

7. Evaluation of Block Allograft Efficacy in Lateral Alveolar Ridge Augmentation / B.B. Bose, P.M. Natarajan, A.L. Kannan [et al.] // J. Contemp. Dent. Pract. 2022. 23(8). P. 807-812. doi: 10.5005/jp-journals-10024-3377.

8. Horizontal augmentation techniques in the mandible: a systematic review / R. Smeets, L. Matthies, P. Windisch [et al.] // Int. J. Implant Dent. 2022. 8(1). P. 23. doi: 10.1186/s40729-022-00421-7.

9. Horizontal ridge augmentation with guided bone regeneration using particulate xenogenic bone substitutes with or without autogenous block grafts: A randomized controlled trial / G. Mendoza-Azpur, E. Chavez, E. Valdivia [et al.] // Clin. Implant Dent. Relat. Res. 2019.

21(4). P. 521-530. doi: 10.1111/cid.12740.

10. Intraoral onlay block bone grafts versus cortical tenting technique on alveolar ridge augmentations: a systematic review / A. Aloy-Prósper, E. Carramolino-Cuellar, D. Peñarrocha-Olra [et al.] // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2022. 27(2). P.181-190. doi: 10.4317/medoral.25169.

11. Khoury F., Hanser T. Three-Dimensional Vertical Alveolar Ridge Augmentation in the Posterior Maxilla: A 10-year Clinical Study // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. 2019. 34(2). P. 471-480. doi: 10.11607/jomi.6869.

12. Osseointegration of dental implants in ectopic engineered bone in three different scaffold materials / H. Naujokat, Y. Açil, S. Harder [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac Surg. 2020. 49(1).

P. 135-142. doi: 10.1016/j.ijom.2019.04.005.

13. Robert L., Aloy-Prósper A., Arias-Herrera S. Vertical augmentation of the atrophic posterior mandibular ridges with onlay grafts: Intraoral blocks vs. guided bone regeneration. Systematic review // J. Clin. Exp. Dent. 2023. 15(5). P. 357-365. doi: 10.4317/jced.60294.

14. Tsuchida S., Nakayama T. Recent Clinical Treatment and Basic Research on the Alveolar Bone. Biomedicines. 2023.11(3). P.843. doi: 10.3390/biomedicines11030843.

15. Vertical Ridge Gain with Various Bone Augmentation Techniques: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.H. Hameed, M. Gul, R. Ghafoor [et al.] // J. Prosthodont. 2019.28(4). P. 421-427. doi: 10.1111/jopr.13028.

И.Н. Усманова, И.А. Лакман, А.И. Лебедева,
О.А. Гурьевская, Т.В. Викторова, И.Д. Ушницкий,
В.О. Сенина, Д. И. Усманова, Г. И. Сафина

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ЧАСТОТУ ВЫЯВЛЕНИЯ КЛЕТОК С АНОМАЛИЯМИ ЯДРА В ЦИТО- ГРАММЕ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОЙ ФОРМОЙ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.10

УДК 616.311:616.516-08

Башкирский гос. медицин. ун-т МЗ РФ: **УСМАНОВА Ирина Николаевна** – д.м.н., проф., irinausma@mail.ru, SPIN - 1978-9470, ORCID:0000-0002-1781-0291, **ЛЕБЕДЕВА Анна Ивановна** – д.б.н., с.н.с., и.о. зав. науч.-исслед. отделом, «ВЦГПХ» МЗ РФ России, SPIN - 3707-3712, ORCID: 0000-0002-9170-2600, **ВИКТОРОВА Татьяна Викторовна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID 0000-0001-8900-2480, **СЕНИНА Валерия Олеговна** – аспирант, ассистент кафедры, SPIN - 7669-5320, ORCID:0000-0002-5593-085X, **УСМАНОВА Диана Ирековна** – студент, SPIN-код: 5268-9990, ORCID: 0009-0004-2387-3258, **САФИНА Гузель Иршатовна** – студент, ORCID:0009-0007-3065-0708; **ЛАКМАН Ирина Александровна** – к.т.н., доцент Уфимского ун-та науки и технологий, SPIN - 4521-9097, ORCID:0000-0001-9876-9202; **ГУРЬЕВСКАЯ Ольга Анатольевна** – врач-стоматолог-терапевт, стоматологич. клиника «Элита», г. Омск, SPIN - 5562-7134, ORCID:0000-0003-4580-9826; **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского ин-та Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, SPIN 9424-3807, ORCID 0000-0002-4044-3004.

Разработан способ местного лечения хронического воспалительного заболевания красный плоский лишай полости рта, его эрозивно-язвенной формы. Местное лечение в виде озонотерапии способствует значимому снижению частоты цитогенетического показателя в виде протрузии микроядра, насечки ядра, показателя завершения деструкции ядра. В целом цитологическое исследование буккального эпителия является неинвазивным методом, позволяющим получить четкую информацию о состоянии клеток эпителия, в частности о повреждении их ДНК, пролиферативном потенциале базальных клеток и клеточной гибели, которые считаются основными принципами онконадзора.

Ключевые слова: эрозивно-язвенная форма плоского лишая, буккальная цитограмма, озонотерапия, кортикостероиды, гель гиалуроновой кислоты, самоадгезивный пластырь Ora-Aid.

A method for local treatment of the chronic inflammatory disease oral lichen planus and its erosive-ulcerative form has been developed. Topical ozone therapy contributes to a significant decrease in the frequency of cytogenetic index in the form of micronucleus protrusion, nucleus notch, nuclear destruction complete. In general, the cytological study of the buccal epithelium is a non-invasive method that allows to obtain clear information about the state of epithelial cells, in particular about DNA damage, proliferative potential of basal cells and cell death, which are considered the basic oncoprinciples.

Keywords: erosive and ulcerative form of Lichen Planus, buccal cytogram, ozone therapy, corticosteroids, hyaluronic acid gel, Ora-Aid self-adhesive patch.

Введение. Красный плоский лишай (КПЛ) с поражением слизистой оболочки рта (СОП) представляет собой Т-клеточно-опосредованное хроническое воспалительное заболевание, с характерными периодами рецидивов и ремиссий, проявляется в виде одного

из шести вариантов. Наиболее часто встречаются на СОП ретикулярный и эрозивный типы КПЛ [14]. Этиологические факторы болезни до сих пор не выяснены, хотя известно, что в ее основе лежит аутоиммунный механизм [20].

Причинами возникновения могут явиться наличие вредных привычек, соматической патологии [19], проявление климакса, наличие депрессии и стресса [10, 22]. Поражения чаще всего преобладают у лиц женского пола, расположению на СОР свойственна симметричность, в 28,1% случаев вовлекается слизистая оболочка буккальной области [18].

Из-за схожести клинических проявлений иногда бывает трудно отличить доброкачественные белые поражения от их предзлокачественных или озлокачественных аналогов [1, 16, 17], при этом риск злокачественной трансформации эрозивно-язвенной формы КПЛ СОР, по данным, приведенным Иосса О. и соавт., крайне низок – 1,4-10% [15], проведение лечебно-профилактических мероприятий данной формы не всегда эффективно [11].

Современные подходы к диагностике патологии слизистой оболочки полости рта включают использование различных методов, направленных на ранний скрининг воспаления, а также малигнизации [7]. Буккальный микроядерный цитомный анализ (BMN Assay) предоставляет платформу для выявления лиц с высоким риском озлокачествления путем оценки маркеров повреждения ядер на самой ранней микроинвазивной стадии. Патогистологическое обследование пораженной ткани является обязательным условием для любого вида изменений СОР. В настоящем исследовании у пациентов с наличием клиники плоского лишая с локализацией на СОР были выявлены хромосомные aberrации в виде микроядерных клеток [12].

Таким образом, проведение цитологического исследования в онкологической диагностике патологии СОР приобретает важное значение для выбора рациональной схемы лечения. В данной статье рассматриваются диагностические критерии эрозивно-язвенной формы (ЭЯФ) КПЛ СОР на основании цитологического исследования буккального эпителия.

Цель исследования – оценка частоты клеток с аномалиями ядра в буккальной цитограмме, полученной с поверхности ретикулярной сетки, зоны гиперемии и эрозивно-язвенных элементов пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта до и после местного лечения.

Материал и методы исследования. Настоящее двуцентровое, проспективное наблюдательное неконтролируемое исследование прово-

дилось при эффективном взаимодействии двух дерматовенерологических центров городов Уфа и Омск. Отбор пациентов проводился на основании дискретных клинических признаков: наличие заметных папул линейной или сетчатой формы, эрозивно-язвенных элементов и присутствие в составе микробиоты полости рта высоких титров дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Карта комплексного стоматологического обследования включала оценку клинического состояния слизистой оболочки полости рта, наличие на слизистой оболочке щеки типичных папул и/или эрозивно-язвенных элементов, что дало возможность постановки диагноза по МКБ-10 в виде эрозивно-язвенной формы (L43.82) и типичной (L43.80) формы КПЛ СОР. От каждого пациента и его сопровождающих было получено согласие о проведении гистологического исследования. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (приказ № 11 от 17.12.2019г).

Все пациенты с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР ($n=86$) были распределены на две основные клинические группы. В составе микробиоты эрозивно-язвенных элементов у пациентов I ($n=46$) и II ($n=40$) основных клинических групп наблюдается разница в количественном содержании *Candida spp.*: в 26,08% количество от 3,0 до 5,0 Lg КОЕ/ед, в 47,5% случаев от 4,0 до 6,0 Lg КОЕ/ед соответственно.

Основные клинические группы были разделены на равные клинические подгруппы Ia ($n=23$), IIa ($n=23$), Ib ($n=20$), IIb ($n=20$). Для основных клинических подгрупп Ia и IIa применяли разработанный, внедренный и запатентованный комплекс местного лечения [6] (описан ниже), в основных клинических подгруппах Ib и IIb в виде сравнения применен метод лечения согласно Федеральным клиническим рекомендациям [3]. Группа сравнения включала 25 пациентов с типичной формой КПЛ (L43.80) СОР и явилась относительным критерием нормы во всем периоде динамического наблюдения.

Местное лечение ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР включало использование озонотерапии на аппарате Prozone, аппликации 0,2% геля гиалуроновой кислоты (Hy + Al Gel), 0,5% преднизолоновой мази и саморассасывающего пластыря Ora-Aid. Эрозивно-язвенные элементы на слизистой оболочке обрабатывались с использованием препарата, содержащего антисептик широкого спектра действия - цеталконий

хлорид (1 аппликация, длительность 60 с, 7 дней), озонотерапии аппаратом Prozone (7 процедур, длительность воздействия 6 с, расстояние от слизистой 1-2 мм), а также обработки их поверхности 0,5% преднизолоновой мастью (3 раза в день, 7 дней). В домашних условиях пациенты самостоятельно проводили высушивание поверхности слизистой и закрытие самоадгезивным пластырем Ora-Aid 3 раза в день до полного его растворения с кратностью 3 раза в день в течение 6 дней.

Эффективность лечения у пациентов с ЭЯФ КПЛ СОР оценивалась на основании нивелирования субъективных ощущений (жжения, покалывания и натяжения), изменения состава микробиоты поверхности эрозивно-язвенных элементов и pH ротовой жидкости. В группе сравнения с типичной формой КПЛ СОР проводилось динамическое наблюдение, в том числе коррекция гигиены и санация полости рта, устранение травмирующих факторов.

До и после местного лечения (в среднем на 21 день) нами проведено сравнительное цитологическое изучение состава буккального эпителия. В клетках буккального эпителия проводили оценку уровня цитоплазматических и кариологических аномалий. Затем проводили расчет следующих клеток в буккальной цитограмме: с микроядрами, протрузиями, двоядерных клеток (в том числе — со sdвоенными ядрами), с конденсацией хроматина, кариорексисом, кариопикнозом, кариолизисом, апоптозными тельцами. Забор материала для исследования буккального эпителия осуществлялся на первый день исследования и на момент окончания местного лечения на 21-й день.

Для окрашивания использовали окраску по Романовскому-Гимзе. Выбирали отдельно лежащие клетки и фотографировали. Проводили анализ от 100 до 1000 отдельно лежащих, с непрерывными краями, клеток. Препараты рассматривали при увеличении $\times 630$ с иммерсией на микроскопе Leica DM 2500 (Германия).

Исходя из объемов выборки, для соответствия различий между зоной гиперемии и зоной эрозивно-язвенных элементов использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, что явилось оправданным критерием в условиях небольшого объема групп (<160 наблюдений). Для внутригрупповых сравнений до и после местного лечения использовали непараметри-

Таблица 1

Динамика частоты встречаемости клеток с ядерными аномалиями в цитограмме буккального эпителия (с ретикулярной сетки и зоны гиперемии) у пациентов I и II основных клинических подгрупп до и после комплекса местного лечения

Показатель	Ia основная клинич. подгруппа ЭЯФ КПЛ СОР (предложенное лечение) (n=23)	Ib основная клинич. подгруппа ЭЯФ КПЛ СОР (лечение по Федеральным рекомендациям) (n=23)	IIa основная клинич. подгруппа ЭЯФ КПЛ СОР (предложенное лечение) (n=20)	IIb основная клинич. подгруппа ЭЯФ КПЛ СОР (лечение по Федеральным рекомендациям) (n=20)	Группа сравнения, типичная форма КПЛ СОР (n=25)
1	2	3	4	5	6
Сравнения: между группами Ia, Ib, IIa, IIb и группой сравнения до лечения согласно критерию Манна-Уитни (p), межгрупповые сравнения между группой Ia и Ib, IIa и IIb до лечения согласно критерию Манна-Уитни (p_1), межгрупповые сравнения между группой Ia, Ib, IIa и IIb после лечения и группой сравнения согласно критерию Манна-Уитни (p_2), внутригрупповые сравнения согласно критерию Вилкоксона для подгрупп Ia, Ib, IIa и IIb до лечения и после лечения (p_3), межгрупповые сравнения между группой Ia и Ib, IIa и IIb после лечения согласно критерию Манна-Уитни (p_4).					
Цитогенетические нарушения					
Микроядро до лечения	2,16±0,37 $p=0,225$	2,12±0,23 $p=0,289$	2,18±0,37 $p=0,218$	2,27±0,25 $p=0,204$	1,82±0,47
	Z=0,245, $p_1=0,806$		Z=0,256, $p_1=0,798$		
Микроядро после лечения	1,91±0,09 $p_2=0,565, p_3=0,183$	2,17±0,23 $p_2=0,276, p_3=0,456$	1,85±0,15 $p_2=0,865, p_3=0,423$	2,19±0,16 $p_2=0,233, p_3=0,827$	0,75±0,35
	Z=0,938, $p_4=0,348$		Z=1,138, $p_4=0,255$		
Протрузия микроядра до лечения	1,10±0,05 $p=0,149$	0,92±0,34 $p=0,274$	1,19±0,45 $p=0,254$	1,17±0,36 $p=0,247$	0,69±0,11
	Z=0,650, $p_1=0,516$		Z=0,150, $p_1=0,881$		
Протрузия микроядра после лечения	0,81±0,19 $p_2=0,615, p_3=0,189$	0,93±0,07 $p_2=0,487, p_3=0,934$	0,79±0,23, $p_2=0,891, p_3=0,401$	0,93±0,05, $p_2=0,435, p_3=0,455$	0,69±0,11
	Z=0,357, $p_4=0,721$		Z=0,877, $p_4=0,384$		
Протрузия микроядра (типа «язык») до лечения	0,43±0,17 $p=0,163$	0,37±0,15 $p=0,101$	0,43±0,17 $p=0,163$	0,85±0,11 $p=0,201$	0,69±0,11
	Z=0,215, $p_1=0,829$		Z=1,178, $p_1=0,239$		
Протрузия микроядра (типа «язык») после лечения	0,66±0,24 $p_2=0,799, p_3=0,207$	0,71±0,29 $p_2=0,786, p_3=0,160$	0,68±0,40 $p_2=0,898, p_3=0,417$	0,71±0,23 $p_2=0,842, p_3=0,472$	0,69±0,11
	Z=0,182, $p_4=0,856$		Z=0,384, $p_4=0,701$		
Показатели завершения деструкции ядра					
Кариопикноз до лечения	6,03±0,47 $p=0,812$	5,87±0,41 $p=0,741$	6,43±0,40 $p=0,399$	6,40±0,33 $p=0,316$	6,03±0,17
	Z=0,420, $p_1=0,674$		Z=0,209, $p_1=0,834$		
Кариопикноз после лечения	6,02±0,06 $p_2=0,982, p_3=0,941$	6,32±0,28 $p_2=0,453, p_3=0,234$	5,99±0,03* $p_2=0,822, p_3=0,254$	6,18±0,06 $p_2=0,259, p_3=0,804$	2,93±0,26
	Z=0,420, $p_4=0,674$		Z=1,972, $p_4=0,049$		
Карреорексис до лечения	2,95±0,34 $p=0,806$	2,94±0,27 $p=0,814$	3,85±0,14 [†] $p=0,009$	3,67±0,21 $p=0,066$	2,93±0,26
	Z=0,193, $p_1=0,847$		Z=0,706, $p_1=0,480$		
Карреорексис после лечения	2,39±0,31 $p_2=0,209, p_3=0,199$	2,69±0,31 $p_2=0,498, p_3=0,494$	2,89±0,06*** $p_2=0,877, p_3<0,001$	2,85±0,05*** $p_2=0,846, p_3<0,001$	0,55±0,14
	Z=0,654, $p_4=0,513$		Z=0,551, $p_4=0,582$		
Кариолизис до лечения	0,52±0,30 $p=0,910$	0,57±0,31 $p=0,912$	0,85±0,10 $p=0,096$	0,82±0,20 $p=0,108$	0,55±0,14
	Z=0,111, $p_1=0,912$		Z=0,091, $p_1=0,927$		
Кариолизис после лечения	0,56±0,12 $p_2=0,977, p_3=0,895$	0,67±0,15 $p_2=0,569, p_3=0,589$	0,56±0,13* $p_2=0,932, p_3=0,048$	0,72±0,15 $p_2=0,132, p_3=0,299$	0,55±0,14
	Z=1,202, $p_4=0,229$		Z=1,389, $p_4=0,165$		

Окончание табл. 1

Показатели пролиферации ядра					
1	2	3	4	5	6
Насечка ядра до лечения	4,67±0,55 $p=0,802$	4,41±0,42 $p=0,765$	4,67±0,15 $p=0,741$	4,96±0,05 $p=0,126$	4,51±0,49
	$Z=1,655, p_1=0,098$		$Z=1,603, p_1=0,109$		
Насечка ядра после лечения	4,55±0,13 $p_2=0,888, p_3=0,731$	4,64±0,26 $p_2=0,707, p_3=0,567$	4,49±0,02 ^{&} $p_2=0,913, p_3=0,109$	4,71±0,09 $p_2=0,798, p_3=0,099$	17,28±1,73
	$Z=0,330, p_4=0,741$		$Z=1,958, p_4=0,05$		
Апоптозный индекс (АИ)					
Сумма нарушений АИ до лечения	17,86±2,25 $p=0,811$	17,21±2,13 $p=0,901$	19,57±1,78 $p=0,420$	20,14±1,51 $p=0,199$	17,28±1,73
	$Z=0,405, p_1=0,685$		$Z=0,331, p_1=0,741$		
Сумма нарушений АИ после лечения	16,90±1,14 $p_2=0,309, p_3=0,405$	18,13±1,59 $p_2=0,367, p_3=0,355$	17,25±0,66 $p_2=0,908, p_3=0,211$	18,29±0,79 $p_2=0,261, p_3=0,349$	17,28±1,73
	$Z=1,116, p_4=0,264$		$Z=1,715, p_4=0,086$		

Примечание. В табл.1 и 2: ⁺ - различия до лечения статистически значимы по сравнению с показателями группы сравнения при $p<0,01$; ^{*}, ^{**}, ^{***} - различия после лечения статистически значимы по сравнению с показателями до лечения при уровне значимости $p<0,1$, $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно; [&], ^{&&}, ^{&&&} - различия статистически значимы после лечения между основными клиническими подгруппами Ia и Ib, Pa и Pb при $p<0,1$, $p<0,05$ и $p<0,001$ соответственно.

ческий критерий Вилкоксона, применяемый для сравнения показателей зависимых выборок. Считали, что имеются статистически значимые различия в данных изучаемых показателей цитогрaмм буккального эпителия, если p -уровень отклонения нулевой гипотезы был меньше 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенный статистический анализ ядерных аббераций в виде цитогенетических нарушений, показателей завершения деструкции, пролиферации ядра в цитогрaмме буккального эпителия показал, что значимые различия до проводимого местного комплекса лечения между типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР наблюдались только в показателе завершения деструкции ядра, проявляющемся в распаде клеточного ядра на части, причем эти проявления более наглядны во II основной клинической группе с преобладанием в микробиоте полости рта *Candida spp* (табл. 1).

Проводимое местное лечение с использованием разработанного способа или согласно клиническим рекомендациям не выявило статистических различий ($p>0,1$) в показателях частоты встречаемости клеток с ядерными аномалиями в цитогрaмме буккального эпителия пациентов с эрозивно-язвенной и типичной формами КПЛ СОР.

В результате проводимого местного лечения в цитогрaммах буккального эпителия наблюдалась динамика уменьшения частоты клеток с распа-

дом части ядра, полученных от пациентов II основной клинической группы ($p<0,001$). Для пациентов с преобладанием в составе микробиоты полости рта высоких титров *Candida spp* разработанный комплекс местного лечения способствовал значимому уменьшению встречаемости клеток с дегенеративным изменением ядра ($p<0,05$) в цитогрaмме буккального эпителия, полученного с зоны ретикулярной сетки и зоны гиперемии. Разработанный способ местного лечения у данной категории пациентов также способствовал более значимому снижению в цитогрaмме буккального эпителия частоты встречаемости клеток с пролиферацией ядра в виде насечек, по сравнению с группой пациентов, получавших лечение согласно клиническим рекомендациям ($p=0,05$) (табл. 1).

В целом согласно результатам расчета суммы нарушений апоптозного индекса в цитогрaмме буккального эпителия, полученного с поверхности ретикулярной сетки и зоны гиперемии, её значение после лечения разработанным методом было значимо меньше при уровне $p<0,1$ по сравнению с лечением согласно Федеральным клиническим рекомендациям. Динамика стабилизации суммы нарушений апоптозного индекса в цитогрaмме буккального эпителия более наглядна у пациентов с преобладанием в микробиоте полости рта высоких титров *Candida spp.* (табл. 1).

Анализ цитогрaмм буккального эпителия до и после местного лечения

показал, что лечение способствовало значимым различиям в показателе деструкции ядра, проявляющемся в распаде клеточного ядра на части для первой и второй основных клинических подгрупп независимо от применяемого метода, но для пациентов II основной клинической группы с преобладанием в составе микробиоты полости рта высоких титров *Candida spp.* эффект был более выраженным ($p<0,001$). При этом влияние разработанного метода местного лечения явилось критерием для снижения в цитогрaмме буккального эпителия частоты встречаемости деструкции ядра, проявляющемся в распаде клеточного ядра на части по сравнению с лечением согласно клиническим рекомендациям: для пациентов I основной клинической подгруппы при $p<0,05$, для пациентов II основной клинической группы при $p<0,001$.

Наибольший эффект от разработанного метода местного лечения наблюдался у пациентов IIa основной клинической подгруппы с преобладанием в микробиоте полости рта высоких титров *Candida spp.* В цитогрaмме буккального эпителия, полученного после местного лечения, значимо уменьшилась частота клеток с микроядрами ($p<0,01$), а частота дегенеративного изменения ядра уменьшилась при $p<0,05$.

В Ia и IIa клинических подгруппах пациентов с выявленными в микробиоте полости рта *Candida spp.* в цитогрaмме буккального эпителия наблюдалось снижение частоты цитогенети-

Таблица 2

Динамика изменения частоты встречаемости клеток с ядерными аномалиями в цитограмме буккального эпителия (с поверхности эрозивно-язвенных элементов) у пациентов I и II клинических подгрупп с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР до и после лечения

Показатель	Ia основная клинич. подгруппа ЭЯФ КПЛ СОР (предложенное лечение) (n=23)	Ib основная клинич. подгруппа ЭЯФ КПЛ СОР (лечение по Федеральным клинич. рекомендациям) (n=23)	IIa основная клинич. подгруппа ЭЯФ КПЛ СОР (предложенное лечение) (n=20)	IIb основная клинич. подгруппа ЭЯФ КПЛ СОР (лечение по Федеральным клинич. рекомендациям) (n=20)
Сравнения: межгрупповые сравнения между группой Ia и Ib, IIa и IIb до лечения согласно критерию Манна-Уитни (p_1), внутригрупповые сравнения согласно критерию Вилкоксона для подгрупп Ia и Ib, IIa и IIb до лечения и после лечения (p_2), межгрупповые сравнения между группой Ia и Ib, IIa и IIb до лечения согласно критерию Манна-Уитни (p_3).				
Цитогенетические нарушения				
Микроядро до лечения	2,35±0,25	2,33±0,18	2,92±0,17	2,84±0,19
	Z=0,134, $p_1=0,893$		Z=0,206, $p_1=0,837$	
Микроядро после лечения	1,84±0,09, $p_2=0,204$	2,05±0,13, $p_2=0,223$	1,99±0,14**, &, $p_2=0,002$	2,54±0,09, $p_2=0,199$
	Z=1,007, $p_3=0,314$		Z=2,095, $p_3=0,036$	
Протрузия микроядра до лечения	1,18±0,32	1,24±0,28	1,27±0,26	1,19±0,25
	Z=0,201, $p_1=0,841$		Z=0,245, $p_1=0,806$	
Протрузия микроядра после лечения	0,74±0,05, $p_2=0,187$	0,79±0,04, $p_2=0,202$	0,77±0,06, &, $p_2=0,055$	0,98±0,06, $p_2=0,093$
	Z=0,177, $p_3=0,860$		Z=1,945, $p_3=0,052$	
Протрузия микроядра (типа «язык») до лечения	0,64±0,04	0,60±0,07	0,95±0,05	0,85±0,11
	Z=0,145, $p_1=0,885$		Z=1,178, $p_1=0,239$	
Протрузия микроядра (типа «язык») после лечения	0,68±0,02, $p_2=0,877$	0,68±0,03, $p_2=0,819$	0,70±0,04**, $p_2=0,004$	0,68±0,05, $p_2=0,220$
	Z=0,024, $p_3=0,981$		Z=0,181, $p_3=0,856$	
Показатели завершения деструкции ядра				
Кариопикноз до лечения	6,51±0,39	6,67±0,40	6,90±0,33	6,89±0,28
	Z=0,311, $p_1=0,756$		Z=0,108, $p_1=0,914$	
Кариопикноз после лечения	6,14±0,06, $p_2=0,314$	6,29±0,05, $p_2=0,345$	6,18±0,06, &, $p_2=0,078$	6,44±0,07, $p_2=0,312$
	Z=1,412, $p_3=0,158$		Z=1,962, $p_3=0,049$	
Карорексис до лечения	4,06±0,28	4,18±0,21	5,67±0,21	5,79±0,18
	Z=0,821, $p_1=0,412$		Z=0,760, $p_1=0,447$	
Карорексис после лечения	3,14±0,08**, &&, $p_2=0,009$	3,59±0,08*, $p_2=0,05$	3,35±0,09***, &&&, $p_2<0,001$	4,39±0,16***, $p_2<0,001$
	Z=2,212, $p_3=0,027$		Z=3,451, $p_3<0,001$	
Кариолизис до лечения	0,72±0,15	0,71±0,10	1,08±0,13	1,04±0,14
	Z=0,094, $p_1=0,921$		Z=0,181, $p_1=0,856$	
Кариолизис после лечения	0,64±0,06, $p_2=0,377$	0,66±0,07, $p_2=0,404$	0,72±0,08*, $p_2=0,011$	0,89±0,06, $p_2=0,211$
	Z=0,164, $p_3=0,869$		Z=1,093, $p_3=0,274$	
Показатели пролиферации ядра				
Насечка ядра до лечения	4,62 ± 0,09	4,70±0,07	5,16±0,09	5,27±0,08
	Z=1,003, $p_1=0,316$		Z=1,062, $p_1=0,288$	
Насечка ядра после лечения	4,55±0,07, $p_2=0,234$	4,59±0,07, $p_2=0,310$	4,65±0,07***, &&&, $p_2<0,001$	5,03±0,04*, $p_2=0,045$
	Z=0,217, $p_3=0,828$		Z=3,319, $p_3<0,001$	
Апоптозный индекс (АИ)				
Сумма нарушений АИ до лечения	20,08±1,52	20,43±1,31	23,95±1,24	23,87±1,23
	Z=0,211, $p_1=0,833$		Z=0,205, $p_1=0,838$	
Сумма нарушений АИ после лечения	17,73±0,43&, $p_2=0,234$	18,65±0,47, $p_2=0,453$	18,36±0,54***, &, $p_2<0,001$	20,95±0,53, $p_2=0,069$
	Z=1,678, $p_3=0,093$		Z=2,478, $p_3=0,013$	

ческого показателя в виде протрузии микроядра (при $p < 0,1$), насечки ядра (при $p < 0,01$), при этом данные показатели при применении разработанного метода местного лечения более значительны (при $p < 0,1$ и при $p < 0,001$ соответственно) по сравнению с лечением согласно Федеральным клиническим рекомендациям.

Уменьшение частоты встречаемости в цитограмме буккального эпителия показателя завершения деструкции ядра было достигнуто только в группе пациентов с преобладанием в микрофлоре полости рта *Candida spp* и получавших разработанный метод местного лечения (подгруппа IIa) при уровне значимости $p < 0,1$ (табл.2).

При расчете суммы нарушений апоптозного индекса наблюдается его значимое уменьшение после местного лечения (при $p < 0,1$) для группы пациентов с кандидозом, независимо от метода лечения, но при разработанном комплексе этот эффект был более выраженным (при $p < 0,001$), при этом его различия в значимости после лечения в подгруппах IIa и IIb достигают $p < 0,05$.

Таким образом, у пациентов с ЭЯФ КПЛ СОР влияние разработанного метода лечения способствовало снижению в цитограмме буккального эпителия частоты встречаемости нарушений в микроядре, а также показателей завершения деструкции ядра.

Обсуждение. При обследовании были выявлены клинические проявления различных форм красного плоского лишая (типичной, эрозивно-язвенной, гиперкератотической, буллезной и атипичной), возраст пациентов варьировал от 31 до 60 лет, путем отбора клинически дообследовано 111 пациентов с наличием эрозивно-язвенной (L43.82) формы КПЛ СОР ($n=86$) и типичной формы (L43.80) ($n=25$), что противоречит данным, полученным Irani S. и соавт. [16].

Существует несколько исследований, посвященных изучению частоты микроядер у пациентов с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР, но в них оцениваются только микроядерные клетки. Анализ данных цитограмм буккального эпителия полужонной с зоны ретикулярной сетки и эрозивно-язвенных элементов до лечения показал статистически значимое повышение клеток с микроядрами в 1,42 раза с зоны поверхности эрозий и язв при ЭЯФ (L43.82) КПЛ, чем с зоны ретикулярной сетки при типичной форме КПЛ (L43.80) СОР ($p < 0,05$). Наши данные приближаются к данным, полученным Sanchez-Siles M. и соавт. [21].

По данным Сериковой О.В. и соавт.

[1], в цитологических препаратах общее число клеток с аномалиями, а также частота встречаемости некоторых ядерных аберраций (микроядер, кариорексиса, кариопикноза) были выше при ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР, а частота встречаемости некоторых показателей деструкции ядра (кариолизис и перинуклеарные вакуоли) была ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). На поверхности эрозивно-язвенных элементов превалировало число клеток с нарушениями по сравнению с зоной вне нарушений ($p < 0,01$) [1, 2, 4]. В исследовании пациентов с клиническим диагнозом ЭЯФ КПЛ СОР Buajeeb et al. также обнаружили значительно повышенную частоту микроядер [9]. При проведении клиническо-лабораторного исследования нами учтены данные цитограмм буккального эпителия, полученные у 86 пациентов с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР. При анализе данных цитограмм поверхности ретикулярной сетки и зоны гиперемии до и после местного лечения получены значимые различия в показателе завершения деструкции ядра, проявляющемся в распаде клеточного ядра на части, при этом изучаемый показатель более нагляден у пациентов II основной клинической группы с преобладанием в микрофлоре полости рта *Candida spp*. Влияние разработанного способа местного лечения [6] явилось важным критерием, способствующим снижению частоты деструкции ядра в цитограмме буккального эпителия для пациентов I основной клинической группы при $p < 0,05$, для пациентов II основной клинической группы при $p < 0,001$. В цитограмме буккального эпителия значимо уменьшилась частота клеток с кариологическими повреждениями - микроядрами ($p < 0,01$), дегенеративным изменением ядра при $p < 0,05$. В цитограммах, полученных с поверхности эрозивно-язвенных элементов пациентов Ia и IIa клинических подгрупп с выявленными в микрофлоре полости рта *Candida spp.*, наблюдалось снижение частоты цитогенетического показателя в виде протрузии микроядра (при $p < 0,1$), насечки ядра (при $p < 0,01$), при этом данные показатели при применении разработанного метода местного лечения более значительны (при $p < 0,1$ и при $p < 0,001$ соответственно), уменьшение частоты встречаемости показателя завершения деструкции ядра было достигнуто только в клинической подгруппе IIa при уровне значимости $p < 0,1$.

Проявление хронического воспаления на слизистой оболочке полости рта

при ЭЯФ (L43.82) КПЛ в основном имеет признаки макрофагальной реакции и подвергается оксидативному стрессу, который способствует выработке эндогенных активных форм кислорода и азота, их дисбаланс оказывает прямое токсическое воздействие на ткани. Это вызывает пролиферативный ответ, который в свою очередь способствует возникновению генетических повреждений, увеличивая степень вероятности ошибки при репликации ДНК, нарастании в нем генетической нестабильности [13], что согласуется с нашими данными.

Оценка и анализ цитогенетических нарушений, показателей пролиферации и проявления апоптоза в цитограмме буккального эпителия могут применяться как дифференцированный подход в диагностике, контроле течения различных форм КПЛ СОР и соблюдении принципов онконастороженности [5].

Кариопикноз, кариорексис и кариолизис являются терминальной стадией деструкции эпителиоцитов. Снижение численности данных клеток в основных клинических группах с разработанным способом местного лечения коррелирует со снижением степени гиперкератоза и восстановлением структуры слизистой оболочки рта.

Заключение. Влияние разработанного способа местного лечения, включающего комплекс озонотерапии на аппарате Prozone, аппликаций 0,2% геля гиалуроновой кислоты (Hy + Al Gel), 0,5% преднизолоновой мази и закрытия поверхности эрозивно-язвенных элементов саморассасывающимся пластырем Ora-Aid, способствует снижению частоты встречаемости клеток с пролиферацией ядра в виде насечек, уменьшению частоты клеток с микроядрами ($p < 0,01$), дегенеративными изменениями ядра ($p < 0,05$) по сравнению с лечением согласно Федеральным клиническим рекомендациям ($p = 0,05$). В клинических подгруппах пациентов с превалированием в составе микрофлоры полости рта высоких титров *Candida spp.* влияние разработанного способа способствовало снижению частоты протрузии микроядра (при $p < 0,1$), насечки ядра (при $p < 0,01$), показателя завершения деструкции ядра ($p < 0,1$).

В заключение следует отметить, что цитологическое исследование буккального эпителия является чувствительным, неинвазивным методом, позволяющим получить четкую информацию о состоянии клеток эпителия, в частности о повреждении их ДНК, про-

лиферативном потенциале базальных клеток и клеточной гибели, которые считаются основными принципами онконастороженности.

Литература

1. Аномалии в клетках буккального эпителия у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / О.В. Серикова, В.Н. Калаев, А.Ю. Васильева, Е.А. Калаева. // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. № 5. С.7-14.
2. Anomalies in cells of buccal epithelium in patients with lichen planus in a mucous oral sheath / O.V. Serikova, V.N. Kalaev, A.Yu. Vasilieva, E.A. Kalaeva // Bulletin of new medical technologies. Electronic edition. 2019. No. 5. P.7-14. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16383
3. Встречаемость ядерных аномалий в клетках буккального эпителия пациенток с красным плоским лишаем / В.Н. Калаев, А.Ю. Васильева, О.В. Серикова [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. 2020. Т.4, №23. С.51-59.
4. Prevalence of nuclear anomalies in the buccal epithelium cells of women with oral lichen planus / Kalaev V.N., Vasilyeva A.Yu., Serikova O.V., [et al.] // Applied information aspects of medicine. 2020. Vol.23, No. 4. P. 51-59.
5. Исследование аномалий в клетках буккального эпителия у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта и губ / О.В. Серикова, В.Н. Калаев, А.Ю. Васильева [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. 2019. Т.15, №3. С.611-616.
6. Study of abnormalities in buccal epithelial cells in patients with red squamous lichen planus of the mucous membrane of the mouth and lips / O.V. Serikova, V.N. Kalaev, A.Yu. Vasilieva [et al.] // Saratov Scientific and Medical Journal. 2019. Vol.15, No. 3. P.611-616.
7. Олисова О.Ю., Чикин В.В., Минеева А.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных красным плоским лишаем. Москва, 2015.166 с.
8. Olisova O.Y., Chikin V.V., Mineeva A.A. Federal clinical recommendations for the management of patients with red flat lice. Moscow, 2015.166 p.
9. Способ дифференциальной диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Усманова И.Н., Гурьевская О.А., Хисматуллина З.Р. [и др.]. Патент на изобретение RU 2789238 C1, опубликовано 31.01.2023, Бюлл. 4.
10. Method of differential diagnosis of red squamous lichen planus of the oral mucosa / Usmanova I.N., Gurievskaya O.A., Hismatullina Z.R. [et al.] Patent for invention RU 2789238 C1, published 31.01.2023, Bulletin 4.
11. Способ местного лечения эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта / Усманова И.Н., Гурьевская О.А., Хисматуллина З.Р. [и др.]. Патент на изобретение RU 2790528 C1, опубликовано 22.02.2023, Бюлл. 6.
12. Method of local treatment of erosive and ulcerative form of squamous lichen planus of the oral mucosa / Usmanova I.N. Gurievskaya O.A., Hismatullina Z.R. [et.al.] Patent RU 2790528 C1, effective from 22.02.2023, Bulletin No. 6.
13. Цитологический метод исследования в диагностике и лечении красного плоского лишая слизистой полости рта. / С.В. Поройский, И.В. Фирсова, Ю.А. Македонова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2019. Т.69, №1. С. 96-99.
14. Cytological research method in the diagnosis and treatment of lichen planus of the oral mucosa / Poroisky S.B., Firsova I.V., Makedonova Yu. A. [et al.] // Bulletin of Volgograd State Medical University.2019. Vol. 69, №1. P. 96-99.
15. Alrashdan M.S., Cirillo N., McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update // Arch Dermatol Res. 2016. Vol. 308, No. 8. P.539. DOI: 10.1007/s00403-016-1667-2
16. Buajeeb W., Kraivaphan P., Amornchat C., Triratana T. Frequency of micronucleated exfoliated cells in oral lichen planus // Mutat Res. 2007. Vol. 627, No.2. P. 191-6. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2006.10.010
17. De Porrás-Carrique T., González-Moles M.Á. Warnakulasuriya S., Ramos-García P. Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis // Clin Oral Investig. 2022. Vol. 26, No. 2. P. 1391-1408. DOI: 10.1007/s00784-021-04114-0
18. Experimental morphologic study of reparative processes in erosive lesions of the oral mucosa / S. V. Poroisky, N. N. Trigolos, J. A. Macedonova [et al.] // General Dentistry. 2018. Vol. 66, No. 4. P.5-9. PMID: 29964256
19. Gambino A., Cabras M., Cafaro A., Broccoletti R., Carossa S., Hopper C. / In-vivo usefulness of optical coherence tomography in atrophic-erosive oral lichen planus: Comparison between histopathological and ultrastructural findings // J. Photochem Photobiol B. 2020. Vol. 211. P.11. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2020.112009
20. Golz L., Memmert S., Rath-Deschner B., Jäger A., Appel T., Baumgarten G. / LPS from P. gingivalis and hypoxia increases oxidative stress in periodontal ligament fibroblasts and contributes to periodontitis // Mediat. Inflamm. 2014. Vol. 2014. P. 986264. DOI: 10.1155/2014/986264
21. Gotmare S.S., Gupta A.A., Waghmare M. A Comparison of Proliferative Capacity of Reticular and Erosive Variants of Oral Lichen Planus by Argyrophilic Nucleolar Organizer Regions Method // Journal of Microscopy and Ultrastructure. 2023. Vol. 11, No.1. P. 12-16. DOI: 10.4103/jmau.jmau_104_20.
22. Iocca O., Sollecito T.P., Alawi F., Weinstein G.S., Newman J.G., De Virgilio A. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype // Head Neck. 2020. Vol. 42, No.3. P. 539-555. DOI: 10.1002/hed.26006
23. Irani S., Esfahani A.M., Ghorbani A. Dysplastic change rate in cases of oral lichen planus: A retrospective study of 112 cases in an Iranian population // J. Oral Maxillofac Pathol. 2016. Vol. 20, No.3. P. 395-399. DOI: 10.4103/0973-029X.190911
24. Jones K.B., Jordan R. White lesions in the oral cavity: clinical presentation, diagnosis, and treatment // Semin Cutan Med Surg. 2015. Vol. 34, No.4. P. 161-70. DOI: 10.12788/j.sder.2015.0180
25. Lauritano D., Arrica M., Lucchese A. Valente M., Pannone G., Lajolo C., Ninivaggi R., Petrucci M. / Oral lichen planus clinical characteristics in Italian patients: a retrospective analysis // Head Face Med. 2016. Vol.12. P.18. DOI: 10.1186/s13005-016-0115-z
26. Lavaee F., Majid M. / Evaluation of the Association between Oral Lichen Planus and Hypothyroidism: a Retrospective Comparative Study // J. Dent (Shiraz). 2016. Vol. 17, No. 1. P. 38-42 PMID: 26966707; PMCID: PMC4771051.
27. Li C., Tang X., Zheng X., Ge S., Wen H., Lin X., Chen Z., Lu L. Global Prevalence and Incidence Estimates of Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Dermatol. 2020. Vol. 156, No. 2. P.172-181. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.3797.
28. Sanchez-Siles M, Ros-Llor I, Camacho-Alonso F, Lopez-Jornet P. A novel application of the buccal micronucleus cytome assay in oral lichen planus: a pilot study // Arch Oral Biol. 2011. Vol. 56, No. 10. P.1148-53. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2011.02.019

