів після видаленні волосяного покриву [174]. Утворену ранову поверхню штучно інфікували шляхом нанесення ватним тампоном на поверхню завису суміші бактерій у ізотонічному розчині хлориду натрію (*S. aureus*, *P. aeruginosa* по 10^7 колонієутворюючих одиниць на мл).

Для оцінки лікувального ефекту всі дослідні тварини були розділені на 2 групи – контрольну та дослідну по 5 кролів в кожній. Лікування тварин контрольної групи проводили шляхом щоденних одноразових зрошень

інфікованої опікової поверхні 0,05 % розчином декаметоксину у стерильному ізотонічному розчині хлориду натрію. Тваринам дослідної групи один раз на добу на уражену поверхню наносили лікувальну композицію, виготовлену за розробленою нами рецептурою.

Визначення швидкості загоювання пошкоджених тканин у кролів було проведено за допомогою планіметричного методу. Для вимірювання розмірів ран використовували програму Photoshop CS64. Використана програма дозволяє збільшувати зображення та вимірювати площу поверхні як геометрично правильних так і довільних фігур у кількості пікселей. За допомогою маркеру масштабу визначали кількість пікселей у 1 см². Після визначення кількості пікселей на площі ранової поверхні, проводили перерахунок на см². Спостереження швидкості загоювання ран супроводжували бактеріологічним контролем шляхом кількісного висіву ранового вмісту на щільне поживне середовище з підрахунком кількості колоніє утворюючих одиниць бактерій, використаних для інфікування рани, у 1 мл ранового вмісту (КУО/мл).

2.3. Характеристика використаних у дослідженнях лікарських препаратів та хімічних сполук

У дослідженнях використані лікарські препарати та хімічні сполуки, які мають дозвіл на медичне використання та зареєстровані у встановленому порядку.

Полівінілбутиловий ефір (ВАТ Вітаміни, м. Умань) – густа, в'язка рідина від світло-жовтого до коричнево-жовтого кольору зі специфічним запахом. На повітрі не густіє і не висихає. Легко розчиняється у пропанолі і толуолі, практично не розчиняється у воді і спирті етиловому 96 %. Змішується у всіх співвідношеннях з етиловим ефіром, хлороформом, оліями (рис. 2.1). Реєстраційне посвідчення UA/0964/01/01 від 19.05 2019 р.

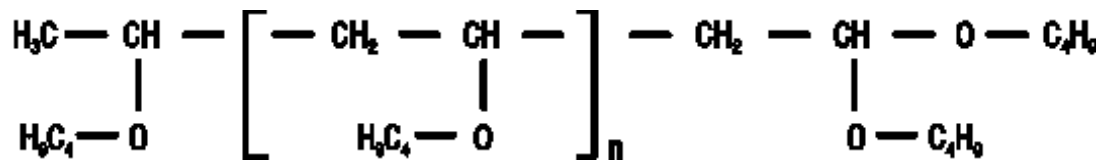


Рис. 2.1. Структурна хімічна формула полівінілбутилового ефіру.

Під назвами вінілін (Vinilinum) та бальзам Шостаковського використовується у якості антисептичного та ранозагоюючого засобу. В процесі виконання експериментальних досліджень та виготовлення дослідних зразків комбінованих лікарських форм полівінілбутиловий ефір розчиняли у н-пропіловому спирті.

Декаметоксин (Decamethoxinum). Реєстраційне посвідчення № UA/12180/01/01, затверджено наказом МОЗ України від 29.03.17 р. № 341. Хімічна формула: [1,10-Декаметилен-біс(N,N-диметилментоксікарбоніл-метил) амонію дихлорид]. Молекулярна маса 693,9 Да. Температура плавлення 159° – 168°C. Білий дрібнокристалічний порошок зі слабким запахом, добре розчинний у воді, етиловому та пропіловому спиртах, майже нерозчинний в ефірі (рис. 2.2). Препарат виявляє протибактеріальну, протигрибкову, антивірусну активність, використовується у медичній практиці у вигляді рідких та м'яких лікарських форм.

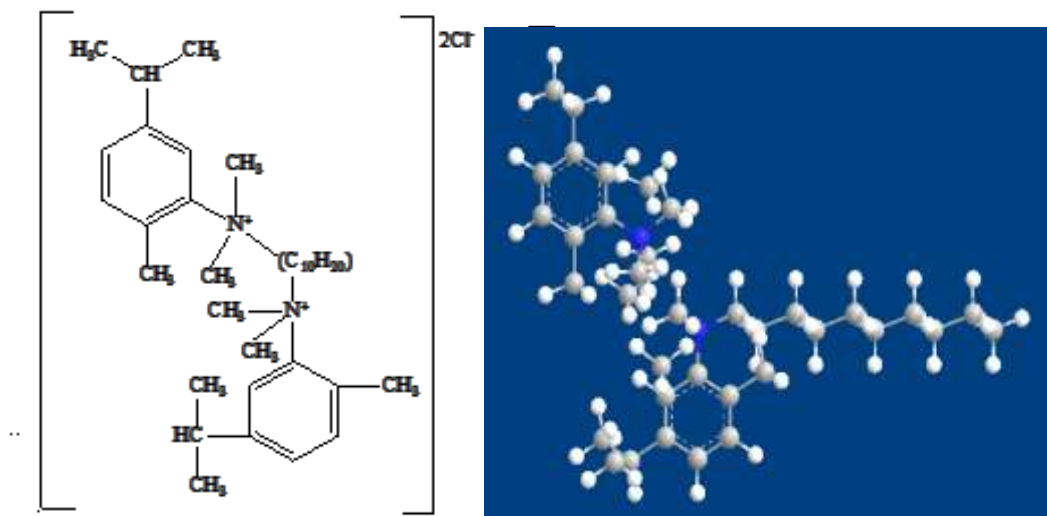


Рис. 2.2. Структурна та просторова хімічна формула 1,10-декаметилен-біс(N,N-диметилментоксікарбоніл-метил) амонію дихлориду.

Хлоргексидин-віола – серійний препарат виробництва ПАТ ФФ «ВІОЛА» (Запоріжжя, Україна), реєстраційне посвідчення №UA/14616/01/01. Препарат являє собою 0,05% водний розчин хлоргексидину біглюконату для зовнішнього застосування. Основна діюча речовина - 4,6-біс-/5-(пара-хлорфеніл)-бігуанідо/-гексин (рис. 2.3). Емпірична формула препарату: $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$. Молекулярна маса – 505,446. Використовували для досліджень серійний препарат, який виготовляється в Україні з 20 % розчину, імпортованого з Польщі.

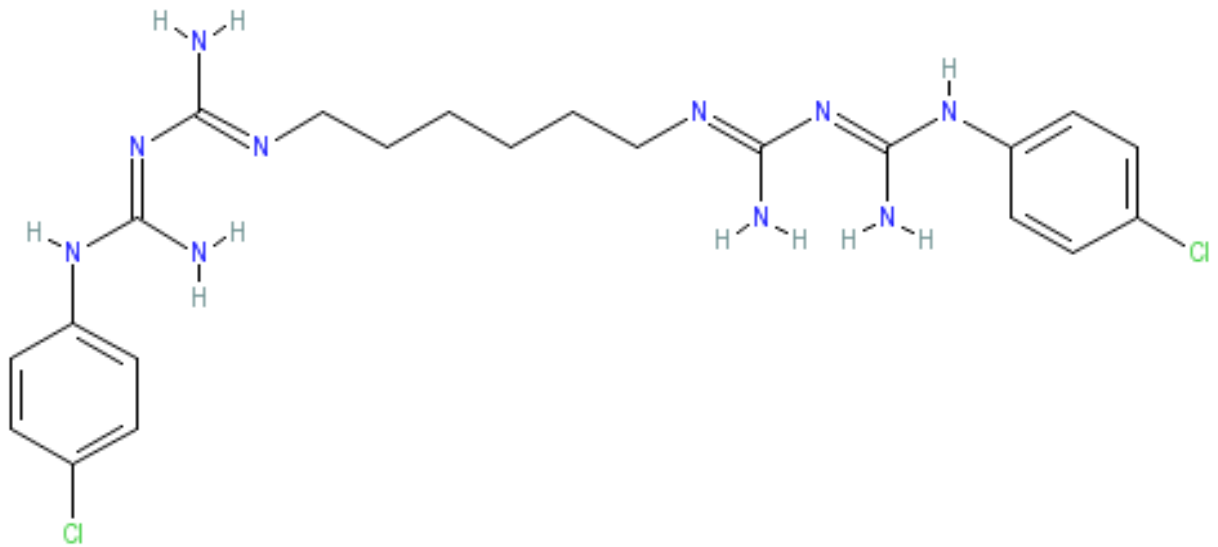


Рис. 2.3. Структурна хімічна формула хлоргексидину біглюконату.

Бензалконію хлорид – алкілдиметилбензиламонію хлорид, білий кристалічний порошок, добре розчинний у воді, етиловому спирті, ацетоні. У дослідженнях використовували субстанцію китайського виробництва. Емпірична формула препарату: $C_{21}H_{38}NCl$ (рис. 2.4). Молекулярна маса – 170,662. Поверхнево-активна четвертинна амонієва сполука відома контрацептивними і протимікробними властивостями. Має наступну хімічну будову:

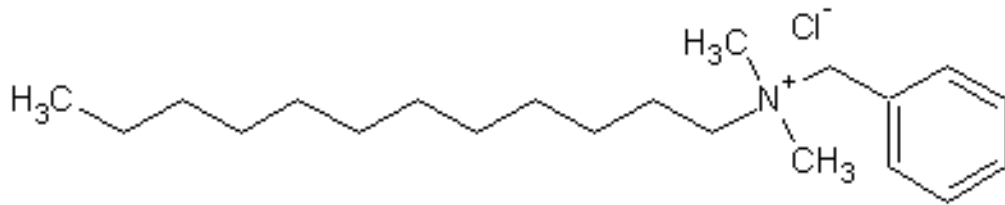


Рис. 2.4. Структурна хімічна формула бензалконію хлориду.

Флуконазол (Fluconazolium) – розчин для інфузій 0,02% виробництва ПАТ «ІНФУЗІЯ», реєстраційне посвідчення UA/14390/01/01. Хімічна формула: $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, 2-(2,4-дифторфеніл)1,3-біс(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-пропанол (рис. 2.5). Молярна маса: 306,271 г/моль.

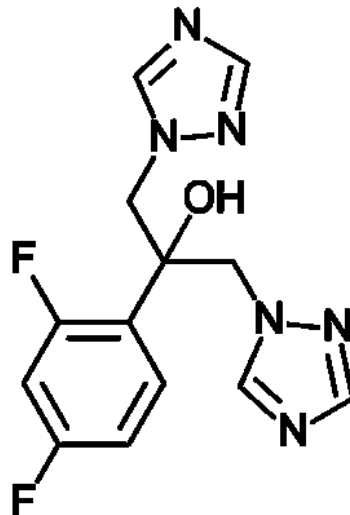


Рис. 2.5. Структурна хімічна формула флуконазолу.

Воріконазол (Voriconazolium) – порошок ліофілізований для виготовлення розчинів для інфузій виробництва «Аспіро Фарма Лімітед» (Індія), реєстраційне посвідчення UA/17810/01/01. Хімічна формула: $C_{16}H_{14}F_3N_5O$, (R-(R*, S*))-альфа-(2,4-дифлюорфеніл)-5-флюоро-бета-метил-альфа-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-4-пиримидинэтанол (рис. 2.6). Молекулярна маса: 349.315 г/моль.

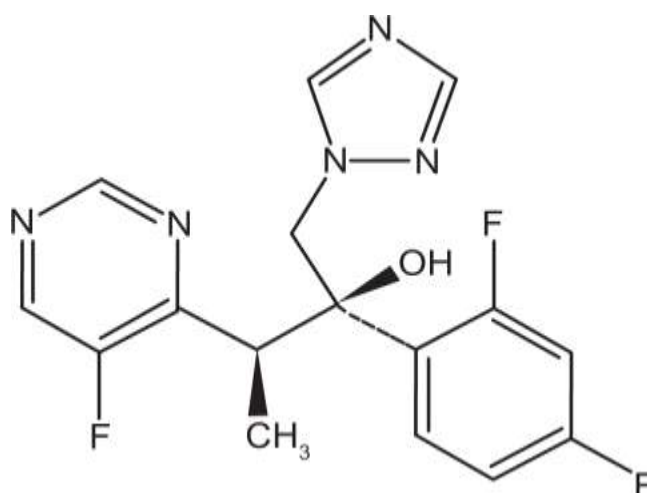


Рис. 2.6. Структурна хімічна формула воріконазолу.

Ітраконазол (Itraconazolium) – білий порошок, нерозчинний у воді і мало розчинний у спиртах. Хімічна формула: $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$, (2"R",4"S")-"rel"-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-дихлорфеніл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил] метокси]феніл]-1 пиперазинил]феніл]-2,4-дигідро-2-(1-метилпропил)-3H-1,2,4,-триазол-3-он (рис. 2.7). Молекулярна маса: 705,64 г/моль. У дослідженнях використовували капсули спораксол виробництва «FARMLIGA» (Литва), які містять 100 мг ітраконазолу. Реєстраційне посвідчення UA/13899/01/01. Вміст капсул розчиняли у диметилсульфоксиді.

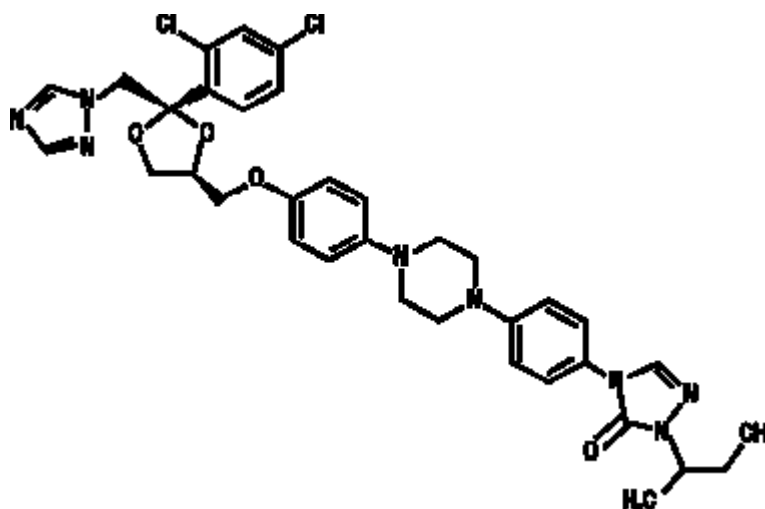


Рис. 2.7. Структурна хімічна формула ітраконазолу.

Тербінафін (Terbinafinum) – білий дрібнокристалічний порошок, малорозчинний у воді, розчинний у метанолі та етанолі, виробництва «Кілу Антібіотікс (Ліньї) Фармасьютікал Ко.), ЛТД (Китай). Реєстраційне посвідчення UA/14370/01/01. Хімічна формула: $C_{21}H_{25}N$, (E)-N-(6,6-диметил-2-гептен-4-ініл)-N-метил-1-нафталенметанамін (рис. 2.8). Молекулярна маса 291,435 г/моль. В процесі виконання досліджень у якості розчинника використовували спирт етиловий.

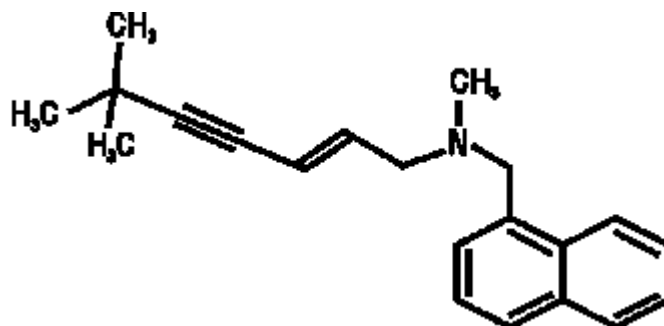


Рис. 2.8. Структурна хімічна формула тербінафіну.

Олія ефірна гвоздична – прозора масляниста рідина з сильним пряним запахом, розчинна в спиртах і полівінілбутиловому ефірі. Одержана шляхом парової дистиляції з квіткових бруньок гвоздичного дерева (*Syzygium aromaticum*). Виробник ПрАТ «Золотоніська ПКФ». Протимікробна дія гвоздичної олії забезпечується високим вмістом (до 70 %) фенольної сполуки евгенолу ($C_{10}H_{12}O_2$, 4-аллил-2-метоксифенол). Евгенол використовується у терапевтичній стоматології у складі лікувальних прокладок та тимчасового пломбіровочного матеріалу. Як однокомпонентний лікарський засіб гвоздична олія в Україні не зареєстрована.

Олія обліпихи (*Hippophae oleum*) – оліїста рідина оранжево-червоного кольору, з характерним запахом. Виробник ТОВ «ДКП Фармацевтична фабрика» (м.Житомир), реєстраційне посвідчення: UA/2685/01/01. Препарат стимулює відновлювальні процеси в тканинах завдяки високому вмісту комплексу біологічно активних речовин: каротиноїдів, токоферолів, фосфоліпідів, аскорбінової кислоти, вітамінів групи В. 100 г олії містять суму каротиноїдів (у перерахунку на b-каротин) не

менше 180 мг. В медичній практиці використовується у якості ранозагоюючого засобу.

2.4. Математико-статистичні методи дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету прикладних програм Microsoft Excel 2003, «BioStat LE», Medcalc. Аналіз якісних даних проводився за допомогою критерію χ^2 . Вираховувались середні арифметичні значення для ряду даних (M) та похибки середніх величин (m); стандартне відхилення (SD), верхній (Q_v) та нижній (Q_n) квартилі, як міри розсіювання; мінімальне (M_{min}) та максимальне (M_{max}) значення, як показники розмаху вибірки. Достовірність отриманих даних оцінювали шляхом парного порівняння та визначення довірчого інтервалу на підставі розрахунку коефіцієнта Стюдента (t), у випадку нормального розподілу, та за критерієм U Манна-Уитні – в інших випадках. Відмінності вважали статистично значущими у відповідності з прийнятим у медико-біологічних дослідженнях показником $p \leq 0,05$ [175, 176].

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ СОПР ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ

Ротова порожнина є відкритий біотопом, який поєднує травну і дихальну системи із зовнішнім середовищем. Слизова оболонка порожнини рота, в свою чергу, є унікальним захисним покривом з еволюційно сформованими механізмами, які чинять опір шкідливим впливам фізичних, хімічних та біологічних чинників. Порушення нормального стану мукозального епітелію, сприяють розвитку запальних явищ, зумовлюють виникнення інфекційних, пухлинних, аутоімунних та інших процесів. Хронічний афтозний стоматит – це хронічне запалення слизової оболонки порожнини рота, яке супроводжується появою дефектів СОПР (афт), та перебігає з періодичними загостреннями. Руйнація епітелію слизової оболонки створює умови для інвазії мікроорганізмів, посилення місцевого запалення, поглиблення утворених дефектів. Об'єктивна оцінка стану СОПР хворих на ХРАС можлива при умові урахування ступеню прояву основних клінічних ознак та мікробіологічних характеристик процесу.

3.1. Клінічна характеристика стану СОПР обстежених пацієнтів

Метою нашої роботи був пошук способів впливу на мікробний етіологічний компонент розвитку ХРАС. Тому, глибокого і детального аналізу клінічної характеристики пацієнтів ми не проводили. Однак, з урахуванням можливих відмінностей мікробіологічної характеристики СОПР обстежених пацієнтів з проявами ХРАС було поділено на чотири групи. У першу групу ($n = 39$) було включено пацієнтів, у яких прояви стоматиту виявлені вперше. II група ($n = 42$) складалась із пацієнтів з рецидивами ХРАС. Пацієнти раннього пост-COVID-ного періоду ($n = 29$) з наявністю клінічних проявів ХРАС були виділені у III групу спостереження. Пацієнтів з супутньою онкопатологією, у

яких рецидив стоматиту виник на тлі хіміотерапії, були виділені у ІУ групу спостереження (n= 13). Ступінь важкості перебігу захворювання у пацієнтів усіх груп спостереження наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Характеристика ступеню важкості перебігу у пацієнтів різних груп спостереження

Ступінь важкості перебігу	Група спостереження							
	I		II		III		IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Легкий	36	92,3	16	38,1	11	55	6	46,2
Середній	1	2,6	17	40,5	8	40	4	30,8
Важкий	2	5,1	9	21,4	1	5	3	23,1
Всього	39	100	42	100	20	100	13	100

У 92,3 % пацієнтів, які вперше мали ознаки стоматиту, спостерігали клініку легкого ступеню перебігу захворювання і лише 5,1 % мали прояви важкого ступеню. У пост-COVIDних пацієнтів важких випадків було приблизно стільки ж (5 %), однак значно більша кількість випадків середнього ступеню важкості (40 % проти 2,6 % серед хворих I групи спостереження). Найвищий відсоток осіб з ознаками важкого перебігу ХРАС спостерігали серед пацієнтів II та ІУ груп (понад 20 %). При цьому, у пацієнтів ІУ групи спостереження нижчим був відсоток пацієнтів з проявами середнього ступеню важкості (30,8 % та 40,5 % відповідно) і більше пацієнтів з легким перебігом (46,2 % та 38,1 % відповідно). За узагальненою оцінкою можна стверджувати, що найважчий перебіг ХРАС був у пацієнтів, зосереджених у II групі спостереження.

Результати порівняльних спостережень клінічних проявів ХРАС та характеру уражень слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів різних груп узагальнені у таблиці 3.2.

В цілому характеристика клінічних проявів, наведена у табл. 3.2, відображає, за винятком окремих показників, розподіл пацієнтів у групах за ступенем важкості перебігу захворювання. Адже, саме у пацієнтів II групи спостереження середня кількість афт на СОПР була найвищою (6-9). Так саме, у пацієнтів цієї групи ураженням було охоплена найбільша кількість локусів СОПР. Найбільш виражену загальну гіперемію СОПР у пацієнтів III групи можна пояснити наслідком прямого вірусного ураження епітелію, що обумовлено високою концентрацією рецепторів ACE2 на клітинах епітелію СОПР, які складають до 25 % структури клітинної мембрани епітеліоцитів і з якими безпосередньо взаємодіють коронавіруси.

Таблиця 3.2

Характеристика особливостей клінічних проявів ХРАС у пацієнтів різних груп спостереження

Клінічні прояви	Група спостереження			
	I	II	III	IV
	Частота (%) та характер вираженості			
1	2	3	4	5
Загальна гіперемія СОПР	12,8	38,1	100	46,2
Кількість афт	1-3	6-9	4-8	4-8
Локалізація	СОПР м'якого піднебіння, вуздечки язика	СОПР губ, щік, м'якого піднебіння, вуздечки язика	Поверхня, губ, вуздечки язика	СОПР губ, щік, язика
Характер краю афт	Рівний, з чітким контуром	Нерівні, фестончаті	Нерівні, фестончаті	Нерівні, фестончаті

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
Характер нальоту	Незначний, білий	Сіро-білий, фібринозний	Сіро-білий, фібринозний	Сіро-білий, фібринозний
Наявність больових відчуттів	Частіше відсутні	При доторканні до поверхні афт	При доторканні до поверхні афт	При доторканні до поверхні афт

Стоматологічні індекси є напівкількісними показниками стану стоматологічного здоров'я пацієнта. Середня величина цих показників у певній групі спостереження дає чітке уявлення про загальний стан порожнини рота в зв'язку з особливостями способу життя, характером харчування, наявністю шкідливих звичок тощо, а в нашому випадку наявністю певного патологічного процесу. Середні показники стоматологічних індексів у різних групах спостереження пацієнтів з ХРАС наведені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Індексна оцінка стану органів порожнини рота у пацієнтів з ХРАС

Стоматологічний індекс	Група спостереження			
	I	II	III	IV
	Середнє значення стоматологічного індексів у групі (M±m)			
Федорова-Володкіної	2,97±0,44	3,16±0,83	2,24±0,52	2,99±0,67
Грін-Вермільйона	1,74±0,29	2,28±0,47	1,86±0,49	2,32±0,72
Гінгівальний РМА (Parma)	53,3±3,4	70,1±5,2	61,7±7,6	65,7±9,4
Парадонтальний РІ Rassel	2,81±0,17	3,96±0,21	2,89±0,23	3,51±0,46

Індекс Федорова-Володкіної відображає наявність зубного нальоту і залежить переважно від характеру та ретельності гігієнічного піклування пацієнта за порожниною рота. При наявності афт на слизовій оболонці проведення гігієнічних процедур істотно ускладнюється. Тому, причинно-наслідкові зв'язки між значеннями показника індексу Федорова-Володкіної і станом здоров'я СОПР можуть бути як прямими, так і зворотними. Між тим, за прийнятими у стоматологічній практиці критеріями оцінювання, лише у II групі спостереження значення цього індексу близьке до оцінки «задовільно». В решті груп спостереження гігієнічний стан порожнини рота оцінюється як «поганий». При цьому, найгіршим він є у групі пацієнтів з рецидивуючим ХРАС (III), де значення індексу найвище ($3,16 \pm 0,83$).

Індекс Грін-Вермільйона враховує не лише наявність зубного нальоту, але й зубного каменю. За прийнятими критеріями оцінювання у всіх групах спостереження гігієнічний стан порожнини рота виявився «незадовільним» ($\geq 1,7$).

Високі показники гінгівального індексу РМА ($\geq 50\%$) свідчить про наявність у пацієнтів усіх груп спостереження ознак гінгівіту, як супутнього захворювання СОПР. Значення показника пародонтального індексу РІ $\geq 3,1$ свідчить про розвиток у окремих пацієнтів II та IV груп спостереження супутнього парадонтиту. В цілому за сукупністю середніх значень чотирьох стоматологічних індексів гігієнічний стан порожнини рота спостережених пацієнтів хворих на стоматити можна визнати незадовільним. При цьому найменшими порушення гігієнічного стану порожнини рота були у пацієнтів з первинним зверненням з приводу афтозного стоматиту (I група). Найгіршими гігієнічними характеристиками виявились у пацієнтів з рецидивами ХРАС.

3.2. Мікробіологічна характеристика СОПР обстежених пацієнтів

Порожнина рота людини, незважаючи на відносно невеликий розмір,

являє собою складну екосистему, яка охоплює декілька самостійних без чіткого відмежування, відмінних за щільністю заселення та видовим складом, екологічних ніш. В її постійно вологому, багатому поживними речовинами середовищі знаходять притулок сотні біологічних видів мікроорганізмів, кількість яких піддається лише дуже приблизним підрахункам і оцінюється цифрами, якнайменше, з 12 нулями. Кількісні і якісні характеристики ротового мікробіому мають значні індивідуальні коливання, обумовлені особливостями характеру харчування та гігієнічних звичок, імунним статусом тощо. Тому, наукова література не містить чітких узагальнених мікробіологічних показників для оцінки стану СОПР, а дослідження мікрофлори СОПР завжди є надзвичайно важким завданням.

З метою можливого виявлення етіологічно значимих для розвитку стоматиту мікроорганізмів нами проведено бактеріологічне дослідження вмісту афт пацієнтів, включених у дослідження. Паралельно у тих самих осіб досліджували мікрофлору інтактних ділянок СОПР. Взяття матеріалу, висів на поживні середовища та підрахунок кількісних показників проводилось за єдиною методикою, що дозволяє співставити показники, одержані у межах даного дослідження. З урахуванням великої кількості видів мікроорганізмів на СОПР повної видової ідентифікації усіх ізолятів не проводили, визначали лише родову належність факультативно аеробних бактерій з видовою ідентифікацією ізолятів, що, з урахуванням даних літератури, не належить до нормальної мікрофлори порожнини рота. Одержані результати узагальнені у табл. 3.4.

Щільність колонізації інтактних ділянок СОПР пацієнтів I та II груп спостереження була приблизно однаковою і коливалась у межах від $5,2 \pm 0,6$ lg КУО/мл до $5,8 \pm 0,5$ lg КУО/мл. Дещо нижчим виявився рівень мікробної колонізації інтактних ділянок СОПР пацієнтів III групи спостереження ($4,7 \pm 0,4$ lg КУО/мл). Вочевидь, загальне запалення СОПР вірусного генезу у них сприяло мобілізації механізмів місцевого імунітету, що, в свою чергу, обумовило зменшення бактеріальної колонізації. Ступінь колонізації інтактних ділянок СОПР пацієнтів IV групи був статистично достовірно

вищим ($6,6 \pm 0,4$ lg КУО/мл), у порівнянні з показником пацієнтів I групи спостереження, що пояснюється глибоким імунодефіцитом, обумовленим проведеною у цієї групи пацієнтів хіміотерапією.

Таблиця 3.4.

Абсолютне число та частота виявлення окремих груп мікроорганізмів у обстежених пацієнтів

Показник	Група спостережених			
	Первинне звернення з приводу ХРАС, I гр., (n=39)	Рецидив ХРАС, II гр., (n=42)	Пацієнти пост-COVID-ного періоду, III гр.,	Онкохворі з проявами ХРАС, IV гр., (n=13)
Щільність колонізації неуражених ділянок СОПР (lg КУО/мл, M±m)	5,2±0,6	5,8±0,5	4,7±0,4	6,6±0,4**
Число мікроорганізмів у вмісті афт (lg КУО/мл, M±m)	7,2±0,7*	7,8±1,1*	6,8±0,5*	8,3±0,8*, **
Частота виділення представників <i>Staphylococcus spp.</i> , (%)	2,6	7,1	5	15,4
Частота виділення <i>E. faecalis</i> , (%)	0	2,4	5	0
Частота виділення представників <i>Enterobacteriaceae</i> , (%)	5,1	16,7	15	15,4
Частота виділення неферментуючих бактерій, (%)	0	2,4	0	23,1
Частота виділення грибів роду <i>Candida</i> , (%)	10,3	26,2	20	46,2

Примітка. * - статистично достовірна різниця ($p < 0,05$), у порівнянні з показником щільності колонізації неуражених ділянок СОПР пацієнтів тієї ж групи; ** - статистично достовірна різниця ($p < 0,05$), у порівнянні з показником пацієнтів I групи.

Мікробне навантаження ерозованих ділянок СОПР було статистично достовірно вищим, ніж інтактних ділянок, у пацієнтів усіх груп спостереження. Щільність колонізації дна афт у кожній групі пацієнтів була приблизно на 2 lg КУО/мл вищою, ніж неушкоджених локусів. При цьому, якщо у пацієнтів I групи спостереження вона становила $7,2 \pm 0,7$ lg КУО/мл, то у пацієнтів IV групи була більш ніж у 10 разів вищою і дорівнювала $8,3 \pm 0,8$ lg КУО/мл. Означені показники свідчать про те, що у ділянках СОПР з пошкодженим епітелієм бактеріальна мікрофлора має сприятливі умови для розвитку, а зростання мікробного навантаження зумовлює поглиблення явищ альтерації покриву.

Видовий склад мікроорганізмів очікувано характеризувався різноманітністю. У кожному полі зору нативних мазків, виготовлених з вмісту афт, спостерігали велику кількість бактеріальних клітин як найменше трьох морфологічних варіантів, серед яких завжди домінували грампозитивні і грамнегативні коки (рис. 3.1).

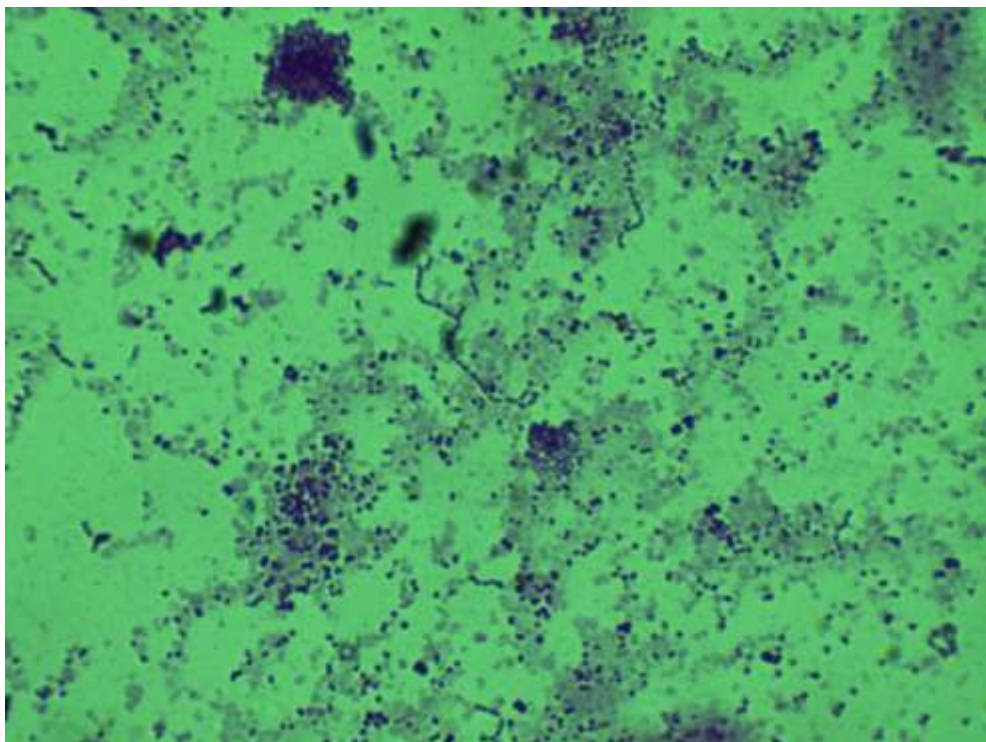


Рис. 3.1. Мазок, виготовлений із вмісту афти СОПР пацієнта, хворого на ХРАС. Забарвлення за методом Грама, $\times 1000$.

Зображення на рис. 3.2.1 дає уяву щодо строкатості мікроскопічної картини у вмісті афт. Серед різноманітних морфологічних варіантів бактерій на малюнку привертають увагу типові за морфологією стрептококи. Присутність у матеріалі стрептококів підтверджена результатами досліджень культуральним методом, адже, стрептококи були виділені у 100 % обстежених пацієнтів. Серед них, домінували варіанти, що на кров'яному МПА утворювали зони α -гемолізу або були γ -гемолітичними і за комплексом морфологічних і культуральних ознак могли належати до видів *S.salivarius*, *S.sanguis*, *S.mitis*, *S.mutans*, *S.sobrinus*, які є представниками симбіонтної мікрофлори порожнини рота.

У 68,4 % обстежених у асоціації з стрептококами були наявними грамнегативні коки. За морфологією це були бобоподібні диплококи, добре росли в аеробних умовах на звичайному кров'яному МПА, утворювали дрібні гладенькі напівпрозорі, чи пігментовані у жовтуватий колір колонії, продукували каталазу. За сукупністю морфологічних і культуральних ознак їх можна віднести до роду *Neisseria*. Статистично достовірної різниці у частоті виділення нейсерій у пацієнтів різних груп спостереження не встановлено. Крім того варто зазначити, що у тих пацієнтів, у яких стрептококи виділялись в асоціації з нейсеріями із вмісту афт, аналогічна асоціація виділялась з інтактних ділянок СОПР.

У 39,5 % обстежених пацієнтів крім означених вище домінуючих у вмісті афт двох груп симбіонтних для порожнини рота мікроорганізмів в процесі бактеріологічних досліджень були виявлені умовно-патогенні бактерії, які нечасто зустрічаються на здоровій СОПР. Всього виділено 52 штами таких мікроорганізмів. Питома вага представників окремих таксонів у загальній кількості виділених штамів умовно-патогенних бактерій представлена на рис. 3.2.

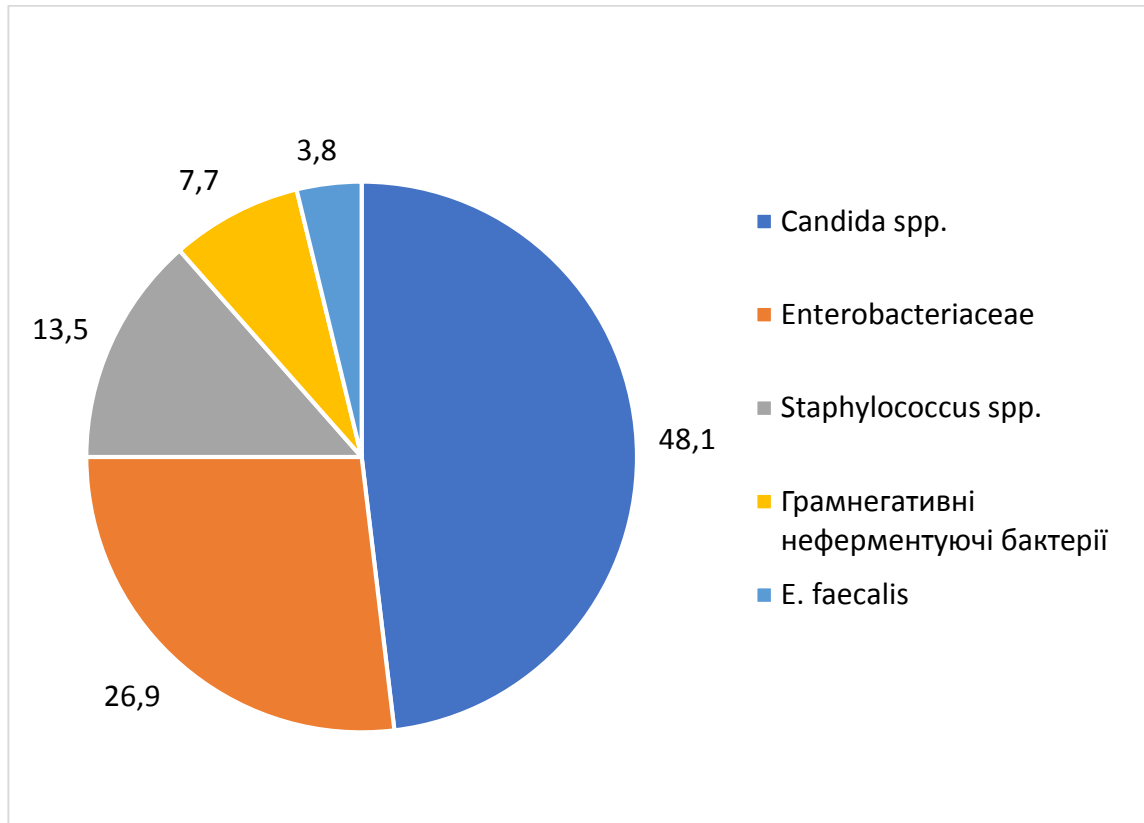


Рис. 3.2. Питома вага представників окремих таксонів у загальній кількості виділених штамів умовно-патогенних бактерій.

Майже половина (48,1 %) виділених штамів умовно-патогенних бактерій представлені дріжджоподібними грибами роду *Candida*. З числа одержаних ізолятів грибів 23 штами (92 %) належали до виду *C. albicans*, і 2 штами (8 %) – *C. crusei* (1 – у пацієнта II групи; 1 – у пацієнта IV групи), (рис. 3.3). Найчастіше (у 18 з 25 випадків; 72 %) кандиди знаходились у асоціації з стрептококами і нейсеріями. У 7 випадках окрім кандид і двох названих вище симбіонтних мікроорганізмів у асоціації був присутній ще один вид умовно-патогенних бактерій (ентеробактерії, стафілококи, грамнегативні неферментуючі бактерії). У більшості випадків щільність колонізації поверхні афти кандидами не була дуже високою і коливалась у межах від 10^2 до 10^4 КУО/мл. І лише у двох пацієнтів IV групи спостереження щільність колонізації дна афти кандидами сягала 10^6 КУО/мл.

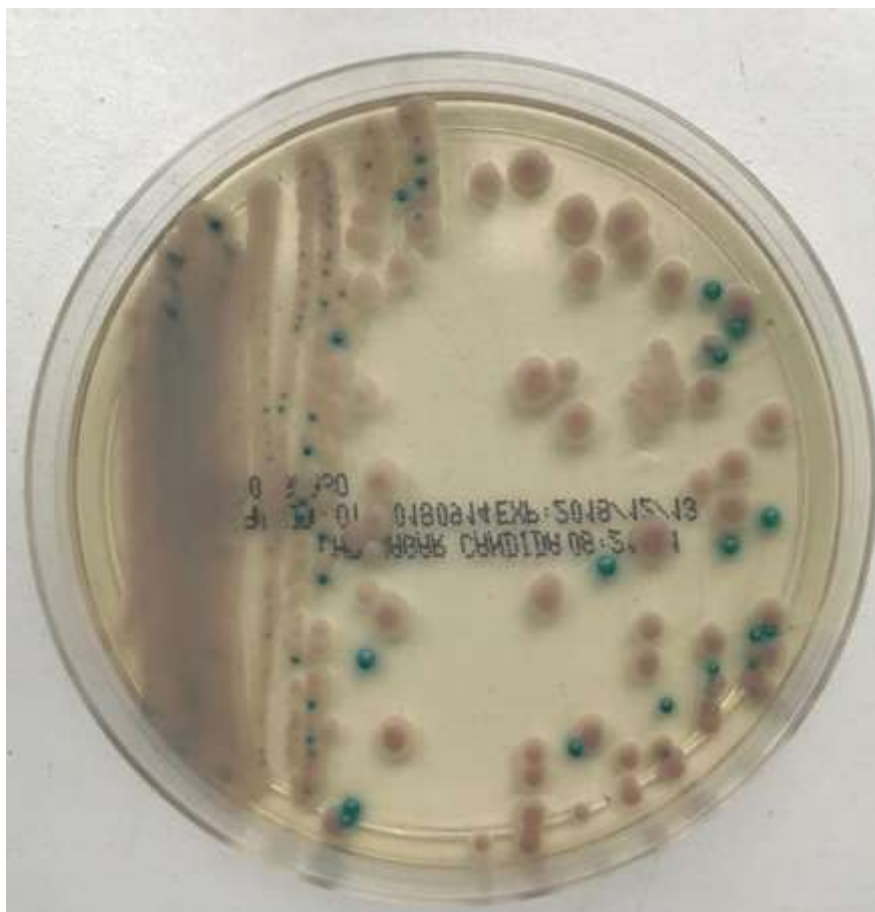


Рис. 3.3. Ріст грибів *C. albicans* (колонії зеленкуватого кольору) і грибів *C. krusei* (колонії рожевого кольору) на хромагарі CANDIDA.

Аналіз частоти виділення дріжджоподібних грибів у пацієнтів різних груп спостереження показує, що найчастіше цей вид мікроорганізмів виділявся саме у пацієнтів IV групи спостереження (46,2 %). Приблизно з однаковою частотою кандиди виділяли з матеріалу, взятого у пацієнтів II та III груп (26,2 % та 20,0 % випадків відповідно). І найнижчим (10,3 %) був відсоток частоти колонізації дна афт кандидами у пацієнтів, що вперше звернулись за допомогою з приводу афтозного стоматиту (I група).

Питома вага представників роду *Staphylococcus* у загальній кількості виділених умовно-патогенних бактерій та грибів становила 13,5 %. Всього було виділено 7 штамів стафілококів, кожен з яких виявляв гемолітичну, плазмокоагулюючу і лецитіназну активність і був віднесений за сукупністю морфологічних культуральних і біохімічних ознак до виду *S. aureus*. Частота виділення 7 стафілококів у пацієнтів за групами спостереження виглядала

наступним чином: пацієнти I групи – 2,6 %; II групи – 7,1 %; III групи – 5,0 %; IV групи – 15,4 %. П'ять з 7-ми виділених штамів стафілококів були у асоціаціях з оральними стрептококами і нейсеріями. У одного пацієнта II групи спостереження, крім того, у асоціації виявились кандиди, а у 1 пацієнта III групи – *E. faecalis*.

Всього в процесі дослідження виділено лише 2 штами фекальних ентерококів (питома вага у загальній кількості виділених штамів умовно-патогенних мікроорганізмів – 3,8 %). Окрім описаного вище випадку, ще у одного пацієнта II групи спостереження ентерококи виділились у асоціації з нейсеріями.

Грамнегативні палички родини *Enterobacteriaceae* займали друге після дріжджоподібних грибів місце за частотою виділення серед умовно-патогенних мікроорганізмів (26,9 %). Серед представників цієї родини виділялись *E. coli*, *K. pneumonia*, *K. oxytoca*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*. При цьому, домінування будь якого окремого виду не спостерігали. Так саме, не відмічено достовірних відмінностей по частоті виділення ентеробактерій у пацієнтів різних груп спостереження. У пацієнтів I групи ентеробактерії виділялись найменш часто (5,1 %), але й найвищим був відсоток осіб (92,3 %) з легкою формою перебігу захворювання. У пацієнтів II, III, IV груп спостереження частота виділення ентеробактерій з вмісту афт була близькою: 16,7 %, 15,0 %, 15,4 % відповідно.

Питома вага грамнегативних неферментуючих бактерій у загальній кількості виділених умовно-патогенних мікроорганізмів становила 7,7 %. Три з 4-х виділених штамів було ізолювано у пацієнтів IV групи спостереження, 2 з них належало до виду *P. aeruginosa*, ще один – *A. baumannii*. Один штам *A. baumannii* був ізолюваний з вмісту афти пацієнта II групи спостереження.

Висновки до розділу:

Узагальнюючи викладене вище можна зазначити, що усі спостережені пацієнти з клінічними проявами стоматитів мають незадовільний гігієнічний

стан порожнини рота. З числа спостережених найважчим перебігом та клінічними проявами характеризувались пацієнти, що звернулись за стоматологічною допомогою з приводу рецидивів ХРАС. Беззаперечно, що пошкодження епітеліального бар'єру СОПР створює умови для інтенсивної колонізації бактеріальною мікрофлорою, адже щільність заселення уражених ділянок СОПР, згідно результатів наших досліджень, значно вища, ніж інтактних. При цьому, уражені ділянки більш ніж у половині випадків інтенсивно колонізуються коменсальною ротовою мікрофлорою, завдяки життєдіяльності якої можуть поглиблюватись явища альтерації слизової оболонки. Дослідження видового складу мікробіоти дна афт у пацієнтів з афтозними стоматитами не дозволяють встановити будь яких ознак специфічності мікробного ураження. Відмічені зміни видового і кількісного складу мікроорганізмів уражених ділянок СОПР можуть виникати не лише у хворих на ХРАС, а і на тлі запалення слизової любого генезу.

Крім звичайних симбіонтних видів, у розвитку явищ стоматиту майже у 40 % випадків приймають участь умовно-патогенні бактерії і гриби, які можуть зустрічатись і у складі біоценозів СОПР здорових людей, але не належать до нормальної мікрофлори порожнини рота. Серед них домінуюча роль належить дріжджоподібним грибам роду *Candida*. З числа інших умовно-патогенних бактерій уражені ділянки СОПР нерідко колонізують представники ентеробактерій, стафілококи, неферментуючі грамнегативні палички, ентерококи, ферментативна діяльність яких, вочевидь, теж є одним із механізмів патогенезу захворювання. Найчастіше умовно-патогенні бактерії приймають участь у розвитку ХРАС у пацієнтів з важким ступенем перебігу основного захворювання або супутньою патологією, що супроводжується явищами імунодефіциту.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Сукманська Г.Д., Крижановська А.В. (2022). Особливості перебігу хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту після перенесеної COVID-19.

Вісник проблем біології і медицини. 1(163), 208-213.

2. Сукманська Г.Д. (2023). Мікробіологічна характеристика слизової оболонки порожнини рота хворих на афтозні стоматити. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* 3, 160-164.

РОЗДІЛ 4

ЧУТЛИВІСТЬ ВИДІЛЕНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО ПРОТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ

Враховуючи беззаперечну роль ротової мікрофлори у розвитку захворювання усі сучасні схеми комплексного лікування хворих на хронічні стоматити включають засоби топічного впливу з різноманітними протимікробними компонентами. Однак, такі фізіологічні особливості локусу ураження як постійне зволоження слизової оболонки секретами, високий вміст у секретах органічних речовин, чутливість слизової оболонки до хімічних впливів істотно ускладнюють задачу по усуненню мікробного впливу на розвиток репаративних процесів і подовжують період загоєння афт. Крім того, в умовах глобального зростання резистентності бактеріальної і грибової мікрофлори до протимікробних засобів вибір ефективного препарату повинен ґрунтуватись на результатах мікробіологічних досліджень.

4.1. Характеристика чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків та антисептиків

В умовах сучасного стану резистентності мікроорганізмів до протимікробних засобів результати лабораторних досліджень клінічних штамів бактерій, зазвичай, вражають показниками низького рівня чутливості до переважної більшості існуючих антибіотиків. Результати наших досліджень, проведені з використанням ДДМ, не підтверджують цієї сучасної тенденції, оскільки виділені нами з вмісту афт штами бактерій виявляли чутливість до переважної більшості досліджених препаратів в межах видових особливостей цієї характеристики. Так, більшість виділених штамів стрептококів були чутливими до препаратів β -лактамної структури, макролідів, амфеніколів, триметоприму, виявляли стійкість до препаратів

фторхінолонового ряду і, в окремих випадках, до аміноглікозидів і лінкозамідів. Виділені штами нейсерій також були чутливими до β -лактамів, виявляли високу чутливість до фторхінолонів, амфеніколів, аміноглікозидів, однак були стійкими до лінкозамідів і, іноді, до макролідів.

Виділені штами умовно-патогенних бактерій, які нерідко є збудниками гнійно-запальних процесів, у наших дослідженнях також не виявляли стійкості до більшості широко вживаних у медичній практиці антибіотиків. На рис. 4.1 представлена узагальнена характеристика чутливості до антибіотиків виділених штамів грамнегативних паличок родини *Enterobacteriaceae*.

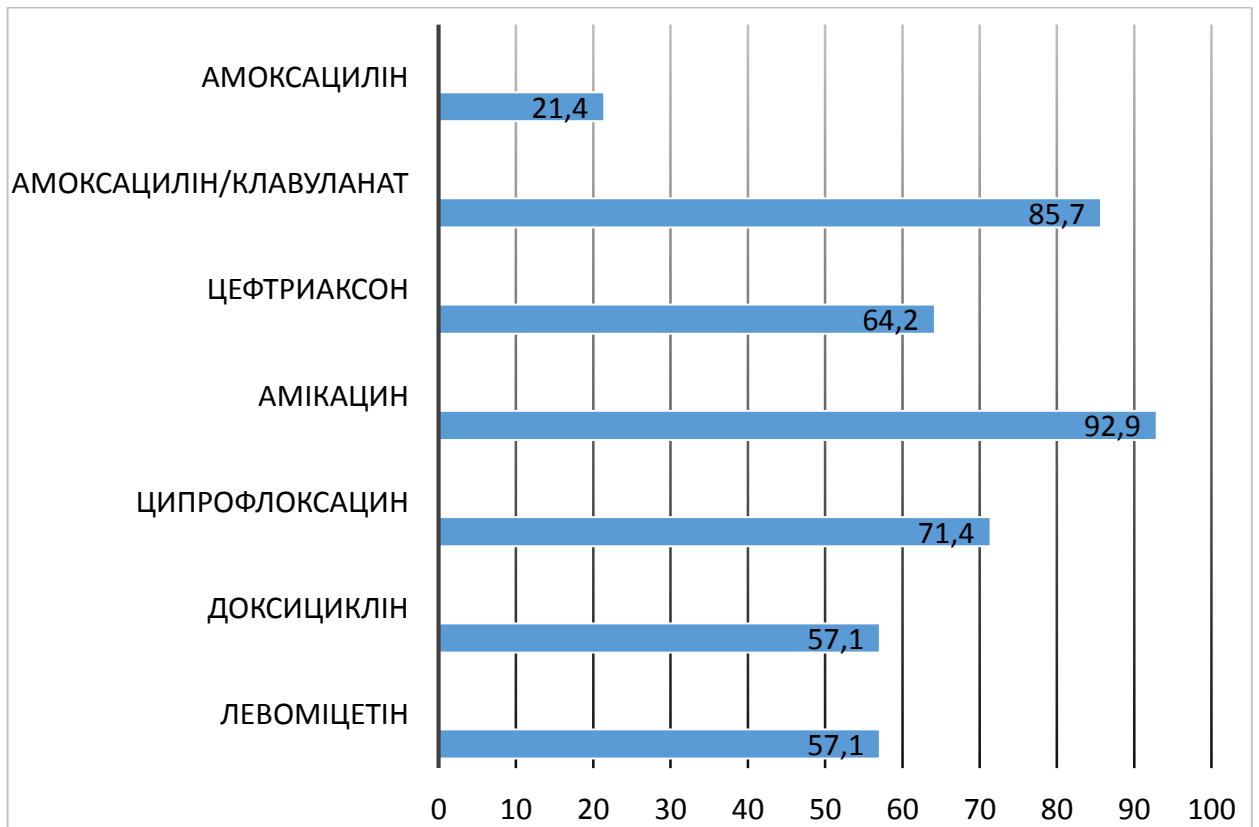


Рис. 4.1. Характеристика чутливості виділених штамів родини *Enterobacteriaceae* до антибіотиків (% чутливих штамів).

Найнижчим (21,4 %) виявився рівень чутливості до антибіотика амінопеніцилінового ряду амоксициліну, що є цілком очікуваним з урахуванням загальновідомих характеристик біологічних властивостей цієї групи бактерій. При цьому, показник чутливості тих же штамів до захищеного

клавулановою кислотою амоксициліну був достатньо високим (85,7 %). До ще одного антибіотика β -лактамної структури цефтриаксону виявили чутливість 64,2 % досліджених штамів. Більше половини досліджених штамів виявляли чутливість до доксицикліну і левоміцетіну. Високий рівень чутливості (71,4 %) ентеробактерії виявляли до ципрофлоксацину і найвищий (92,9 %) – до препарату з ряду аміноглікозидів амікацину.

Не було полірезистентних до антибіотиків і серед виділених штамів золотистих стафілококів. Окремі виявляли стійкість до оксациліну за рахунок продукції β -лактамаз, однак, виявляли чутливість до препаратів цефалоспоринового ряду, аміноглікозидів, лінкозамідів, макролідів та фторхінолонів.

Обидва виділені штами іншого виду грампозитивних коків, *E. faecalis*, були стійкими до оксациліну і цефазоліну, однак зберігали чутливість до амоксациліну/клавуланату, цефтриаксону, амікацину, ванкоміцину.

Результати дослідження чутливості виділених штамів дріжджоподібних грибів до часто застосовуваних у сучасній клінічній практиці антимікотиків за допомогою ДДМ показали наявність відмінних, у порівнянні з умовно-патогенними бактеріями, закономірностей. Рисунок 4.2 ілюструє одержані результати без урахування видової належності кандид.

Серед виділених штамів кандид значна кількість виявляла резистентність до більшості з 8 досліджених протигрибкових препаратів. До двох полієнових протигрибкових, близьких за хімічною структурою, антибіотиків, які мають найдовший період застосування у медичній практиці, амфотерицину і ністатину чутливість виявилась різною. До амфотерицину виявили чутливість більше половини (52,0%) виділених штамів, тоді як до ністатину майже у двічі менше (28%). В цілому чутливість до препаратів цієї групи половини і менше варіантів збудників захворювання ні в якій мірі не задовільняє вимог практичної медицини.

До протигрибкових препаратів імідазольного ряду чутливість була дещо вищою ніж до полієнів. Так до кетоконазолу, як і до амфотерицину, виявили

чутливість 52 % виділених штамів, а до клотримазолу – 68 % штамів. Варто зазначити, що показник чутливості досліджених штамів дріжджоподібних грибів до клотримазолу виявився найвищим, у порівнянні з усіма іншими дослідженими антимікотиками.

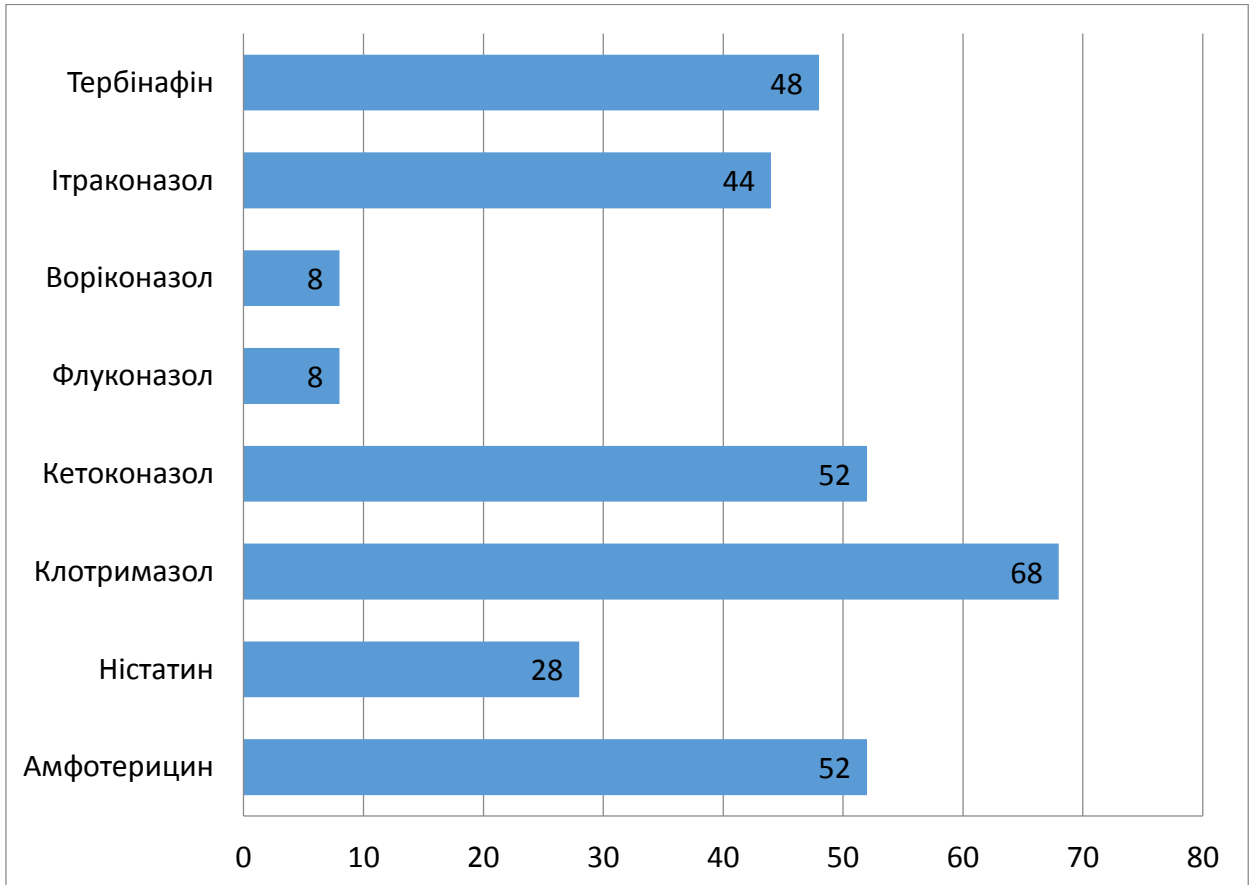


Рис. 4.2. Характеристика чутливості виділених штамів грибів роду *Candida* до антимікотиків (% чутливих штамів).

Найнижчу чутливість виділені штами кандид виявляли до похідних триазолу. Лише по 2 з 25 виділених штамів (8 %) виявились чутливими до флуконазолу та воріконазолу. І тільки до диоксаланового похідного триазолу ітраконазолу були чутливими 44 % ізолятів. Привернуло увагу те, що високий рівень чутливості до цього препарату виявили обидва виділені штами *C. krusei*, до флуконазолу і воріконазолу вони чутливості не виявляли.

До антимікотика з групи аліламінів тербінафіну виявили чутливість менше половини (48 %) виділених штамів дріжджоподібних грибів.

З метою з'ясування кількісного рівня чутливості виділених штамів кандид до протигрибкових препаратів нами визначено середні показники мінімальної фунгіцидної концентрації трьох препаратів різної хімічної структури, до яких гриби при визначенні чутливості ДДМ були найменш резистентними (клотримазолу, ітраконазолу, тербінафіну), методом двократних серійних препаратів у рідкому поживному середовищі Сабуро. У досліді включено лише ті штами, які за результатами визначення ДДМ до препаратів виявились чутливими. Одержані результати наведені у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Рівень чутливості досліджених штамів дріжджоподібних грибів до антимікотиків

Препарат	Вид грибів	
	<i>C. krusei</i>	<i>C. albicans</i>
	МФцК (М±м, мкг/мл)	
Клотримазол	13,3±4,4	1500,0±400,0
Ітраконазол	78,1±26,0	381,9±108,8
Тербінафін	-	455,0±108,3

В процесі визначення чутливості кандид до протигрибкових засобів за допомогою ДДМ чутливість до імідазольного похідного клотримазолу виявили 15 виділених штамів *C. albicans*. Проте, як зазначено в табл. 4.1, середній показник (n=15) мінімальної фунгіцидної концентрації для них є досить високим (1500,0±400,0 мкг/мл). У медичній практиці цей препарат локально застосовується у м'яких лікарських формах з концентрацією основної діючої речовини 1 % (10000 мкг/мл). Однак, враховуючи повну резистентність третини виділених штамів до клотримазолу, можна прогнозувати низький рівень клінічної ефективності препарату у місцевому лікуванні кандидозних стоматитів. Досліджені штами *C. krusei* виявили високий рівень чутливості до клотримазолу (МФцК=13,3±4,4 мкг/мл). Проте,

одержаних даних недостатньо для формулювання об'єктивних висновків, адже, нами було виділено тільки два штами цього виду кандид і середній показник вирахований за результатами трикратного визначення для цих двох штамів.

До диоксалинового похідного триазолу ітраконазолу ті ж штами *C. krusei* виявили дещо нижчий, ніж до клотримазолу, однак, достатній для забезпечення клінічної ефективності рівень чутливості (МФцК=78,1±26,0 мкг/мл). На гриби виду *C. albicans* (n=9) ітраконазол нищівно впливав при середніх значеннях концентрації 381,9±108,8 мкг/мл. Нажаль, топічне застосування цього препарату при стоматитах унеможливлене відсутністю лікарських форм для місцевого застосування.

Тербінафін місцево використовується у вигляді м'яких лікарських форм і спреїв. Однак, на виділені штами *C. krusei* препарат зовсім не чинив фунгістатичної і фунгіцидної дії. *C. albicans* виявляли чутливість до препарату, а середня мінімальна концентрація (n=12) дорівнювала 455,0±108,3 мкг/мл.

Узагальнюючи оцінку ефективності сучасних антимікотиків щодо виділених нами штамів дріжджоподібних грибів, які з високою частотою приймають участь у розвитку ХРАС, за результатами визначення ДДМ та кількісних досліджень у рідкому поживному середовищі в цілому можна зробити висновок про високий рівень резистентності грибів роду *Candida* до широкого переліку сучасних протигрибкових засобів. Враховуючи ще і відсутність зручних для застосування на СОПР лікарських форм згаданих вище протигрибкових препаратів доцільно вивчити можливості створення нового лікарського препарату для лікування ХРАС та афтозних стоматитів іншого генезу на основі антисептиків, відомих широким спектром комплексної протибактеріальної та протигрибкової дії. Однак, необхідно визначити сполуку з найвищим рівнем фунгіцидної активності щодо досліджуваних штамів грибів та бактерицидної активності щодо умовно-патогенних бактерій, які найчастіше приймають участь у розвитку стоматитів.

З цією метою нами методом двократних серійних розведень у рідких поживних середовищах визначено МФцК для виділених штамів кандид та МБцК для стафілококів і ентеробактерій трьох антисептиків дозволених до медичного застосування з числа катіонних детергентів, а саме: бензалконію хлориду, біглюконату хлоргексидину та декаметоксину. Одержані результати узагальнені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Рівень чутливості виділених штамів мікроорганізмів до антисептиків

Препарат	Enterobacteriaceae (n=14)	S. aureus (n=7)	Candida spp. (n=25)
	МбцК (МФцК) (M±m, мкг/мл)		
Бензалконію хлорид	56,9±11,7*	14,2±5,7*	38,7±10,8*
Біглюконат хлоргексидину	37,4±7,8*	10,4±4,2*	27,9±6,7*
Декаметоксин	31,2±4,3	2,8±0,5	12,2±3,3

Примітка. * - різниця статистично достовірна у порівнянні з декаметоксином.

Наведені у табл. 4.2 дані свідчать про високий рівень чутливості виділених з поверхні афт хворих на ХРАС умовно-патогенних бактерій і грибів до усіх досліджених антисептиків. При цьому за рівнем протимікробної активності похідне бігуанідину біглюконат хлоргексидину має перевагу, у порівнянні з четвертинною амонієвою сполукою бензалконієм хлоридом, щодо усього спектру виділених мікроорганізмів. Так середній показник МБцК біглюконату хлоргексидину для бактерій родини Enterobacteriaceae без урахування родових та видових відмінностей дорівнював 37,4±7,8 мкг/мл, тоді як МБцК бензалконію хлориду для цієї групи бактерій був у півтора рази більшим і становив 56,9±11,7 мкг/мл. Приблизно такою ж була різниця МБцК

цих двох антисептиків щодо виділених штамів стафілококів і кандид.

Інша четвертинна амонієва сполука декаметоксин вигідно відрізнялась за значеннями МБЦК щодо усіх досліджених штамів мікроорганізмів, у порівнянні двома згаданими вище антисептиками. Адже, цей показник декаметоксину для стафілококів був у 3,7 рази нижчим, ніж у біглюконату хлоргексидину, і у 5 разів нижчим, ніж у бензалконію хлориду. У відношенні дріжджоподібних грибів декаметоксин мав перевагу у 2,3 рази, у порівнянні з біглюконатом хлоргексидину і у 3,2 рази – у порівнянні з бензалконієм хлоридом. Аналогічні закономірності спостерігались щодо ентеробактерій. Тому, декаметоксин слід вважати перспективним засобом топічного лікування стоматитів.

4.2. Експериментальне обґрунтування рецептури нового лікарського засобу для топічного лікування стоматитів

Грунтуючись на результатах дослідження чутливості мікрофлори, що колонізує дефекти слизової у хворих на стоматити, у якості протимікробного компоненту у складі комплексного лікарського засобу для топічного лікування афт слід обрати антисептик декаметоксин. Важливо щоб антисептик міг тривалий час утримуватись на слизовій оболонці, яка постійно і рясно омивається ротовим секретом, реалізуючи пролонгований антимікробний вплив. Більшість відомих мазевих та гелевих основ не забезпечують такого ефекту. Основою, яка відповідає висунутій вимозі є вінілін.

Вінілін або ефір полівінілбутиловий - густа, в'язка рідина від світло-жовтого до коричнево-жовтого кольору. На повітрі не густіє і не висихає. Речовина практично не розчиняється у воді і спирті етиловому 96 %. Розчиняється у пропіловому спирті і змішується у всіх співвідношеннях з оліями. Вінілін дозволений до застосування у медичній практиці, характеризується високою в'язкістю, добре адгезується до слизової оболонки і тривалий час не змивається слизовими секретами, оскільки нерозчинний у

воді. Відомо, що вінілін виявляє слабку бактеріостатичну активність, здатен стимулювати процеси регенерації тканин, сприяючи таким чином швидкому загоєнню дефектів шкіри і слизових оболонок. Препарат використовують для лікування інфікованих ран, що в'яло заживають, опіків, стоматитів, трофічних виразок.

Комплексний засіб для топічного лікування афт поряд з протимікробною дією повинен створювати протизапальний ефект, стимулювати імунологічні реакції та репаративні процеси, що сприяло б швидкій епітелізації дефектів СОПР. Подібні властивості, поряд з антисептичною дією, притаманні природним рослинним ефірним оліям, які містять чисельні біологічно активні речовини, чинять сприятливі ранозагоювальні впливи. Давно і широко відомі такі ефекти олії обліпихи, яка містить каротіноїди, токофероли, фітостеарини, великий перелік вітамінів і мікроелементів. Обліпихова олія має великий позитивний досвід медичного застосування у лікуванні опіків, виразок різноманітного генезу.

Схожі ефекти виявлені у ефірних олій лаванди, м'яти, гвоздики. Остання навіть входить до складу окремих композицій, що використовуються у стоматологічній практиці для обробки зубних каналів. З метою визначення доцільності введення до складу комплексного засобу для топічного лікування афт рослинних олій нами проведено порівняльне дослідження протимікробних властивостей ефірних олій лаванди, м'яти, обліпихи та гвоздики. Визначення протимікробної активності проводилось на щільному поживному середовищі методом «колодязів». Середня величина зон затримки росту навколо колодязів з рослинними оліями вираховувалась після визначення на трьох штаммах мікроорганізмів одного виду у трьох повтореннях. Одержані результати наведені у таблиці 4.3.

Результати порівняльних досліджень протимікробної активності ефірних олій різних рослин показали, що олія обліпихи володіє лише слабо вираженою протистафілоковою активністю. У число тест-мікроорганізмів, використаних у цьому експерименті, було включено *P. aeruginosa*, як

представника умовно-патогенних грамнегативних бактерій, що характеризуються високим рівнем стійкості до антибіотиків і антисептиків. Обліпихова олія щодо цього виду бактерій активності не виявила, так саме як і до дріжджоподібних грибів.

Таблиця 4.3

Характеристика протимікробної активності рослинних ефірних олій

Рослинна олія	Тест-культури мікроорганізмів		
	S. aureus	P. aeruginosa	C. albicans
	Діаметр зон затримки росту (мм, M±m)		
Обліпихи	8,4±1,2	0	0
Лаванди	16,2±2,4	0	0
Гвоздики	24,6±4,2	12,6±1,8	34,8±3,8
М'яти	10,2±2,2	0	10,4±2,8

Олія лаванди відрізнялась від обліпихової вищим рівнем активності щодо стафілококів, зона затримки росту яких навколо лунки з лавандовою олією була у двічі більшою, ніж навколо луни з обліпиховою олією. Протипсевдомонадної та протикандидозної активності лавандова олія не виявляла. Ефірна олія м'яти виявила слабо виражену протистафілококову активність і таку ж за ступенем вираженості активність у відношенні *C. albicans*, адже зони затримки обох видів мікроорганізмів навколо лунок з цим препаратом були майже однаковими (10,2±2,2 мм та 10,4±2,8 мм відповідно). На ріст неферментуючих грамнегативних бактерій олія м'яти пригнічуючого впливу не чинила.

На підставі наведених у табл. 4.4 даних можна стверджувати, що серед взятих у дослідження рослинних ефірних олій найвищим рівнем протимікробної активності володіє олія гвоздики. Цей препарат утворював зону затримки росту стафілококів діаметром 24,6±4,2 мм, що у 1,5 рази більше, ніж олія лаванди, майже у 2,5 рази більше, ніж олія м'яти, та у 3 рази – ніж

обліпихова олія. Чутливість до дії олії гвоздики виявили штами *P. aeruginosa*, нечутливі до дії інших використаних у експерименті ефірних олій (діаметр зони затримки росту – $12,6 \pm 1,8$ мм). Високу протигрибкову активність у цього виду рослинних олій встановлено щодо *C. albicans*. Діаметр зони затримки росту дріжджоподібних грибів навколо лунки з гвоздиковою олією сягав $34,8 \pm 3,8$ мм.

Таблиця 4.4

Склад дослідних зразків лікарських композицій

Компоненти лікарських композицій	Лікарська композиція №1	Лікарська композиція №2	Лікарська композиція №3
Вінілін	98 мл	48 мл	48 мл
Пропанол	2 мл	2 мл	2 мл
Декаметоксин	50 мг	50 мг	50 мг
Олія обліпихи	--	50 мл	40 мл
Олія гвоздики	--	--	10 мл

Таким чином, враховуючи наявність високої протимікробної активності щодо тих видів мікроорганізмів, які найчастіше виділялись з поверхні дефектів СОПР, до складу засобу для місцевого лікування доцільно ввести ефірну олію гвоздики. Тим більше, що фенольна сполука евгенол, яка міститься у високій концентрації у цьому натуральному засобі і є основною діючою речовиною, відома місцево анестезуючою та регенеративною дією. Незважаючи на недостатньо високу антимікробну активність, але враховуючи наявність виражених репаративних властивостей до лікувального комплексу доцільно ввести також олію обліпихи.

Обраний нами у якості основної діючої речовини запропонованої лікарської композиції антисептик декаметоксин використовується в медичній практиці місцево у вигляді водних розчинів в концентраціях від 0,01 % до

0,05%. Більш високі концентрації при нанесенні на слизові оболонки можуть чинити подразнюючу дію. Враховуючи те, що у запропонованій нами рецептурі полівінілбутиловий ефір має виконувати роль полімерної матриці, з якої молекули антисептика будуть вивільнятися уповільнено, створюючи пролонгований протимікробний ефект, було вирішено у склад композиції ввести антисептик у максимально можливій концентрації 0,05 %. З метою перевірки фармацевтичної сумісності компонентів та дослідження лікувальних властивостей було виготовлено три експериментальних зразки лікарської композиції для топічного лікування стоматитів, склад яких наведений у таблиці 4.4.

Зразок №1 містив вінілін, як полімерну матрицю, яка забезпечуватиме тривалу адгезію композиції до слизової оболонки і уповільнене виділення антисептика, і основну діючу речовину антисептик декаметоксин. Декаметоксин добре розчиняється у воді і етиловому спирті. Однак, з цими розчинниками не сумісним є полівінілбутиловий ефір. Єдиним розчинником, у якому можна розчинити обидві речовини виявився пропиловий спирт. Тому, технологія виготовлення лікарської композиції включала етап попереднього розчинення декаметоксину у пропиловому спирті і послідує вимішування виготовленого розчину у вініліні. Послідує додавання рослинних олій технологічно не викликало ускладнень, оскільки вінілін добре змішується з оліями у любых пропорціях.

У експериментальний зразок лікувальної композиції № 2 додатково було введено обліпихову олію у кількості 50 %, яка забезпечуватиме репаративну активність препарату і одночасно виконує формоутворюючу функцію пластифікатора, що зменшує в'язкість композиції і забезпечує кращий контакт з слизовою оболонкою. Експериментальний зразок №3 додатково містив олію гвоздики у кількості 10 %. При цьому, концентрацію олії обліпихи було зменшено до 40 % маси. Результати визначення рівня протимікробної активності виготовлених експериментальних зразків лікарських композицій узагальнені у таблиці 4.5.

Характеристика протимікробної активності експериментальних зразків досліджених лікарських композицій

Тест-мікроорганізми (кількість штамів)	Досліджуваний зразок лікарської композиції		
	№1	№2	№3
	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів (мм, $M \pm m$)		
<i>S. aureus</i> (n=7)	16,4±3,2	14,8±2,8	28,4±4,1
<i>Klebsiella</i> spp. (n=4)	13,2±2,1	12,8±2,2	22,7±3,3
<i>P. aeruginosa</i> (n=2)	10,8±2,4	10,4±2,2	16,1±2,6
<i>Candida</i> spp. (n=25)	15,8±2,2	16,2±2,1	36,4±3,2

У якості тест-мікроорганізмів для визначення протимікробної активності експериментальних зразків засобу для топічного лікування афтозних стоматитів використані штами умовно-патогенних мікроорганізмів, які найбільш часто виділялись з поверхні афт обстежених пацієнтів. Аналіз наведених у табл. 4.5 даних показує, що найкращими є показники протимікробної активності у зразка №3. Зони затримки росту навколо «колодязів» у МПА, заповнених цим зразком, були більшими, ніж у зразків №2 і №1, у всіх використаних у експерименті видів мікроорганізмів. Так, середній діаметр зони затримки росту стафілококів зразком №3 становив 28,4±4,1 мм, тоді як у зразків №1 і №2, які не містили гвоздикової олії вони дорівнювали 16,4±3,2 мм та 14,8±2,8 мм відповідно. З числа ентеробактерій з поверхні афт найчастіше виділялись представники роду *Klebsiella*. Середній діаметр зони затримки росту бактерій цього роду зразком №3 дорівнював 22,7±3,3 мм. Навколо зразків №1 та №2 цей показник становив 13,2±2,1 мм та 12,8±2,2 мм відповідно. Штами найбільш стійкого до дії антисептиків виду *P. aeruginosa* не росли навколо зразка №3 у зоні діаметром 16,1±2,6 мм, тоді як у зразків №1 та №2 зони затримки росту були близькими до 10 мм. Середній діаметр зони затримки росту дріжджоподібних грибів роду *Candida* був більш

ніж у двічі більшим у порівнянні із зразками №1 та №2.

Таким чином, за показником протимікробної активності найбільш вдалою слід визнати рецептуру лікарської композиції зразка №3. Вочевидь, компоненти цієї рецептури є цілком сумісними. А порівняння із зразком №1 та величиною зон затримки росту мікроорганізмів олією гвоздики у чистому вигляді, наведених у табл. 4.3, вказує на наявність взаємно потенціюючого ефекту протимікробної активності антисептика декаметоксину і ефірної олії гвоздики.

Через складнощі моделювання стоматитів у тварин порівняльне дослідження ранозагоювальних властивостей запропонованого засобу місцевого лікування інфікованих дефектів зовнішніх покривів в експерименті провели на моделі інфікованої опікової рани у кролів. Тварини були розбиті на 2 групи по 5 крілів у кожній. У контрольній групі лікування проводили щоденним одноразовим зрошуванням інфікованої опікової поверхні 0,05 % розчином декаметоксину у стерильному ізотонічному розчині хлориду натрію. Тваринам дослідної групи один раз на добу на уражену поверхню наносили лікувальну композицію, виготовлену за рецептурою зразка №3. Динаміку зменшення площі ураженої поверхні у експериментальних тварин в обох групах спостереження відображає діаграма на рисунку 4.3.

У крілів дослідної групи середня площа опікової рани уже на 7-му добу спостереження становила 42,4 % від початкових розмірів. У тварин контрольної групи у більшій мірі були вираженими явища запалення, епітелізація відбувалась повільніше, а середня площа ранової поверхні у ті ж терміни спостереження становила 65,3 %. На 14-тій добі спостереження площа незагоєної поверхні у тварин дослідної групи дорівнювала 26,7 % від першопочаткової, тоді як у крілів контрольної групи – 41,8 %. На 21-шій добі спостереження ці показники у тварин дослідної і контрольної груп склали 12,2 % та 32,4 % відповідно. Повне загоєння опікової рани у крілів контрольної групи відбулось на 30-31 добі, дослідної групи – на 23-24 добі.

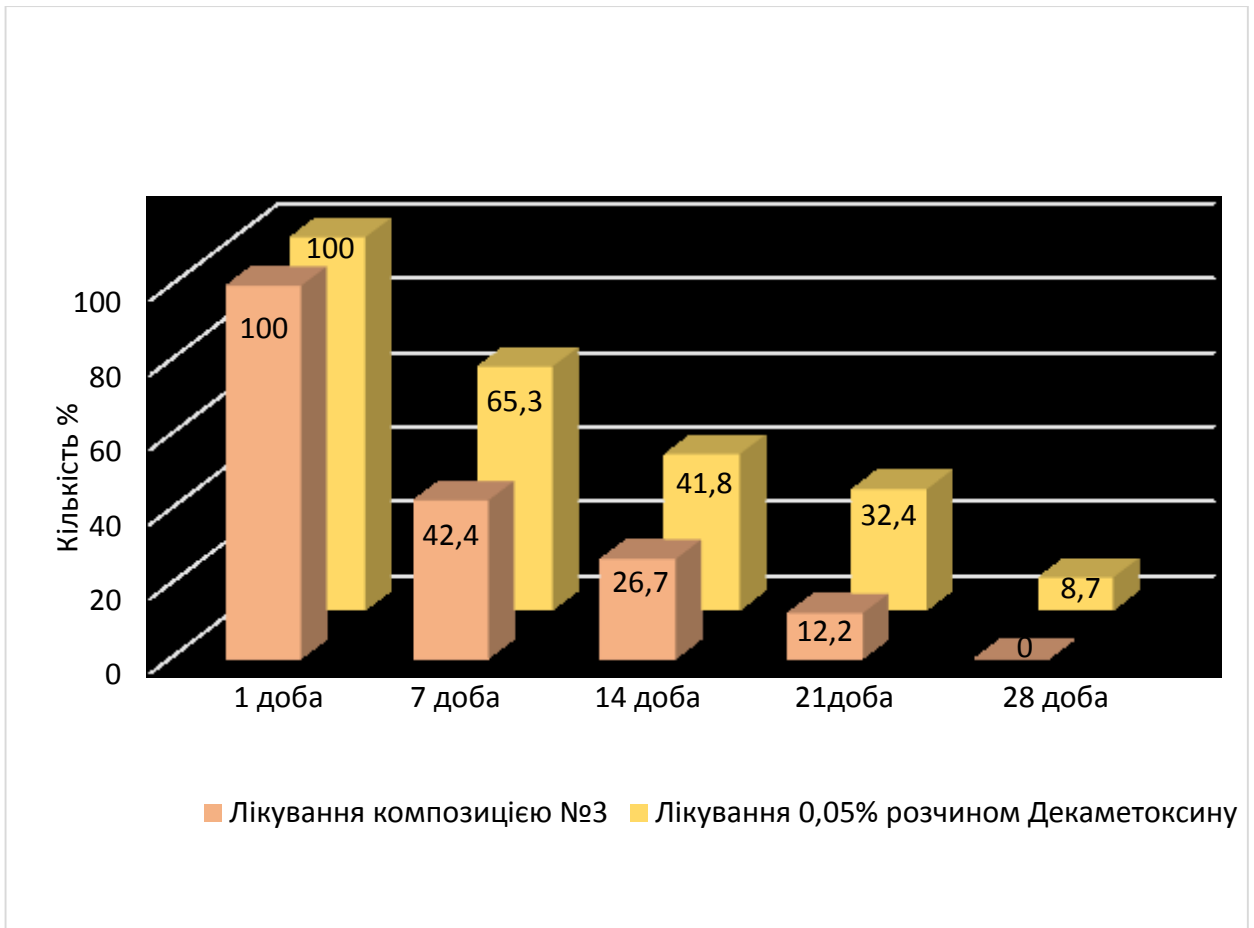


Рис. 4.3. Динаміка загоєння інфікованих опіків у експериментальних тварин, лікованих різними засобами.

Бактеріологічний контроль процесу ранозагоєння, результати якого наведення в табл. 4.6, також показав прискорений темп вивільнення опікової поверхні від мікроорганізмів у тварин дослідної групи, у порівнянні з контрольною. Штучна контамінація поверхні експериментальної опікової рани проводилась сумішшю бактерій *S. aureus* та *P. aeruginosa*, що містила 1×10^7 КУО/мл кожного виду мікроорганізмів. На 7-й добі спостереження у вмісті ран тварин контрольної групи було виявлено $5,4 \times 10^6$ КУО/мл стафілококів і $6,7 \times 10^6$ КУО/мл псевдомонад. У тварин дослідної групи показники ступеню колонізації поверхні ран цими видами бактерій у той же термін спостереження дорівнювали $2,3 \times 10^5$ КУО/мл та $2,2 \times 10^4$ КУО/мл відповідно. На ХІУ добі спостереження із ран жодної із тварин дослідної групи *P. aeruginosa* не виділялись, тоді як у тварин контрольної групи середній

показник заселення рани псевдомонадами становив $1,2 \times 10^4$ КУО/ мл. Кількість стафілококів на ХІУ добу у вмісті ран крілів контрольної групи було на два порядки більшим, ніж у ранах крілів дослідної групи. Ця тенденція підтверджувалась результатами бактеріологічних досліджень до завершення загоювання експериментальних ран.

Таблиця 4.6

Характеристика швидкості санації експериментальних опікових ран від бактеріальної мікрофлори у тварин, лікованих різними засобами

Термін спостереження (доба)	Група спостереження			
	Контрольна		Дослідна	
	S. aureus	P. aeruginosa	S. aureus	P. aeruginosa
	Кількість мікроорганізмів (КУО/мл)			
I	1×10^7	1×10^7	1×10^7	1×10^7
VII	$5,4 \times 10^6$	$6,7 \times 10^6$	$2,3 \times 10^5$	$2,2 \times 10^4$
XIV	$3,4 \times 10^5$	$1,2 \times 10^4$	$1,1 \times 10^3$	0
XXI	$2,2 \times 10^4$	$3,8 \times 10^2$	$2,8 \times 10^2$	0

Висновки до розділу:

Таким чином, ґрунтуючись на результатах різнобічних експериментальних досліджень можна стверджувати, що високу лікувальну ефективність при застосуванні для місцевого лікування афтозних стоматитів виявить лікувальний засіб наступного складу: ефіру полівінілбутилового – 48,0 мл; спирту бутилового – 2,0 мл; декаметоксину – 50,0 мг; олії обліпихової – 40,0 мл; олії гвоздичної – 10,0 мл. Лікувальний засіб зазначеної рецептури захищено патентом України № 143113 на корисну модель.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Фоміна Н. С., Сукманська Г.Д., Кордон Ю.В., Трофіменко Ю.Ю. (2020). До удосконалення методів лікування афтозних уражень слизової

оболонки порожнини рота. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 24 (1), 143-146.

2. Сукманська Г.Д. (2021). Чутливість до протимікробних засобів бактерій, що приймають участь у розвитку афтозних стоматитів. *Медицина сьогодні і завтра*. 90(4): 8 с.

3. Сукманська Г.Д., Юра А.М. (2023). Характеристика чутливості збудників кандидозу порожнини рота до протимікробних засобів. *Вісник проблем біології і медицини*. 3(170), 376-385.

РОЗДІЛ 5**ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКУВАЛЬНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ
ПРОТИМІКРОБНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ
ПОЛІВІНІЛБУТИЛОВОГО ЕФІРУ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З
АФТОЗНИМИ СТОМАТИТАМИ, ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КЛІНІЧНИХ
СПОСТЕРЕЖЕНЬ**

Комплексне лікування ХРАС згідно протоколу лікування, затвердженого наказом №566 МОЗ України 25.10.2004 р., повинне включати імуномодулятори та вітамінні препарати у якості засобів загального лікування і місцево – антисептики і знеболюючі засоби при необхідності. У повсякденній стоматологічній практиці у якості загального лікування, зазвичай, призначають фолієву кислоту, вітаміни групи В, місцево – знімають омертвілий і інфікований епітелій 3 % розчином перекису водню, обробляють афти 10 % гелем бензокаїну з метою знеболення, тричі на добу споліскують порожнину рота антисептичними ополіскувачами на основі біглюконату хлоргексидину.

З метою перевірки лікувальної ефективності композиції для топічного лікування афтозних стоматитів, виготовленої за розробленою нами рецептурою, з числа спостережених нами пацієнтів, було сформовано дві групи. В групі було включено хворих, що вперше звернулись з приводу афтозного стоматиту і пацієнтів з ХРАС з легким і середнім ступенем важкості перебігу захворювання. Обов'язковою умовою участі хворих у клінічному дослідженні було отримання письмової згоди пацієнтів. Розподіл пацієнтів у групах наведено у таблиці 5.1.

В контрольній групі після проведеного клінічного і бактеріологічного обстеження призначали лікування за наступною схемою: фолієву кислоту 50 мг по 1 таблетці 1 раз в день, таблетки нейрорубін форте лактаб, які містять вітаміни В₁, В₆, В₁₂ (виробництва Ацино Фарма АГ, Швейцарія) – 1 раз в день, таблетки серрата 10 мг, відомі протизапальною, протинабряковою і

знеболуючою дією, 1 раз в день. Місцево: одноразово після огляду очищували поверхню афт 3 % розчином перекису водню, наносили на уражену поверхню гель 10 % бензокаїну, три рази на день споліскували порожнину рота ополіскувачем perio-aid (виробництва Dentaaid, Іспанія). Останній препарат вміщує 0,12 % біглюконату хлоргексидину і 0,05 % антисептика групи четвертинних амонієвих сполук цетилпіридинію хлориду.

Таблиця 5.1

Розподіл спостережених хворих на афтозні стоматити по групах

Група спостереження	Лікування	Розподіл за ступенем важкості перебігу				Всього
		Первинне звернення		Рецидив ХРАС		
		легкий	середній	легкий	середній	
Контрольна	Фолієва кислота, нейрорубін, серрата, 3 % перекис водню, бензокаїн, perio-aid	14	--	6	6	26
Основна	Фолієва кислота, нейрорубін, 3 % перекис водню, лікарська композиція №3	10	1	7	8	26

Пацієнти основної групи спостереження загальне лікування одержували аналогічно пацієнтам контрольної групи за винятком таблеток серрати. Місцево пацієнтам основної групи спостереження після одноразового очищення поверхні афт 3 % розчином перекису водню наносили лікарську композицію 3 №. Нанесення препарату повторювали тричі на день до повної

епітелізації дефектів СОПР. Повторний огляд пацієнтів обох груп спостереження проводили кожних два дні до моменту повного загоювання афт. Для контрольного огляду пацієнтів запрошували через 1 місяць після завершення курсу лікування.

Результати спостереження динаміки перебігу захворювання у пацієнтів обох груп узагальнені у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

**Динаміка перебігу захворювання у пацієнтів із різними методами
топічного лікування**

Клінічна ознака	Контрольна група (n=26)				Основна група (n=26)			
	Термін спостереження (доба)							
	I	III	V	VII	I	III	V	VII
	Доля пацієнтів з наявністю ознаки (%)							
Підвищення температури тіла	53,8	26,9	7,7	0	57,7	11,5	0	0
Гіперемія СОПР	92,3	57,7	15,4	7,7	96,2	30,8	0	0
Наявність афт	100	92,3	34,6	7,7	100	30,8	0	0
Біль при пальпації	100	92,3	34,6	11,5	100	19,2	0	0
Біль, що ускладнює прийом їжі	100	84,6	3,8	0	96,2	19,2	0	0
Середній термін відновлення цілісності СОПР (M±m, дні)	5,70±1,22				3,62±0,85*			

Примітка. * - показник статистично достовірно відмінний від такого у контрольній групі (p<0,05).

До початку лікування у 14 пацієнтів з 26 спостережених контрольної групи (53,8 %) і у 15 з 26 (57,7 %) – дослідної групи поява симптомів афтозного стоматиту супроводжувалась підйомом температури тіла до субфебрильних

значень. У 3-х пацієнтів основної групи (11,5 %) підйоми температури спостерігались до третього дня від початку лікування. В контрольній групі на 3-тю добу від початку лікування субфебрильна температура трималась у 7-ми спостережених (26,9 %) і у 2-х була субфебрильною до 5-го дня спостереження. Огляд пацієнтів основної групи спостереження на 5-тій добі від початку лікування з використанням розробленого топічного антисептичного і епітелізуючого засобу показав повну ліквідацію усіх локальних симптомів захворювання: повне загоєння афт, зникнення гіперемії СОПР та больових відчуттів. У цей же термін спостереження більш ніж у третини пацієнтів (34,6 %) контрольної групи афти зберігались. У 7,7 % пацієнтів контрольної групи повної епітелізації дефектів СОПР не відбулось і до 7-го дня спостереження. Відповідно повільніше відбувалось і зникнення інших суб'єктивних та об'єктивних, взятих до уваги, ознак захворювання.

Таким чином, результати порівняльного дослідження ефективності топічного застосування у схемі комплексного лікування хворих на афтозний стоматит запропонованої композиції на основі вініліну, декаметоксину і ефірних рослинних олій підтвердили високу лікувальну ефективність останньої. Середній термін повного відновлення цілісності СОПР у групі хворих, яким застосовували цей препарат, був на 2,08 днів меншим, ніж у пацієнтів контрольної групи.

З метою наочної ілюстрації ефективності лікування хворих на афтозний стоматит з використанням розробленого нами засобу наводимо опис конкретного прикладу лікування пацієнта М. На рис 5.1 наведено вигляд слизової оболонки цього пацієнта до початку лікування.

Пацієнт М., 41 рік, направлений сімейним лікарем на амбулаторний стоматологічний прийом в зв'язку з наявністю ерозивних елементів на слизовій оболонці ротової порожнини та на губах.

Скарги: підвищення температура тіла до 37,5°C, біль в порожнині рота, який унеможливило жування їжі, болісне відкривання рота, загальну слабкість, виділення з носа.



Рис. 5.1. Вид слизової оболонки нижньої губи пацієнта М до початку лікування.

Анамнез захворювання. Подібна симптоматика в порожнині рота виявлялась впродовж останніх двох років, під час, або після перенесеної гострої респіраторної інфекції. Рецидиви спостерігались приблизно раз на квартал. За стоматологічною допомогою пацієнт звернувся вперше.

Результати огляду СОПР. Вся площа слизової оболонки порожнини рота набрякла, гіперемована, болісна при пальпації. Поверхня зубів, ясна та язик вкриті м'яким нальотом, сосочки язика набрякли. Нижня губа набрякла, вкрита кірками жовтуватого кольору. У правому куті на поверхні слизової оболонки нижньої губи праворуч відмічається дві афти розміром 7 і 8 міліметрів в діаметрі, овоїдної форми з нерівними краями. Краї афт м'які, дно – плоске, вкрите білувато-жовтим нальотом. На слизовій оболонці внутрішньої поверхні лівої щоки дві афти діаметром до 4мм. Афти болісні при пальпації. Підщелепні лімфатичні вузли збільшені.

Результати бактеріологічного дослідження. У вмісті афти виявлено наступну асоціацію бактерій: *Streptococcus spp.* – 10^7 КУО/мл; *Candida albicans* – 10^3 КУО/мл.

Діагноз. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит.

Призначене лікування. Фолієва кислота 50 мг по 1 таблетці 1 раз в день, таблетки нейрорубін форте лактаб – 1 раз в день. Місцево: поверхню афт і нижньої губи оброблено 3 % розчином перекису водню, нанесено лікарську композицію 3 № на основі вініліну, декаметоксину та ефірних рослинних олій. Пацієнту надано зразок цієї композиції у кількості, необхідній для повторних нанесень.

Результати огляду на III день від початку лікування. Пацієнт відмічає відсутність підвищень температури тіла, відсутність больових відчуттів при жуванні їжі, покращення загального стану.

Об'єктивно. Поверхня нижньої губи звичайного рожевого кольору, афти на поверхні губи слизової оболонки щокі, описані при первинному огляді, відсутні (див. рис. 5.2.). Підщелепні лімфовузли не пальпуються.



Рис. 5.2. Вид слизової оболонки нижньої губи пацієнта М на III день від початку лікування з топічним застосуванням розробленої лікувальної композиції.

Висновки до розділу:

Таким чином, результати спостережень динаміки перебігу афтозних стоматитів при умові топічного застосування у комплексному лікуванні хворих розробленої нами антисептичної композиції свідчать про доцільність введення цього препарату у лікувальні схеми.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Пат. u№ 143113, А 61К 31/075 (2006.02), А61Р 31/00. Протимікробна лікарська композиція для лікування інфікованих ран з уповільненою репарацією / Ковальчук В.П., Фоміна Н.С., Фомін О.О., Сукманська Г.Д., Хіміч О.С.; заявники і власники патенту Ковальчук В.П., Фоміна Н.С., Фомін О.О., Сукманська Г.Д., Хіміч О.С. - № u202000837, заявл. 11.02.2020; опубл.10.07.2020, Бюл. №13.- 4 с.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Порожнина рота є відкритою екологічною нішею і потужним рецепторним полем, яка контактує з великою кількістю транзитних мікроорганізмів, сприймає чисельні сигнали навколишнього середовища, і тому часто є локусом прояву не лише місцевого надмірного подразнення, але й багатьох захворювань внутрішніх органів та систем. Понад 30 різних системних захворювань супроводжуються утворенням афт та розвитком афтозного стоматиту, який повторюючись більше двох разів на рік перетворюється на ХРАС. На афтозний стоматит припадає 25% рецидивних оральних виразок у дорослих та 40% у дітей. За даними різних авторів поширеність ХРАС у загальній людській популяції коливається в межах від 5 % до 66 %. Окремі вітчизняні науковці наводять показник частоти цього захворювання на рівні 5 на 100 звернень до стоматологічної поліклініки [178, 178, 179].

Захворювання має характерну клінічну картину, однак, до сьогодні не має чіткого визначення етіологічних чинників та повного розуміння патогенезу. Тому, до сьогодні немає чітко встановленого протоколу лікування ХРАС і терапія націлена, переважно, на зменшення місцевих проявів. Одна з найпоширеніших теорій пов'язує виникнення ХРАС з особливостями видового складу і міжвидових взаємовідносин мікробіому СОПР. Однак, різноманітність ротової мікрофлори ускладнює проведення чітких кореляцій ХРАС з певним інфекційним агентом. Доведено лише, що у хворих на ХРАС видовий склад мікробіому СОПР значно чисельніший, ніж у здорових людей [72, 180, 181].

Тому, метою дисертаційної роботи було обрано підвищення ефективності лікування афтозних стоматитів шляхом дослідження біологічних властивостей етіологічно значимих бактерій, розробки нових засобів топічної протимікробної терапії, обґрунтування рекомендацій щодо

корекції схем лікування. Дисертаційне дослідження виконано відповідно до плану науково-дослідної роботи «Дослідження біологічних властивостей мікроорганізмів, віднесених Всесвітньою організацією охорони здоров'я до списку «провідних патогенів», що несуть найбільшу загрозу для здоров'я людини та розробка засобів боротьби з ними» (Державний реєстраційний номер 0117U006903) кафедри мікробіології, імунології та вірусології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Тему дисертаційної роботи «Мікробіологічні аспекти розвитку афтозних стоматитів» затверджено на засіданні Вченої ради Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 3 від 25.10. 2018 р.).

У дослідженні використані результати клініко-лабораторних спостережень 114 пацієнтів, які звертались за медичною допомогою у стоматологічну клініку «Вінінтермед Технік» (м. Вінниця) у період 2018-2021 р.р.. З їх числа 39 осіб вперше мали прояви афтозного стоматиту, у 42 осіб афтозний стоматит мав хронічний рецидивуючий перебіг, у 20 пацієнтів прояви стоматиту виникли у ранньому пост-COVID-ному періоді і ще у 13 пацієнтів ХРАС перебігав на тлі супутньої онкопатології і відповідної хіміотерапії.

Хворі проходили загально клінічне обстеження, діагноз афтозного стоматиту ставили на основі зібраного анамнезу захворювання та результатів огляду слизової оболонки порожнини рота. У кожного пацієнта враховували показники загального стану, ступінь загальної гіперемії СОПР, кількість афт на слизовій оболонці та їх локалізацію, характер краю афт та нальоту на поверхні, наявність больових відчуттів.

Додатково оцінювали гігієнічний стан порожнини рота пацієнтів за допомогою загальноприйнятих стоматологічних індексів Федорова-Володкіної та Грін-Вермільйона, гінгівального індексу РМА (в модифікації Parma), парадонтального індексу РІ (за Rassel). В цілому за сукупністю середніх значень цих індексів гігієнічний стан порожнини рота спостережених пацієнтів хворих на стоматити було визнано незадовільним. При цьому

найменшими порушення гігієнічного стану порожнини рота були у пацієнтів з первинним зверненням з приводу афтозного стоматиту. Найгіршими гігієнічні характеристики виявились у пацієнтів з рецидивами ХРАС.

Матеріал для мікробіологічного дослідження брався з дна дефектів СОПР (афт) стерильним аплікатором вранці до приймання їжі та чищення зубів. У тих же пацієнтів водночас вивчали щільність заселення резидентними мікрорганізмами інтактних ділянок СОПР. Виділені чисті культури мікроорганізмів ідентифікували за сукупністю морфологічних, культуральних та біохімічних ознак, визначали їх чутливість до антибіотиків та антисептиків.

Щільність колонізації інтактних ділянок СОПР пацієнтів з первинним зверненням та ХРАС була приблизно однаковою і коливалась у межах від $5,2 \pm 0,6$ lg КУО/мл до $5,8 \pm 0,5$ lg КУО/мл. Дещо нижчим виявився рівень мікробної колонізації інтактних ділянок СОПР пацієнтів з проявами афтозного стоматиту у ранньому пост-COVID-ному періоді ($4,7 \pm 0,4$ lg КУО/мл). Вочевидь, загальне запалення СОПР вірусного генезу у них сприяло мобілізації механізмів місцевого імунітету, що, в свою чергу, обумовило зменшення бактеріальної колонізації. Ступінь колонізації інтактних ділянок СОПР пацієнтів на тлі хіміотерапії онкологічних захворювань був статистично достовірно вищим ($6,6 \pm 0,4$ lg КУО/мл), у порівнянні з показником пацієнтів з стоматитами без супутньої патології, що пояснюється глибоким імунодефіцитом, обумовленим проведеною у цієї групи пацієнтів хіміотерапією.

Мікробне навантаження ерозованих ділянок СОПР було статистично достовірно вищим, ніж інтактних ділянок, в усіх спостережених пацієнтів. Щільність колонізації дна афт у кожній групі пацієнтів була приблизно на 2 lg КУО/мл вищою, ніж неушкоджених локусів. У 100 % обстежених серед мікроорганізмів, що виявлялись у вмісті афт були присутніми представники роду *Streptococcus*. У 68,4 % обстежених у асоціації з стрептококами були наявними грамнегативні коки роду *Neisseria*. І ті і інші є представниками симбіонтної мікрофлори порожнини рота.

У 39,5 % обстежених пацієнтів крім означених вище домінуючих у вмісті афт двох груп симбіонтних для порожнини рота мікроорганізмів в процесі бактеріологічних досліджень були виявлені умовно-патогенні бактерії, які нечасто зустрічаються на здоровій СОПР. Всього виділено 52 штами таких мікроорганізмів. З їх числа майже половина (48,1 %) виділених штамів умовно-патогенних бактерій представлена дріжджоподібними грибами роду *Candida* (23 штами виду *C. albicans*, 2 штами – *C. crusei*). Дріжджоподібні гриби, на думку більшості дослідників, входять до нормального мікробіому СОПР. Водночас кандидоз СОПР вважається однією з найпоширеніших опортуністичних інфекцій. При цьому запалення у 95 % випадків спричиняють *C. albicans* [182, 183]. За результатами наших досліджень питома вага грибів цього виду у загальній кількості виділених штамів грибів становить 92 %. Щільність колонізації поверхні афт кандидами не була дуже високою і коливалась у межах від 10^2 до 10^4 КУО/мл.

Найчастіше (у 18 з 25 випадків) кандиди знаходились у асоціації з стрептококами і нейсеріями. У 7 випадках окрім кандид і двох названих вище симбіонтних мікроорганізмів у асоціації був присутній ще один вид умовно-патогенних бактерій (ентеробактерії, стафілококи, грамнегативні неферментуючі бактерії). Друге після дріжджоподібних грибів місце за частотою виділення (26,9 % штамів) серед умовно-патогенних мікроорганізмів займали грамнегативні палички родини *Enterobacteriaceae*. У розрахунку на загальну кількість обстежених частота виділення ентеробактерій становила 12,3 %. Серед представників цієї родини виділялись *E. coli*, *K. pneumonia*, *K. oxytoca*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*. У 7 випадках (6,1 % обстежених) у складі мікробних асоціацій виявились *S. aureus*, що становило 13,5 % загальної кількості штамів умовно-патогенних мікроорганізмів. Питома вага грамнегативних неферментуючих бактерій у загальній кількості виділених умовно-патогенних мікроорганізмів становила 7,7 %. З їх числа у 2 пацієнтів (1,8 % обстежених) були виявлені *P. aeruginosa* і ще у 2-х – *A. baumannii*.

Безумовно, результати дослідження щільності заселення СОПР

мікроорганізмами дозволяють стверджувати, що життєдіяльність усіх видів згаданих вище бактерій і грибів відіграє важливу роль у патогенезі утворення афт на СОПР. Однак, результати дослідження видового складу мікробіоти дна афт у пацієнтів з афтозними стоматитами не дозволяють встановити будь яких ознак специфічності мікробного ураження.

Результати визначення чутливості виділених штамів бактерій до антибіотиків показали, що представники резидентної мікрофлори, виділені із вмісту афт, зберігають високий рівень чутливості до більшості вживаних у медичній практиці препаратів. Виділені штами стрептококів були чутливими до препаратів β -лактамною структури, макролідів, амфеніколів, триметоприму, В межах видових особливостей біологічних властивостей виявляли стійкість до препаратів фторхінолонового ряду, аміноглікозидів і лінкозамідів. Нейсерії також були чутливими до β -лактамів, виявляли високу чутливість до фторхінолонів, амфеніколів, аміноглікозидів, однак були стійкими до лінкозамідів і, іноді, до макролідів.

Серед штамів умовно-патогенних бактерій, виділених із вмісту афт, також не виявлено полірезистентних до антибіотиків варіантів. Так, 85,7 % виділених штамів представників родини *Enterobacteriaceae* без урахування видової належності виявили чутливість до захищеного клавулановою кислотою амоксациліну, 92,9 % – до амікацину, 71,4 % – до ципрофлоксацину. Не було полірезистентних до антибіотиків і серед виділених штамів золотистих стафілококів. Окремі виявляли стійкість до оксациліну за рахунок продукції β -лактамаз, однак, виявляли чутливість до препаратів цефалоспоринового ряду, аміноглікозидів, лінкозамідів, макролідів та фторхінолонів.

Визначення чутливості виділених штамів бактерій до антибіотиків проводилось виключно з метою моніторингу поширення антибіотикорезистентних штамів бактерій у осіб з стоматологічними запальними захворюваннями, адже, препарати цієї фармакологічної групи не мають застосування у пацієнтів з афтозними стоматитами.

Для лікування афтозних стоматитів, з урахуванням високої питомої ваги дріжджоподібних грибів у етіологічній структурі патології СОПР, широко застосовуються протигрибкові засоби [184, 185]. За допомогою ДДМ нами визначено чутливість виділених штамів грибів *Candida* до амфотерицину, ністатину, клотримазолу, кетоконазолу, ітраконазолу, вориконазолу, флуконазолу і тербінафіну. Чутливість виділених штамів грибів до сучасних антимікотиків виявилась досить низькою. Так, до вориконазолу і флуконазолу чутливість виявили лише 8 % досліджених штамів, до ністатину – 28 %, до ітраконазолу – 44 %, до амфотерицину і кетоконазолу – 52 %. Найвищий серед усіх досліджених антимікотиків рівень ефективності виявив клотримазол, але й до цього препарату чутливими були лише 68 % досліджених штамів кандид (15 штамів *C. albicans*, 2 штами – *C. crusei*). Проте, кількісне дослідження рівня чутливості показало, що середній показник мінімальної фунгіцидної концентрації клотримазолу для чутливих штамів *C. albicans* виявився досить високим ($1500,0 \pm 400,0$ мкг/мл). У медичній практиці цей препарат локально застосовується у м'яких лікарських формах з концентрацією основної діючої речовини 1 % (10000 мкг/мл). Однак, враховуючи повну резистентність третини виділених штамів до клотримазолу, можна прогнозувати в цілому низький рівень клінічної ефективності препарату у місцевому лікуванні кандидозних стоматитів, що ні в якій мірі не може задовільнити потреб сучасної лікувальної практики.

Одним із завдань дисертаційного дослідження було розробити рецептуру засобу топічного лікування афтозних стоматитів. У складі такого засобу альтернативою антимікотикам може бути один із антисептиків, який у спектр дії включає бактерії і гриби. З метою вибору ефективного препарату було визначено рівень чутливості виділених із вмісту афт штамів умовно-патогенних бактерій і грибів до бензалконію хлориду, біглюконату хлоргексидину і декаметоксину. Результати порівняльного вивчення протимікробної активності щодо штамів бактерій і грибів показали найвищий рівень ефективності у четвертинної амонієвої сполуки декаметоксину. Так,

середній показник МБцК цього антисептика для ентеробактерій (без урахування особливостей видової чутливості) дорівнював $31,2 \pm 4,3$ мкг/мл, для бензалконію хлориду і біглюконату хлоргексидину він був вищим і становив $56,9 \pm 11,7$ мкг/мл та $37,4 \pm 7,8$ мкг/мл відповідно. Найнижчою, $2,8 \pm 0,5$ мкг/мл, була МБцК декаметоксину для виділених штамів золотистих стафілококів (біглюконат хлоргексидину – $10,4 \pm 4,2$ мкг/мл; бензалконію хлорид – $14,2 \pm 5,7$ мкг/мл). Аналогічні переваги виявив декаметоксин у протигрибковій активності: середній показник МФцК декаметоксину для грибів *Candida spp.* – $12,2 \pm 3,3$ мкг/мл, бензалконію хлориду – $38,7 \pm 10,8$ мкг/мл, біглюконату хлоргексидину – $27,9 \pm 6,7$ мкг/мл.

Засіб для топічного лікування афт повинен чинити комплексну лікувальну дію, у якій мусять поєднуватись протимікробний вплив, протизапальний ефект, імуномодулююча дія, що у комплексі буде стимулювати репаративні процеси і сприяти швидкій епітелізації дефектів СОПР. Декаметоксин, окрім широкого спектру протимікробної дії, відомий додатковими корисними біологічними ефектами [186]. Однак, прямий стимулюючий вплив антисептика на репаративні процеси залишається недоведеним. Подібні властивості притаманні природним рослинним ефірним оліям, які містять чисельні біологічно активні речовини, мають позитивний досвід застосування у якості ранозагоювальних засобів. Так, обліпихова олія здавна застосовується у якості засобу топічного лікуванні опіків, виразок різноманітного генезу. Схожі ефекти виявлені у ефірних олій лаванди, м'яти, гвоздики.

З метою вибору оптимальних складових комплексного засобу для топічного лікування афт нами проведено порівняльне дослідження протимікробних властивостей ефірних олій лаванди, м'яти, обліпихи та гвоздики. Визначення протимікробної активності проводили на щільному поживному середовищі методом «колодязів». Вивчали наявність у ефірних олій протистафілокової і протикандидозної активності. З числа грамнегативних бактерій у якості тест-мікроорганізмів використали виділені

від пацієнтів штами *P. aeruginosa*, оскільки цей вид бактерій відомий стійкістю до протимікробних засобів.

Результати визначення показали, що усі взяті для дослідження рослинні олії виявляють протистафілококову дію. Найбільш вираженою вона була у ефірної олії гвоздики: середнє значення діаметру зони затримки росту – $24,6 \pm 4,2$ мм. Найменшу зону затримки росту ($8,4 \pm 1,2$ мм) стафілококів утворювала олія обліпихи. На штами *P. aeruginosa* стримуючого ріст впливу не чинили ефірні олії м'яти, лаванди і обліпихи. Лише гвоздична олія утворювала зону затримки росту діаметром $12,6 \pm 1,8$ мм. Цей же рослинний препарат виявив найвищий рівень протикандидозної активності. Зона затримки росту дріжджоподібних грибів навколо лунки з олією гвоздики мала діаметр $34,8 \pm 3,8$ мм.

З урахуванням викладеного вище до складу комплексного засобу топічного лікування афтозних стоматитів було вирішено ввести декаметоксин, ефірну олію гвоздики, як рослинний препарат з найвищою протимікробною активністю, і обліпихову олію, як перевірений практикою ранозагоювальний засіб. Для місцевих лікарських засобів, призначених для нанесення на СОПР, важлива можливість тривалого часу перебування на слизовій оболонці в умовах постійного і рясного омивання ротовим секретом. Таку можливість забезпечить полівінілбутиловий ефір (вінілін). Препарат являє собою в'язку рідину, яка добре адгезується до слизової оболонки і тривалий час не змивається слизовими секретами, оскільки нерозчинна у воді. Вінілін дозволений до застосування у медичній практиці.

З метою з'ясування можливих взаємодій складових препарату у суміші, які б зменшували протимікробну ефективність окремих компонент було виготовлено три варіанти експериментальних зразків препарату. Зразок №1 містив вінілін, як полімерну матрицю, і основну діючу речовину антисептик декаметоксин. У експериментальний зразок лікувальної композиції №2 додатково було введено обліпихову олію у кількості 50 %. Експериментальний зразок №3 додатково містив олію гвоздики у кількості 10 %. Порівняльне

дослідження протимікробної активності експериментальних зразків методом «колодязів» показало, що змішування складових у препараті не призводить до нейтралізації протимікробної активності. Середні величини зон затримки росту *S. aureus*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa*, *Candida spp.* експериментальним зразком препарату №1 дорівнювали $16,4 \pm 3,2$ мм, $13,2 \pm 2,1$ мм, $10,8 \pm 2,4$ мм, $15,8 \pm 2,2$ мм відповідно. Діаметри зон затримки росту тих же штамів мікроорганізмів експериментальним зразком препарату №2 не мали статистично достовірних відмінностей, у порівнянні з діаметрами зон затримки росту навколо експериментального зразка №1. Величини зон затримки росту експериментальним зразком №3 були статистично достовірно більшими, у порівнянні із такими зразків №1 та №2, і становили у *S. aureus* – $28,4 \pm 4,1$ мм, у *Klebsiella spp.* – $22,7 \pm 3,3$ мм, у *P. aeruginosa* – $16,1 \pm 2,6$ мм, у *Candida spp.* – $36,4 \pm 3,2$ мм. Це пояснюється, вочевидь, сумациєю протимікробної активності антисептика декаметоксину і ефірної олії гвоздики.

Отже, з урахуванням найвищого рівня протимікробної активності для місцевого лікування афтозних стоматитів визнано доцільним рекомендувати лікарську композицію наступного складу: ефіру полівінілбутилового – 48,0 мл; спирту бутилового – 2,0 мл; декаметоксину – 50,0 мг; олії обліпихової – 40,0 мл; олії гвоздичної – 10,0 мл.

Через складнощі моделювання стоматитів у тварин порівняльне дослідження ранозагоювальних властивостей запропонованого засобу місцевого лікування інфікованих дефектів зовнішніх покривів в експерименті провели на моделі інфікованої опікової рани у кролів. У контрольній групі лікування проводили щоденним одноразовим зрошенням інфікованої опікової поверхні 0,05 % розчином декаметоксину у стерильному ізотонічному розчині хлориду натрію. Тваринам дослідної групи один раз на добу на уражену поверхню наносили лікувальну композицію, виготовлену за розробленою рецептурою. Визначення швидкості загоювання пошкоджених тканин у кролів було проведено за допомогою планіметричного методу. У кролів дослідної групи середня площа опікової рани уже на 7-му добу

спостереження становила 42,4 % від початкових розмірів. У тварин контрольної групи у більшій мірі були вираженими явища запалення, епітелізація відбувалась повільніше, а середня площа ранової поверхні у ті ж терміни спостереження становила 65,3 %. На 14-тій добі спостереження площа незагоєної поверхні у тварин дослідної групи дорівнювала 26,7 % від першопочаткової, тоді як у крілів контрольної групи – 41,8 %. На 21-шій добі спостереження ці показники у тварин дослідної і контрольної груп склали 12,2 % та 32,4 % відповідно. Повне загоєння опікової рани у крілів контрольної групи відбулось на 30-31 добі, дослідної групи – на 23-24 добі.

Результати бактеріологічного контролю процесу загоєння інфікованих опікових ран, яким супроводжували експеримент, підтвердили високу лікувальну ефективність розробленого засобу. Штучну контамінацію поверхні експериментальної опікової рани проводили сумішшю бактерій *S. aureus* та *P. aeruginosa*, що містила 1×10^7 КУО/мл кожного виду мікроорганізмів. На 7-й добі спостереження у вмісті ран тварин контрольної групи було виявлено $5,4 \times 10^6$ КУО/мл стафілококів і $6,7 \times 10^6$ КУО/мл псевдомонад. У тварин дослідної групи показники ступеню колонізації поверхні ран цими видами бактерій у той же термін спостереження дорівнювали $2,3 \times 10^5$ КУО/мл та $2,2 \times 10^4$ КУО/мл відповідно. На ХІУ добі спостереження із ран жодної із тварин дослідної групи *P. aeruginosa* не виділялись, тоді як у тварин контрольної групи середній показник заселення рани псевдомонадами становив $1,2 \times 10^4$ КУО/мл. Кількість стафілококів на ХІУ добу у вмісті ран крілів контрольної групи було на два порядки більшим, ніж у ранах крілів дослідної групи.

Лікувальну ефективність запропонованого засобу топічного лікування афтозних стоматитів підтверджено спостереженням динаміки перебігу захворювання 26 хворих на афтозний стоматит, яким місцево застосовували цей препарат. Середній термін повного відновлення цілісності СОПР був на 2 дні коротшим, у порівнянні з хворими, яким місцево застосовували водні розчини антисептиків.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і експериментальне обґрунтування вирішення актуального науково-практичного завдання сучасної мікробіології підвищення ефективності лікування афтозних стоматитів шляхом вивчення чутливості до протимікробних засобів мікрофлори, яка приймає участь у розвитку афтозних стоматитів, та розробки рецептури ефективного засобу топічного лікування на основі одержаних результатів.

1. Розвиток афтозних стоматитів супроводжується змінами мікробіоценозу СОПР, які виявляються підвищенням щільності колонізації уражених локусів аутохтонною мікрофлорою. Мікробне навантаження ерозованих ділянок СОПР статистично достовірно вище, ніж інтактних ділянок, на $2 \lg$ КУО/мл. Порушення якісного і кількісного складу мікробіому мають найбільш виражений характер у випадках хронічного рецидивуючого перебігу захворювання.

2. У 39,5 % обстежених пацієнтів крім домінуючих у вмісті афт симбіонтних для порожнини рота представники роду *Streptococcus* та грамнегативних коків роду *Neisseria* в асоціаціях виявляються умовно-патогенні бактерії родини *Enterobacteriaceae* (26,9 %), родів *Staphylococcus* (13,5 %), *Enterococcus* (3,8 %), у поодиноких випадках родів *Pseudomonas*, *Acinetobacter*. Однак, найчастіше виділяються дріжджоподібні гриби роду *Candida*, питома вага яких у загальному переліку виділених умовно-патогенних мікроорганізмів сягає 48,1 %. Результати дослідження видового складу мікробіоти дна афт у пацієнтів з афтозними стоматитами не дозволяють встановити будь яких ознак специфічності мікробного ураження.

3. Представники резидентної мікрофлори, виділені із вмісту афт, зберігають високий рівень чутливості до більшості вживаних у медичній практиці препаратів. Виділені штами стрептококів були чутливими до

препаратів β-лактамної структури, макролідів, амфеніколів, триметоприму. Нейсерії також були чутливими до β-лактамів, виявляли високу чутливість до фторхінолонів, амфеніколів, аміноглікозидів. Серед штамів умовно-патогенних бактерій, виділених із вмісту афт, також не виявлено полірезистентних до антибіотиків варіантів. Так, 85,7 % виділених штамів представників родини *Enterobacteriaceae* виявили чутливість до захищеного клавулановою кислотою амоксациліну, 92,9 % – до амікацину, 71,4 % – до ципрофлоксацину.

4. Чутливість виділених штамів грибів до сучасних антимікотиків виявилась досить низькою. До вориконазолу і флуконазолу чутливість виявили лише 8 % досліджених штамів, до ністатину – 28 %, до ітраконазолу – 44 %, до амфотерицину і кетоконазолу – 52 %. Найвищий серед усіх досліджених антимікотиків рівень ефективності виявив клотримазол, але й до цього препарату чутливими були лише 68 % досліджених штамів кандид. Виділені штами кандид виявляють високий рівень чутливості до антисептика декаметоксину: середній показник МФЦК декаметоксину для грибів *Candida spp.* – $12,2 \pm 3,3$ мкг/мл.

5. Для топічного лікування афтозних стоматитів доцільно використовувати багатокомпонентну лікувальну композицію, що містить ефіру полівінілбутилового – 48,0 мл; спирту бутилового – 2,0 мл; декаметоксину – 50,0 мг; олії обліпихової – 40,0 мл; олії гвоздичної – 10,0 мл.. Місцеве застосування цього засобу дозволяє скоротити період епітелізації експериментальної інфікованої рани на 7 діб, у порівнянні з ранами, лікованими 0,05 % водним розчином декаметоксину.

6. Запропонований багатокомпонентний лікарський засіб виявляє високу ефективність при використанні у комплексному лікуванні хворих на афтозний стоматит. Середній термін повного відновлення цілісності слизової оболонки порожнини рота у хворих на афтозний стоматит при застосуванні цієї лікувальної композиції на 2 дні коротший, ніж у хворих, яким місцево застосовували водні розчини антисептиків.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Інтегральна характеристика інфекційно-запальних захворювань порожнини рота / А. Л. Мельник та ін. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. XIV, № 1 (51). С. 215–220.
2. Коленко Ю., Ткачук Н., Воронін І. Місцеве застосування нестероїдних протизапальних засобів у комплексному лікуванні ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота. *Сучасна стоматологія*. 2016. № 1. С. 46–49.
3. Відновлення здоров'я порожнини рота як один з вагомих факторів підвищення якості життя / Н. Жачко та ін. *Сучасна стоматологія*. 2021. № 1. С. 78–81.
4. Бордий Т. Рецидивуючий афтозний стоматит. *З турботою про дитину*. URL: <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/458-eroziya-i-ektopiya-rasstavim-vse-po-mestam-vzglyad-onkoginekologa-natsional-nogo-instituta-raka-197.html?Itemid=357> (дата звернення: 11.04.2022).
5. Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont*. 2011. № 20(4). P. 251-260. doi:10.1111/j.1532-849X.2011.00698.
6. Вплив озону, генерованого імпульсним змінним електричним струмом, на життєздатність представників мікрофлориротової порожнини, причетних до розвитку протезного стоматиту / Ю. Локота та ін. *Сучасна стоматологія*. 2021. № 3. С. 66–74.
7. Савичук Н. О. Колонізаційна резистентність порожнини рота. *Український медичний часопис*. URL: <https://www.umj.com.ua/article/39590/kolonizacijna-rezistentnist-porozhnini-rota> (дата звернення: 20.05.2022).
8. Мазур І. П. Грибкові ураження слизової оболонки порожнини рота. *Сучасна стоматологія*, 2020. №3. С. 72-77.
9. Pereira C. A, Toledo B. C, Santos C. T, et al. Opportunistic microorganisms

in individuals with lesions of denture stomatitis.. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013. 76(4). P. 419-424. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2013.05.001

10. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua> (дата звернення: 15.11.2022).

11. Мазур И. П., Ставская Д. М., Гелашвили Л. Т. Применение фармацевтических препаратов в стоматологии. *Сучасна стоматологія*. 2016. № 2. С. 36–39.

12. Розробка складу та технології стоматологічної лікарської плівки з діоксидином / І. С. Гриновець та ін. *Сучасна стоматологія*. 2021. № 5. С. 36–39.

13. Мазур І. П. Всесвітня федерація стоматологів у формуванні стратегії розвитку стоматології. *Сучасна стоматологія*. 2017. № 3. С. 100 – 102.

14. Шевцов В. Г. Програмно-цільове управління як основа розвитку комунального сектору стоматологічної допомоги населенню. *Публічне адміністрування: теорія та практика*. 2018. вип. 2(20). URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Patp_2018_2_13.

15. Реформа системи охорони здоров'я. URL: <https://www.kmu.gov.ua/ua/diyalnist/reformi/reforma-sistemi-ohoroni-zdorovya>.)

16. Лаврін О. Я.. Аналіз поширеності основних стоматологічних захворювань та структури надання стоматологічної допомоги військовослужбовцям Збройних сил України. *Клінічна стоматологія*. 2021. № 4. С. 20-29.

17. Лищишин М.З. Програма комплексної профілактики стоматологічних захворювань у військовослужбовців Збройних сил України. *Військова медицина України*. 2016. № 6. С.27-31.

18. Лищишин М. З., Коваленко В. В.. Стан та перспективи розвитку військової стоматології в Україні. *Медичні перспективи*. 2020. № 1. С. 9-17.

19. Терапевтична стоматологія : підруч. у 4 т. / М. Данилевський та ін. Київ : Медицина, 2021. Т. 4 : Захворювання слизової оболонки порожнини рота. С. 5-7.

20. Кириленко І. І., Палійчук І. В., Рожко М. М. Захворювання слизової оболонки ротової порожнини : навчальний посібник (ВНЗ IV р. а.). Київ : Медицина, 2016. 352 с.
21. Senel S.; Kremer M.; Katalin N; Squier C. Delivery of Bioactive Peptides and Proteins across Oral (Buccal) Mucosa. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2001. Vol. 2, No 2. P. 175–186.
22. Samiei M., Ahmadian E., Eftekhari A., Eghbal M.A., Rezaie F., Vinken M. Cell junctions and oral health. *EXCLI J.* 2019. Vol. 18. P. 317–330. DOI: 10.17179/excli2019-1370.
23. Groeger S., Meyle J. Oral Mucosal Epithelial Cells. *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 208. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00208.
24. Lu R.-Y., Yang W.-X., Hu Y.-J. The role of epithelial tight junctions involved in pathogen infections. *Mol. Biol. Rep.* 2014. Vol. 41. P. 6591–6610. DOI: 10.1007/s11033-014-3543-5.
25. Zihni C., Mills C., Matter K., Balda M. Tight junctions: From simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2016. Vol. 17. P. 564–580. DOI: 10.1038/nrm.2016.80.
26. Giri S., Tacada A., Paudel D., Abico Yo., Furuichi Ya. Tight junction proteins, claudin and occludin in pathological conditions and aging of skin and oral mucosa: A review. *Dent. J. Health Sci. Univ. Hokkaido.* 2019. Vol. 38, No 2. P. 17–27. URL: <http://id.nii.ac.jp/1145/00064802/> (date of access: 12.04.2017).
27. Leonardo T.R., Shi J., Chen D., Trivedi H.M., Chen L. Differential Expression and Function of Bicellular Tight Junctions in Skin and Oral Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. P. 2966. DOI: 10.3390/ijms21082966.
28. Thaïss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature.* 2016. Vol, 535 (7610). P. 65-74. DOI: 10.1038/nature18847.
29. Слизова оболонка порожнини рота як частина лімфатичної системи: фактори локального імунітету. *Педіатрія.* URL: <https://health-ua.com/article/15971> (дата звернення: 27.03.2015).
30. Mogensen T.H. Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in

Innate Immune Defenses. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009. Vol. 22, No 2. P. 240–273. DOI: 10.1128/CMR.00046-08.

31. Cua D.J.; Tato C.M. Innate IL-17-producing cells: The sentinels of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 10, No 7. P. 479–489. DOI: 10.1038/nri2800.

32. Günther J., Seyfert H.-M. The first line of defence: Insights into mechanisms and relevance of phagocytosis in epithelial cells. *Semin. Immunopathol.* 2018. Vol. 40, No 6. P. 555–565. DOI: [10.1007/s00281-018-0701-1](https://doi.org/10.1007/s00281-018-0701-1).

33. Dutzan N., Abusleme L., Bridgeman H., Greenwell-Wild T., Zangerle-Murray T., Fife M.E., Bouladoux N., Linley H., Brenchley L., Wemyss K. et al. Ongoing mechanical damage from mastication drives homeostatic Th17 cell responses at the oral barrier. *Immunity.* 2017. Vol. 46, No 1. P. 133–147. DOI: 10.1016/j.immuni.

34. Weaver C.T., Elson C.O., Fouser L.A., Kolls J.K. The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin. *Annu. Rev. Pathol.* 2013. Vol. 8. P. 477–512. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130318.

35. Naik S., Bouladoux N., Wilhelm C., Molloy M.J., Salcedo R., Kastentmuller W., Deming C., Quinones M., Koo L., Conlan S. et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science.* 2012. Vol. 337 (6098). P. 1115–1119. DOI: 10.1126/science.1225152.

36. Wang S.-S., Tang Y.-L., Pang X., Zheng M., Liang X.-H. The maintenance of an oral epithelial barrier. *Life Sci.* 2019. Vol. 227. P. 129–136. DOI: 10.1016/j.lfs.

37. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020. Vol. 30, No 6. P. 492–506. DOI: 10.1038/s41422-020-0332-7.

38. Dutzan N., Kajikawa T., Abusleme L., Greenwell-Wild T., Zuazo C.E., Ikeuchi T., Brenchley L., Abe T., Hurabielle C., Martin D. et al. A dysbiotic microbiome triggers TH17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice

and humans. *Sci. Transl. Med.* 2018. Vol. 10 (463). P. eaat0797. DOI: 10.1126/scitranslmed.aat0797.

39. Gaffen S.L., Moutsopoulos N.M. Regulation of host-microbe interactions at oral mucosal barriers by type 17 immunity. *Sci. Immunol.* 2020. Vol. 5 (43). P. eaau4594. DOI: 10.1126/sciimmunol.aau4594.

40. Khurshid Z., Naseem M., Sheikh Z., Najeeb S., Shahab S., Zafar M.S. Oral antimicrobial peptides: Types and role in the oral cavity. *Saudi Pharm. J.* 2016. Vol. 24, No 5. P. 515–524. DOI: 10.1016/j.jsps.

41. Pasupuleti M., Schmidtchen A., Malmsten M. Antimicrobial peptides: Key components of the innate immune system. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2012. Vol. 32, No 2. P. 143–171. DOI: 10.3109/07388551.2011.594423.

42. Ji S., Choi Y. Innate immune response to oral bacteria and the immune evasive characteristics of periodontal pathogens. *J. Periodontal Implant. Sci.* 2013. Vol. 43, No 1. P. 3–11. DOI: 10.5051/jpis.2013.43.1.3.

43. Hans M., Hans V.M. Epithelial Antimicrobial Peptides: Guardian of the Oral Cavity. *Int. J. Pept.* 2014. Vol. 2014. P. 370297. DOI: 10.1155/2014/370297.

44. Salem A., Almahmoudi R., Hagström J., Stark H., Nordström D., Salo T., Eklund K.K. Human β -Defensin 2 Expression in Oral Epithelium: Potential Therapeutic Targets in Oral Lichen Planus. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, No 7. P. 1780. DOI: 10.3390/ijms20071780.

45. Baker J.L., Bor B., Agnello M., Shi W., He X. Ecology of the oral microbiome: Beyond bacteria. *Trends Microbiol.* 2017. Vol. 25, No 5. P. 362–374.

46. Yu J.C., Khodadadi H., Baban B. Innate immunity and oral microbiome: A personalized, predictive, and preventive approach to the management of oral diseases. *EPMA J.* 2019. Vol. 10, No 1. P. 43–50.

47. Sevda Senel. An Overview of Physical, Microbiological and Immun Barriers of Oral Mucosa. *Int.J.Mol.Sci.* 2021. Vol. 22, No 15. P. 7821. DOI: 10.3390/ijms22157821.

48. Kilian M. The oral microbiome—Friend or foe? *Eur. J. Oral Sci.* 2018. Vol. 126 Suppl 1. P. 5–12. DOI: 10.1111/eos.12527.

49. Lu, M., Xuan S., Wang Z. Oral microbiota: A new view of body health. *Food Sci. Hum. Wellness*. 2019. Vol. 8. P. 8–15. URL: <http://www.elsevier.com/locate/fshw> (date of access: 03.01.2019).
50. Moutsopoulos N.M., Konkel J.E. Tissue-Specific Immunity at the Oral Mucosal Barrier. *Trends Immunol.* 2018. Vol. 39, No 4. P. 276–287. DOI: 10.1016/j.it.2017.08.005.
51. Relvas M., Regueira-Iglesias A., Balsa-Castro C., Salazar F., Pacheco J.J., Cabral C., Henriques C., Tomás I. Relationship between dental and periodontal health status and the salivary microbiome: Bacterial diversity, co-occurrence networks and predictive models. *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11. P. 929. DOI: [org/10.1038/s41598-020-79875-x](https://doi.org/10.1038/s41598-020-79875-x).
52. Bik E.M., Long C.D., Armitage G.C., Loomer P., Emerson J., Mongodin E.F., Nelson K.E., Gill S.R., Fraser-Liggett C.M., Relman D.A. Bacterial diversity in the oral cavity of 10 healthy individuals. *ISME J.* 2010. Vol. 4, No 8. P. 962–974. DOI: 10.1038/ismej.2010.30.
53. Baker J., Bor B., Agnello M., Shi W., He X. Ecology of the Oral Microbiome: Beyond Bacteria. *Trends Microbiol.* 2017. Vol. 25, No 5. P. 362–374. DOI: 10.1016/j.tim.2016.12.012.
54. Radaic A., Kapila A.L. The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2021. Vol. 19. P. 1335–1360. DOI: [10.1016/j.csbj.2021.02.010](https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.02.010).
55. Kaan A.M.M., Kahharova D., Zaura E. Acquisition and establishment of the oral microbiota. *Periodontology*. 2021. Vol. 86, No 1. P. 123–141. DOI: 10.1111/prd.12366.
56. Dutton L.C., Nobbs A.H., Jepson K., Jepson M.A., Vickerman M.M., Alawfi S.A., Munro C.A., Lamont R.J., Jenkinson H.F. O-Mannosylation in *Candida albicans* Enables Development of Interkingdom Biofilm Communities. *mBio*. 2014. Vol. 5, No 2. P. e00911-14. DOI: 10.1128/mBio.00911-14.
57. Bartnicka D., Gonzalez-Gonzalez M., Sykut J., Koziel J., Ciaston I.,

Adamowicz K., Bras G., Zawrotniak M., Karkowska-Kuleta J., Satala D. et al. *Candida albicans* Shields the Periodontal Killer *Porphyromonas gingivalis* from Recognition by the Host Immune System and Supports the Bacterial Infection of Gingival Tissue. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, No 6. P. 1984. DOI: 10.3390/ijms21061984.

58. Nouraei H., Jahromi M.G., Jahromi L.R., Zomorodian K., Pakshir K. Potential Pathogenicity of *Candida* Species Isolated from Oral Cavity of Patients with Diabetes Mellitus. *BioMed Res. Int.* 2021. Vol. 2021. P. 9982744. DOI:10.1155/2021/9982744.

59. Berger D., Rakhmimova A., Pollack A., Loewy Z. Oral biofilms: Development, control and analysis. *High Throughput.* 2018. Vol. 7, No 3. P. 24. DOI: 10.3390/ht7030024.

60. Negrini T., Carlos I., Duque C., Sampaio Caiaffa C., Arthur R. Interplay among the oral microbiome, oral cavity conditions, the host immune response, diabetes mellitus, and its associated-risk factors—An overview. *Front. Oral. Health.* 2021. Vol. 2. P. 697428. DOI: 10.3389/froh.2021.697428.

61. Martu M.A., Maftei G.A., Luchian I., Popa C., Filioreanu A.M., Tatarciuc D., Nichitean G., Hurjui L.L., Foia L.G. Wound healing of periodontal and oral tissues: Part II—Patho-physiological conditions and metabolic diseases. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation.* 2020. Vol. 12, No. 3. P. 30-40.

62. Paradis T., Bègue H., Basmaciyan L., Dalle F., Bon F. Tight Junctions as a Key for Pathogens Invasion in Intestinal Epithelial Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, No 5. P. 2506. DOI: 10.3390/ijms22052506.

63. Lamont R.J., Koo H., Hajishengallis G. The oral microbiota: Dynamic communities and host interactions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018. Vol. 16, No 12. P. 745–759. DOI: 10.1038/s41579-018-0089-x.

64. Хоменко Л. А., Коленко Ю.Г., Воронина И.Е., Кананович Т.Н.. Современные данные о роли биопленки в этиологии и патогенезе заболеваний пародонта. *Сучасна стоматологія.* 2022. № 1-2 (110). С.-40.

65. Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host

immunity and disease. *Cell Microbiol.* 2014. Vol. 16, No 7. P. 1024–1033. DOI: 10.1111/cmi.12308.

66. Radaic A., Kapila Y.L. The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2021. Vol. 19. P. 1335–1360. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.02.010.

67. Willis J.R., González-Torres P., Pittis A.A., Bejarano L.A., Cozzuto L., Andreu-Somavilla N., Alloza-Trabado M., Valentín A., Ksiezopolska E., Company C. et al. Citizen science charts two major “stomatotypes” in the oral microbiome of adolescents and reveals links with habits and drinking water composition. *Microbiome.* 2018. Vol. 6. P. 218. DOI: org/10.1186/s40168-018-0592-3.

68. Takeshita T., Kageyama S., Furuta M., Tsuboi H., Takeuchi K., Shibata Y., Shimazaki Y., Akifusa S., Ninomiya T., Kiyohara Y. et al. Bacterial diversity in saliva and oral health-related conditions: The Hisayama Study. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 22164. DOI:10.1038/srep22164.

69. Nearing J.T., DeClercq V., Van Limbergen J., Langille M.G.I. Assessing the Variation within the Oral Microbiome of Healthy Adults. *mSphere.* 2020. Vol. 5, No 5. P. e00451-20. DOI: [10.1128/mSphere.00451-20](https://doi.org/10.1128/mSphere.00451-20).

70. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит: правильне лікування. URL: <https://diagnoza.net.ua/zub/xronichnij-recidivuyuchij-aftoznij-stomatit-pravilne-likuvannya.html> (дата звернення: 01.04.2022).

71. Pediatric Therapeutic Dentistry / Chomenko L. A. et. al. Київ : Книга-плюс, 2015. С. 207-209.

72. Юрочко Ф., Копанська Д. Сучасна діагностика та комплексна терапія рецидивуючого афтозного стоматиту. *Педіатрія.* 2020. № 5 (56). С. 26-27. URL: <https://health-ua.com/article/62874-suchasna-dagnostika-takompleksna-terapyu-retcidivuyuchogo-aftoznogo-stomati> (дата звернення: 30.12.2022).

73. Wang H., He F., Xu C., Fang C., Peng J. Clinical analysis for oral mucosal disease in 21 972 cases. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018. Vol. 43, No7. P. 779-783. DOI: [10.11817/j.issn.1672-7347.2018.07.013](https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2018.07.013).

74. Mortazavi H., Safi Y., Baharvand M., Rahmani S. Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree. *International journal of dentistry*, 2016. Vol. 2016. P. 7278925. DOI: 10.1155/2016/7278925.

75. Stomatology : in 2 books / Rozhko M. M. et al. Kyiv : AUS Medicine Publishing, 2018. Book 2nd. P. 494-498.

76. Bernard J. Hennessy. Recurrent Aphthous Stomatitis. URL: <https://www.msmanuals.com/professional/dental-disorders/symptoms-of-dental-and-oral-disorders/recurrent-aphthous-stomatitis> (дата звернення: 18.08.2022).

77. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / М. Ф.Данилевський та ін. К. : Медицина, 2010. 640 с.

78. Зеленкова К. О. Етіологія та патогенез хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2007. №3. С. 189–192.

79. Порухення метаболізму слизової оболонки порожнини рота при хронічному рецидивному афтозному стоматиті / І. Ковач та ін. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2020. № 47-1. С. 9-12.

80. Ковач І. В., Кравченко Л. І. Динаміка показників неспецифічної резистентності порожнини рота у дітей при лікуванні хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. *Современная стоматология*. 2015. №5. С. 31–35.

81. Аханова Ж. Н. Иммунокорректирующая терапия хронического рецидивирующего афтозного стоматита. *Наука и здравоохранение*. 2014. № 1. С. 94-95.

82. Успенская О. А. Исследование иммунологических показателей ротовой жидкости при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита. *Российский стоматологический журнал*. 2015. Т. 19, № 3. С. 20-22.

83. Martinez K.deO., Mendes L. L., Alves J. B. Secretory A immunoglobulin, total proteins and salivary flow in Recurrent Aphthous Ulceration. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2007. Vol. 73, No 3. P. 323–328. DOI: 10.1016/s1808-8694(15)30075-6.

84. Brozović S., Vucićević-Boras V., Buković D. Serum IgA, IgG, IgM and salivary IgA in recurrent aphthous ulceration. *Coll Antropol.* 2001. Vol. 25, No 2. P. 633-637.

85. Edgar N. R., Saleh D., Miller R. A. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology.* 2017. Vol. 10, No 3. P. 26–36.

86. Sánchez-Bernal, J., Conejero, C., & Conejero, R. Recurrent Aphthous Stomatitis. Aftosis oral recidivante. *Actas dermo-sifiliograficas.* 2020. Vol. 111, No 6. P. 471–480. [DOI: 10.1016/j.ad.2019.09.004](https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.09.004)

87. Чернышева Н. Д., Ронь Г. И., Бушуева Т. В., Сафиуллина И. И. Определение местного иммунологического статуса у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом. *Проблемы стоматологии.* 2009. Т. 1, № 4. С. 20-21.

88. Albanidou-Farmaki E., Markopoulo A. K., Kalogerakou, F., Antoniadis D. Z. Detection, enumeration and characterization of T helper cells secreting type 1 and type 2 cytokines in patients with recurrent aphthous stomatitis. *The Tohoku journal of experimental medicine.* 2007. Vol. 212, No 2. P. 101–105. DOI: 10.1620/tjem.212.101.

89. Boras V. V., Brailo V., Lukac J., Kordić D., Blazić-Potocki Z. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with burning mouth syndrome. *Oral diseases.* 2006. Vol. 12, No 3. P. 353–355. [DOI: 10.1111/j.1601-0825.2005.01209.x](https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01209.x)

90. Шинкевич В. И., Труфанова В. П. Актуальность этиологии и патогенеза хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Обзор литературы. *MED Эксперт.* URL: http://old.medexpert.org.ua/modules/myarticles/article_storyid_850. (дата звернення: 12.05.2022).

91. Liang M.W., Neoh C.Y. Oral aphthosis: management gaps and recent advances. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2012. Vol. 41, No 10. P. 463-70.

92. Хронический рецидивирующий афтозный стоматит у детей:

многофакторность этиопатогенеза, особенности клинических проявлений, комплексная терапия / Козловская Л.В. и др. Экологическая антропология: Ежегодник Белорусского комитета «Дети Чернобыля». Мн., 2011. С.266-269.

93. Малтабарова Б. А. Хронический рецидивирующий афтозный стоматит. *Вестник хирургии Казахстана*. 2011. № 3 (27). С. 105-106.

94. Слаба О. М. Зміни активності ліпопероксидації та ферментів антиоксидантного захисту в ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит у поєднанні з залізодефіцитною анемією. *Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія*. 2012. № 4(60). С.68-73.

95. Bartold P. M. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000*. 2013. Vol. 62, No 1. P. 203-217.

96. Karczewska E. Oral cavity as a potential source of gastric reinfection by *Helicobacter pylori*. *Dig. Dis, Sci*. 2002. Vol. 42, JM 5. P. 978-986.

97. Гаус О. В., Ахмедов В. А., Коршунов А. С. Афтозный стоматит как дебют болезни Крона. *ЭуКГ*. 2019. № 9 (169). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aftoznyy-stomatit-kak-debyut-bolezni-krona> (дата звернення: 08.07.2022).

98. Рецидивирующий афтозный стоматит – этиология, патогенез / Е. Л. Панфилова и др. *Стоматология*. 2010. No 1. С. 71–74

99. Хоружая Р.Е., Татаренко Л.Л., Цыганкова Е.С. Хронический рецидивирующий афтозный стоматит. Использование аргодерма при местной терапии. *Питання експериментальної та клінічної медицини*. 2013, випуск 17, том 1. С. 338-344.

100. Волосовець Т.М., Дядик О.О., Фелештинська О.Я. Маніфестні прояви хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона". *Мир медицины и биологии*, 2018. № 3 (65). С. 42-45.

101. Sevda Şenel. An Overview of Physical, Microbiological and Immune Barriers of Oral Mucosa *Int. J. Mol. Sci*. 2021. Vol. 22, No 15, P. 7821.

102. Лобань, Г. А. Роль резидентної мікрофлори в розвитку патологічних

процесів порожнини рота. *Український стоматологічний альманах*. 2019. № 3. С. 3-5.

103. Rosier B.T., Marsh P.D., Mira A. Resilience of the oral microbiota in health: Mechanisms that prevent dysbiosis. *J. Dent. Res.* 2018. No 97. P. 371–380. doi: 10.1177/0022034517742139

104. Oral microbiome and SARS-CoV-2: Beware of lung co-infection / Bao L. et al. *Front. Microbiol.* 2020. No 11. P. 1840. doi: 10.3389/fmicb.2020.01840.

105. Удосконалений метод лікування афтозних уражень слизової оболонки порожнини рота / Н. С. Фоміна та ін. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2020. №1. С. 143–146.

106. Маврутенков В.В. Вирусные стоматиты. *Здоровье ребенка*. 2015. № 3 (63). С. 63-68.

107. Mucosal and salivary microbiota associated with recurrent aphthous stomatitis / Kim Yj. et al. *BMC Microbiol.* 2016. URL: <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0673-z> (дата звернення: 10.10.2021).

108. The oral microbiota of patients with recurrent aphthous stomatitis / Maria Bankvall et al. *Journal of Oral Microbiology*. 2014. Vol. 6, No 1. P. 25739 (дата звернення: 11.10.2021).

109. Терапевтична стоматологія: підручник для студентів стоматологічного факультету вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації / за ред. Анатолія Ніколішина. Вінниця : Нова Книга, 2012. 680 с.

110. Терапевтична стоматологія : підручник : у 4 т. / М.Ф.Данилевський та ін. К. : Медицина, 2010. Т. 4 : Захворювання слизової оболонки порожнини рота . 640 с.

111. Данилевский М. Ф., Несин О. Ф., Рахний Ж. И. Захворювання слизової оболонки порожнини рота. Киев, 1998. 408 с.

112. Копча В. С. Особливості імунозалежних проявів при COVID-19. *Інфекційні хвороби*. 2021. № 2. С. 4–16.

113. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases / C. Galván Casas,

et al. *British Journal of Dermatology*. 2020. Vol. 183, No 1. P. 71-77.

114. Широбоков В. П., Понятовський В. А. Коронавірусні інфекції у людини *Інфекційні хвороби*. 2020. №2. С. 31–40.

115. Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19 / В. П.Малий та ін. *Інфекційні хвороби*. 2020. № 3. С. 73–82.

116. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? /David Herrera et al. *Clin Oral Investig*. 2020. Vol. 24, No 8. P. 2925-2930. 1–6. doi: 10.1007/s00784-020-03413-2

117. Терешина Т. П. Кот М. И. Влияние COVID-19 на функциональную активность слюнных желез (Предварительное исследование. *Вісник стоматології*. 2020. № 4. С. 35–38.

118., Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика / Никифоров В.В. и др. М., 2020. 48 с.

119. Що необхідно знати стоматологу в умовах пандемії COVID-19? / Мазур та ін. *Oral and General Health*. 2021. Т. 2, № 4. С. 6-13.

120. Коронавірусна хвороба (COVID-19): нЯові виклики для стоматологічної практики (Огляд літератури) / Потокій Н. Й. та ін. *Сучасна стоматологія*. 2022. - № 1-2 (110). С. 14-19.

121. Сукманська Г.Д., Крижановська А.В. Особливості перебігу хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту після перенесеного CoVID-19. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022. № 1(163). С. 208-2013.

122. Волосовець Т. М., Фелештинська О. Я. Оцінка ефективності діагностики та лікувальної тактики хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. *Вісник стоматології*. 2020. №1. С. 22–26.

123. Evolution of Drug Delivery Systems for Recurrent Aphthous Stomatitis / Ine Suharyani et al. *Drug Design, Development and Therap*. 2021. No 15. P. 4071–408.

124. Scully C., Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2008. No 46. P. 198-206.

125. Фармакологічні засоби для місцевого лікування тканин пародонту / Мазур І. П. та ін. / *Современная стоматология*. 2010. № 5. С. 47–52.
126. Сильвермен С., Эверсоул Л. Р., Трулав Э. Л. Заболевания полости рта. Москва: МЕДпресс-информ, 2010. 472 с.
127. Боровский Е. В., Мишкиллейсон А. Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М., 2001. 320 с.
128. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in patients with burning mouth syndrome / Boras V.V et al. *Oral Dis*. 2006. Vol. 12, No 3. P. 353-355.
129. Мартинов, Ю., Куковська, І. Аналіз можливості використання даларгіну в комплексному лікуванні COVID-19. *ЛОГОΣ. ОНЛАЙН*. URL: <https://doi.org/10.36074/2663-4139.11>.
130. Фармакотерапія в стоматології : навчальний посібник/ Бобирьов В. М. та ін. 2-ге вид. Вінниця : Нова Книга, 2019. 400 с.
131. Ковач В., Кравченко Л. І. Стан антиоксидантної системи порожнини рота у дітей з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом в динаміці лікування. *Інновації в стоматології*. 2016. № 3. С. 29-33.
132. Левицкий А.П., Почтарь В.Н., Македон А.Б. Влияние зубного эликсира "Лизомукоид" на биохимические показатели ротовой жидкости у больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта. *Вісник стоматології*. 2009. № 3 (68). С. 23-27.
133. Остафійчук М. О., Струк В. І., Левицький А. П. Вплив лізоцима-форте» на стан слизової оболонки порожнини рота щурів з експериментальним стоматитом. *Вісник стоматології* . 2017. № 4 . С. 11-15.
134. Таблеткові суміші, що містять іммобілізований лізоцим і кверцетин: отримання, властивості / Романовська І. І. та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2017. Т. 19, № 2. С. 19-24.
135. Современные аспекты патогенеза и комплексной терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита / Н.В. Булкина и др. *Фундаментальные исследования*. 2012. № 4-1. С. 30-33.

136. Multivitamin Therapy for Recurrent Aphthous Stomatitis / Rajesh V. Lalla et al. *J Am Dent Assoc.* 2012. Vol. 143, No 4. P. 370–376.

137. Altered oral microbiota composition associated with recurrent aphthous stomatitis in young females / Zhu Z. et al. *Medicine.* 2021. Vol. 100, No 10. P. e24742. Doi: 10.1097/MD.00000000000024742.

138. Годованець О. І., Мороз А. В., Попеску Д. Г. Застосування пробіотиків у стоматології. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2017. Т. XVI, № 1 (59) 2017. С. 164-167.

139. Почтарь В.Н. Лечебное действие про-, пре - и синбиотиков при экспериментальном стоматите. *Український стоматологічний альманах.* 2012. № 4. С. 12-14.

140. Янковский Д.С., Дымент Г. С. Проблемы и перспективы пробиотикотерапии дисметаболических нарушений и их последствий. *Микрофлора и пробиотики в жизни человека.* Киев: Пролісок, 2001. С.13-14.

141. The efficacy of probiotics in management of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review and meta-analysis / Cheng B. et al. *Sci Rep.* 2020. No 10(1). P. 21181. Doi: 10.1038/s41598-020-78281-7.

142. Probiotics Can Cure Oral Aphthous-Like Ulcers in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Review of the Literature and a Working Hypothesis / Cappello F. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. No 20(20). P. 5026. Doi: 10.3390/ijms20205026.

143. Rees T.D., Binnie W.H. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin.* 1996. Vol. 14, No 2. P. 243-256. doi:10.1016/s0733-8635(05)70353-3.

144. Лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту / Савичук О. В. та ін. *Современная стоматология.* 2015. № 2. С. 37-39.

145. Зорян Е.В. Современные направления фармакотерапии заболеваний слизистой оболочки полости рта. *Клиническая стоматология.* 2009. № 3. С. 22–25.

146. Борисова Э.Г., Никитина Е.А. Методика диагностики и лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита с использованием низкоинтенсивного светодиодного излучения. URL:

<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2018-3-4-29-32> (дата звернення: 1.09.2021).

147. Ślebioda Z, Dorocka-Bobkowska B. Low-level laser therapy in the treatment of recurrent aphthous stomatitis and oral lichen planus: a literature review. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020. Vol.37, No 4. P. 475-481. doi: 10.5114/ada.2020.98258.

148. Walsh L.J. The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1 Soft tissue applications. *Aust. Dent. J.* 2011. Vol. 42, No 4. P. 247-254.

149. Ozone treatment of recurrent aphthous stomatitis: a double blinded study. Al-Omiri M. K. Et al. *Sci Rep.* 2016. No 6. P. 27772.

150. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М. : Новая волна, 2010. 1216 с.

151. Медикаментозне лікування захворювань пародонта. *Практична пародонтологія*. URL: <http://www.dovidnyk.org/dir/28/160/1727.htm> дата звернення: 20.02.2023).

152. Інструкція-вкладиш для косметичного засобу Стоматофіт А міні. Стоматофіт А міні, спрей у флаконі з аплікатором-розпилювачем. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 602-123-20-3/35793 від 20.11.2017 р.

153. Хоружа Р. Ю. Застосування при місцевих медикаментозних втручаннях Холісалу під час надання невідкладної допомоги пацієнтам, які страждають на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит. *Современная стоматология.* 2010. № 2 (51). С. 53–57.

154. Хоружая Р.Е., Татаренко Л.Л., Цыганкова Е.С. Хронический рецидивирующий афтозный стоматит. Использование аргодерма при местной терапии. *Питання експериментальної та клінічної медицини.* 2013. Т. 1, вип. 17. С. 338-344.

155. Вивчення протимікробної та фунгіцидної активності тіотріазоліну та декаметоксину як потенційно нової модельної суміші для застосування при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота / Кучеренко Л. І. та ін.

Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. 2020. Т. 13, № 3. С. 349-353. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216197>

156. Gomez RS, Zina LG, Amaral FR. Recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori*. Gomes C.C. et. al. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal.* 2016. Vol. 21, No 2. P. e187–191.

157. Применение пленки "Диплен-дента" при амбулаторных хирургических вмешательствах / Маланчук В.А. и др. *Вестник стоматологии*, 2012. No 2 (79). P. 136-138.

158. Применение адгезивных лекарственных пленок «Диплен-Дента» в стоматологии / Р. В. Ушаков и др. *Пародонтология.* 2000. № 3(17). С. 13-16.

159. Шманько В. В., Котик М. І., Микитів М. В.. Сучасні підходи до лікування хвороб пародонта і слизової оболонки порожнини рота. *Вісник наукових досліджень.* 2015. № 4. С. 71-74.

160. Мазур І.П. Вибір антибактеріальних препаратів у стоматології з урахуванням мікробіому ротової порожнини. *Oral and General Health.* 2021. Т. 2, №2, 2021. URL: <https://doi.org/10.22141/ogh.2.2.2021.237655> (дата звернення: 13.01.2022).

161. The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers / Altenburg A. et al. *Dtsch Arztebl Int.* 2014. Vol. 111, No 40. P. 665-73. doi: 10.3238/arztebl.2014.0665.

162. Панчук С. І, Гуменюк М. І, Ковальчук В. П. Антимікробна активність декаметоксину щодо бактеріальних збудників інфекційного загострення бронхіальної астми. *Медицина транспорту України.* 2014. №1. С. 37-42.

163. Обґрунтування застосування антисептичних препаратів у системі профілактичних і лікувальних заходів (огляд літератури) / Палій Г. К. та ін. *Буковинський медичний вісник.* 2018. Т. 22, № 4 (88). С. 138-146.

164. Кондратюк, В. М. Мікробіологічне обґрунтування нової концепції протимікробної терапії інфекційно-запальних ускладнень бойових поранень у збройному конфлікті сучасності : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 03.00.07.

Харків, 2020. 20 с.

165. Дослідження ефективності антимікробних препаратів у пацієнтів із запальними захворюваннями порожнини рота / Палій Г. К. та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Т. 2, № 3 (130). С. 220-225.

166. Береза Б. М, Гончар О. О, Зарицький О. М. До питання фізико-хімічної, мікробіологічної характеристики антисептиків декаметоксину, декасану, мірамістину. *Вісник морфології*. 2016. № 22 (2). С. 36–39.

167. Обґрунтування медичного застосування антимікробних засобів, що містять декаметоксин® / Палій В. Г. та ін. *Буковинський медичний вісник*. 2017. № 21 (1). С. 100-105.

168. Гридіна Т. Л. Противірусні властивості офіційних препаратів декаметоксину, етонію та унітіолу по відношенню до вірусів грипу та простого герпесу: автореф. дис. ... канд. біол. наук : 03.00.06. Київ. 2008. 14 с.

169. Гуменюк М. І., Гуменюк Г. Л., Опімах С. Г. Ефективність декаметоксину проти складних вірусів, незалежно від їх антигенної будови: перспективи використання при сучасних вірусних захворюваннях дихальних шляхів. *Актуальна інфектологія*. 2020. URL : <http://www.mif-ua.com/archive/article/48771> (дата звернення: 22.05.2022).

170. Шелковая Н.Г., Прокопеч В.П. Методика кількісного дослідження вмісту бактерій у клінічних матеріалах, що відібрані за допомогою ватного тампону. *Збірник наукових праць співробітників КМАПО*. Вип. 17, кн. 2. Київ, 2008. С. 698-702.

171. Бактеріологічний контроль поживних середовищ. Інформаційний лист МОЗ України, № 05.4.1/1670. К., 2001.

172. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : Наказ МОЗ України №167 від 05.04.2007 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0167282-07#Text> (дата звернення: 10.10.2020).

173. Волянський Ю. Л. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : методичні рекомендації МОЗ України. К.

: Здоров'я, 2004. 38 с.

174. Безина Н. М. Клинико-експериментальне обоснование способа лечения ожоговой травмы у животных : автореф : дис ... канд. вет. наук: 06.02.04. Троицк, 2018. 24 с.

175. Володарський Є. Т., Кошеева Л. О. (2008). Статистична обробка даних : навч. посібник. К. : НАУ, 2008. 308 с.

176. Гланц Стентон. Медико-биологическая статистика. М. : Практика, 1999. 462 с.

177. Edgar N. R., Saleh D., Miller R. A. (2017, Mar 1). Recurrent Aphthous Stomatitis. *A Review. J Clin Aesthet Dermatol.* 2017. Vol. 10, No 3. P. 26–36.

178. Prevalence of recurrent aphthous stomatitis, oral submucosal fibrosis and oral leukoplakia in doctor/nurse and police officer population / Liu Y. et al. *BMC Oral Health.* 2022. Vol. 22, No 1. P. 353.

179. Дородних А. В., Богату С. І. Фармакогностичний аналіз лікарського збору для лікування хронічного рецидивуючого стоматиту. *Theoretical aspects of education development* : матеріали III міжнар. наук.-практ. конф., м. Варшава, 24-27 січ. 2023 р. Варшава, 2023. С. 413-416. URL: <https://www.onmedu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/12386?locale-attribute=u>].

180. Bacterial diversity in aphthous ulcers / Marchini L. et al. *Oral Microbiol. Immunol.* 2007. Vol. 22, No 4. P. 225–231.

181. Терлецький Р. В. Ефективність та безпечність застосування спрею Стоматофіту А міні порівняно із загальноприйнятими засобами при стоматитах у дітей. *Современная педиатрия.* 2019. № 1(97). С 132-136.

182. Hellstein J. W, Marek C. L. Candidiasis: Red and white manifestations in the oral cavity. *Head Neck Pathol.* 2019. No13. P. 25-32. DOI: 10.1007/ s12105-019-01004-6.

183. Oral candidiasis: A disease of opportunity / Vila T. *J Fungi (Basel).* 2020. Vol. 6, No 1. P. 15.

184. Кандидоз порожнини рота і сучасні тенденції його раціональної фармакотерапії / Дев'яткіна Н. М. та ін. *Вісник проблем біології і медицини.*

2022. № 1 (163). С. 22-28.

185. Topical gentian violet compared with nystatin oral suspension for the treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-1-infected participants / Mukherjee P. K. et al. *AIDS*. 2017. Vol. 31, No 1. P. 81-8.

186. Обґрунтування ефективності антисептичного препарату декасан в лікуванні хворих на гнійно-запальні захворювання / Палий Г.К. та ін. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2010. №1-2 (23). С. 78-82.

ДОДАТОК А**Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Фоміна Н. С., Сукманська Г.Д., Кордон Ю.В., Трофіменко Ю.Ю. (2020). До удосконалення методів лікування афтозних уражень слизової оболонки порожнини рота. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 24 (1), 143-146.
2. Сукманська Г.Д. (2021). Чутливість до протимікробних засобів бактерій, що приймають участь у розвитку афтозних стоматитів. *Медицина сьогодні і завтра*. 90(4): 8 с.
3. Сукманська Г.Д., Крижановська А.В. (2022). Особливості перебігу хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту після перенесеної COVID-19. *Вісник проблем біології і медицини*. 1(163), 208-213.
4. Сукманська Г.Д., Юра А.М. (2023). Характеристика чутливості збудників кандидозу порожнини рота до протимікробних засобів. *Вісник проблем біології і медицини*. 3(170), 376-385.
5. Сукманська Г.Д. (2023). Мікробіологічна характеристика слизової оболонки порожнини рота хворих на афтозні стоматити. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 3, 160-164.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

6. Пат. u№ 143113, А 61К 31/075 (2006.02), А61Р 31/00. Протимікробна лікарська композиція для лікування інфікованих ран з уповільненою репарацією / Ковальчук В.П., Фоміна Н.С., Фомін О.О., Сукманська Г.Д., Хіміч О.С.; заявники і власники патенту Ковальчук В.П., Фоміна Н.С., Фомін О.О., Сукманська Г.Д., Хіміч О.С. - № u202000837, заявл. 11.02.2020; опубл.10.07.2020, Бюл. №13.- 4 с.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Сукманська Г. Д. Мікробіологічні аспекти розвитку афтозних

стоматитів. *Матеріали науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2019»*. М. Вінниця, 18-19 квітня 2019 р.

8. Фоміна Н.С., Сукманська Г.Д., Фомін О.О. Перспективне використання антимікробної композиції для топічної терапії афтозних уражень слизової оболонки ротової порожнини. *Матеріали науково-практичної конференції «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині»*, м. Харків, 26 березня 2021р. - С. 27.

9. Крижановська А.В., Кучма І.Ю., Сукманська Г.Д., Трофіменко Ю.Ю., Шевченко Ю.В. Характеристика мікрофлори, що приймає участь у розвитку стоматитів у пацієнтів з перенесеним COVID-19. *П'ятий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини (за участю міжнародних спеціалістів): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю*, м. Харків, 24-25 травня 2023 р. – С. 57-58.

Апробація результатів дисертації:

- Науково-практична конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2019», Вінниця - публікація;
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання стратегії, тактики застосування антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів», присвяченій пам'яті заслуженого діяча науки і техніки України, доктора мед.наук, професора Палія Г.К. (Вінниця, 2020) - публікація;
- Науково-практична конференція «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині» (Харків, 2021) - публікація;
- П'ятий Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини (за участю міжнародних спеціалістів) (Харків, 2023) - публікація.

ДОДАТОК Б-1

«ЗАТВЕРДЖЕНО»
 Головний лікар «Вінінтермед-Технік»
 Керницький Р.В.
Р.В. Керницький



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Мікробіологічні аспекти розвитку афтозних стоматитів».
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. Розробник: Сукманська Ганна Дмитрівна.
4. Джерело інформації:
 1. Фоміна Н. С., Сукманська Г.Д., Кордон Ю.В., Трофіменко Ю.Ю. До удосконалення методів лікування афтозних уражень слизової оболонки порожнини рота. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020. Т. 24. №1.
 2. Особливості перебігу хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту після перенесеної COVID-19./ Сукманська Г.Д., Крижановська А. В./ Вісник проблем біології і медицини.-2022.- Випуск 1(163).- С. 208-213.
5. Де впроваджено. Впроваджено на амбулаторному прийомі клініки «Вінінтермед-Технік», для лікування афт, у пацієнтів, яких проводились мікробіологічні дослідження за згодою сторін.
6. Ефективність впровадження: покращені репаративні властивості епітелію СОПР, та скорочення строків лікування.

Відповідальний за впровадження:
 Лікар стоматолог Усатий В.Ю.

В.Ю. Усатий

ДОДАТОК Б-2

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

ФОП Бурлака В.І.

«14» вересня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Мікробіологічні аспекти розвитку афтозних стоматитів»
 2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
 3. Розробник: Сукманська Ганна Дмитрівна.
 4. Джерело інформації:
 1. Фоміна Н. С., Сукманська Г.Д., Кордон Ю.В., Трофіменко Ю.Ю. До удосконалення методів лікування афтозних уражень слизової оболонки порожнини рота. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020. Т. 24. №1.
 2. Особливості перебігу хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту після перенесеної COVID-19./ Сукманська Г.Д., Крижановська А. В./ Вісник проблем біології і медицини.-2022.- Випуск 1(163).- С. 208-213.
 5. Де впроваджено. Впроваджено на амбулаторному прийомі клініки «Premium Clinic» для лікування афт, у пацієнтів, яких проводились мікробіологічні дослідження за згодою сторін.
 6. Ефективність впровадження: покращені репаративні властивості епітелію СОПР, та скорочення строків лікування
- Відповідальний за впровадження:
Лікар стоматолог
Закалата Т.Р.

ДОДАТОК Б-3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
Вінницького національного
медичного університету ім. М. І.
Пирогова МОЗ України з наукової
роботи
професор *О.В. Власенко*
«26» *березня* 2023 р.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень**

1. **Назва пропозиції:** «Мікробіологічні аспекти розвитку афтозних стоматитів».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Розробник:** Сукманська Ганна Дмитрівна.
4. **Джерело інформації:**
 1. Фоміна Н. С., Сукманська Г.Д., Кордон Ю.В., Трофіменко Ю.Ю. До удосконалення методів лікування афтозних уражень слизової оболонки порожнини рота. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020. Т. 24. №1.
 2. Особливості перебігу хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту після перенесеної COVID-19./Сукманська Г.Д., Крижановська А. В./ Вісник проблем біології і медицини.-2022.- Випуск 1(163).- С. 208-213.
5. **Де впроваджено.** Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (протокол засідання № 1 від 30.08.2023 р.).
6. **Ефективність впровадження:** Актуалізація, практичне використання знань, щодо особливостей етіології і патогенезу афтозних стоматитів, удосконалення методів їх лікування з топічним застосуванням антисептичних засобів.

Відповідальний за впровадження: к.мед.н., доцент

I. M. Vovk
I. M. Vovk

Голова комісії
завідувач кафедри мікробіології
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України,
д.мед.н., професор

V. P. Kovalchuk
В.П. Ковальчук

ДОДАТОК В

