

srednim riskom po shkale SCORE / V. N. Titov, S. A. Boytsov, S. F. Urazalina i soavt. // Ateroskleroz i dislipidemii. – 2013. – №2. – S. 31-39

12. Chandran, V. Sensitivity and specificity of the caspar criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting / V. Chandran, C. T. Schentag, D. D. Gladman // The Journal of Rheumatology. – 2008. – Vol. 35, № 10. – P. 2069–2070.

13. Mitchenko O.I., Lutay M.I. Dislipidemii: diagnostika, profilaktika ta likuvannya. Metodichni rekomendatsii asotsiatsii kardiologiv Ukraini. – K.: Morion. 2011.

14. Kovalenko V.M Vpliv immunnogo statusu i lipidnikh faktoriv na progresuvannya subklinichnogo aterosklerozu i rozvitok sertsevo-sudinnikh zahvoryuvan u patsientiv iz revmatoïdnim artritom // Kovalenko V.M., L.V. Khimion, G.I. Lysenko, O.O. Garmisch / Ukr. tevmatol. Zhurn. – 2011.

15. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Amigo-Diaz E. [et al.] High prevalence of subclinical

atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. // Arthritis Rheum. – 2007 - 57(6) – P. 1074-1080.

16. Franse LV. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) / Franse LV, Pahor M, Di Bari M et al. // J. Hypertens. – 2000. – Vol.18. – P.1149-1154.

17. Grayson PC. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. / Grayson PC, Kim SY, LaValley M et al. // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2011. – Vol.63(1). – P.102-110.

18. Keenan T. Relation of uric acid to serum levels of high-sensitivity C-reactive protein, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol and to hepatic steatosis. / Keenan T, Blaha MJ, Nasir K et al. // Am J Cardiol. – 2012. – Vol.110(12). – P.1787-1792.

Glazunov O.A.

doctor of medicine

State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy",

Dnipro, Ukraine

Fesenko D.V.

State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy",

Dnipro, Ukraine

Gargin V.V.

Kharkiv National Medical University,

Kharkiv, Ukraine

Nakonechnaya O.A.

Kharkiv National Medical University,

Kharkiv, Ukraine

CHANGES OF ORAL MUCOSA CELLULAR REACTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS MODELING

Глазунов О.А.

доктор мед. наук

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,

Днепр, Украина

Фесенко Д.В.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,

Днепр, Украина

Гаргин В.В.,

Харьковский национальный медицинский университет,

Харьков, Украина

Наконечная О.А.

Харьковский национальный медицинский университет,

Харьков, Украина

ИЗМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ РЕАКЦИИ СЛИЗИСТОЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Abstract. The work is devoted to investigation of the effect of the use of immunomodulators and drugs that improve microcirculation on the oral mucosa in modeling rheumatoid arthritis. We studied material from experimental animals with modeling rheumatoid arthritis and visual assessment of the severity of induced paw arthritis and the surrounding area. The comparison group was formed from animals with simulated rheumatoid arthritis but without receiving any treatment. 3 study groups were formed: group which received applications which improve microcirculation (Quertigial which includes quercetin and hyaluronic acid), group which received applications which immunomodulators (Imudon) and group which received applications of their combination (Quertigial and Imudon). A group of intact animals was also further investigated. Tissues of the oral cavity were obtained with performing histological research. Systemic changes had been detected in the oral cavity with

accumulation of cell infiltrate, disturbance of the microvasculature, changes of the condition of the connective tissue with sclerosis. Cellular reaction was characterized by appearance of mainly lymphocytic foci, an increase in the relative volume of plasmocytes (8.42 times more) and lymphocytes (4.79 times more).

The application of the proposed treatment regimen allows improving microcirculation processes, decreasing the relative volume of fibrous connective tissue, decreasing the composition of cellular infiltrate by 4.21 times, normalizing the qualitative ratio of cellular elements, that can be considered as a manifestation of remission of the rheumatic process. Our data could be background to consider our combination of drugs as one of the possible pathogenetic way for correction the condition of the oral mucosa in rheumatoid arthritis.

Аннотация. Работа посвящена изучению влияния использования иммуномодуляторов и препаратов улучшающих микроциркуляцию на слизистую ротовой полости при моделировании ревматоидного артрита. При изучении тканей ротовой полости экспериментальных животных установлено, что при системном поражении в ротовой полости наблюдается накопление клеточного инфильтрата, повреждение микроциркуляторного русла, изменение состояние соединительной ткани, появление преимущественно лимфоцитарных очагов, увеличение относительного объема плазмочитов (в 8,42 раза) и лимфоцитов (в 4,79 раза).

Применение предложенной схемы терапии позволяет улучшить процессы микроциркуляции, уменьшить относительный объем грубой волокнистой соединительной ткани, уменьшить состав клеточного инфильтрата в 4,21 раза, нормализовать качественное соотношение клеточных элементов, что можно рассматривать как проявление ремиссии ревматического процесса.

Key words: rheumatoid arthritis, histology, experiment, oral cavity, mucosa.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гистология, эксперимент, ротовая полость, слизистая оболочка.

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим воспалительным аутоиммунным заболеванием, которое часто сочетается с развитием генерализованного пародонтита [3, 20, 24]. В тоже время имеются литературные данные свидетельствующие, что РА чаще встречается у больных пародонтитом. Следует сказать, что патогенез указанной взаимосвязи остается не выясненным [15, 17,]. Аутоиммунные процессы, по всей видимости, характеризуются системностью поражения тканей организма, ведут к повреждению и тканей ротовой полости [3, 16,18]. При этом в морфогенезе повреждения тканей ротовой полости существенными процессами являются синовиальная гиперплазия и разрушение хряща и кости, пролиферация синовиоцитов, повышенная экспрессия внеклеточного матрикса, инфильтрация иммунных клеток и неоваскуляризация [13,14].

Исходя из вышесказанного, для профилактики и коррекции повреждений при РА видится целесообразным применение иммуномодуляторов и препаратов улучшающих микроциркуляцию тканей, в том числе ротовой полости [2, 11]. Можно констатировать, что такая комбинация, учитывая взаимосвязь между пародонтитом и ревматоидным артритом требует подбора сочетающихся препаратов, оправданность которых требует проводить экспериментальное изучение влияния предложенной терапии для создания механизмов первичной профилактики и патогенетически обоснованного лечения пациентов с РА, включая их клинические проявления в полости рта [10].

В связи с этим, мы посчитали возможным обратить внимание на кверцетин, биоактивный флавоноид с противовоспалительными, иммунодепрессивными и защитными свойствами, который является потенциальным агентом для лечения РА [6] и который может быть использован для предупреждения развития повреждения тканей ротовой полости. Кверцетин все чаще используется

из-за неблагоприятного воздействия широко распространенного метотрексата на нервную, желудочно-кишечную, репродуктивную, дыхательную, мочевую, сердечно-сосудистую и иммунную системы [25].

В качестве иммуномодулятора нами выбран имудон, один из топических бактериальных лизатов [23], который представляет собой поливалентный антигенный комплекс — смесь лизатов 13 штаммов бактерий и грибов, состав которого соответствует возбудителям, наиболее часто вызывающим воспалительные процессы в полости рта [23].

Учитывая все вышеизложенное, целью нашего исследования стало морфологическое изучение клеточной реакции слизистой ротовой полости при приведении иммуномодуляции ревматоидного артрита.

Материал и методы. Для морфологического изучения состояния тканей слизистой оболочки ротовой полости при РА с целью исключения влияния соматической патологии и влияния социальных факторов нами поставлен эксперимент. Экспериментальное исследование проведено на 32 животных (лабораторные белые мыши-самцы восьминедельного возраста). Моделирование РА осуществляли по методике Икуо Като [9] в модификации предложенной ранее [7, 26] с применением бычьего сывороточного альбумина (БСА) и пикрилхлорида. Мышей иммунизировали регулярным введением эмульсии 4 мг/мл 1:1 БСА с пикрилхлоридом. Животным вводили 0,1 мл эмульсии внутривенно в спину и хвостовую часть. Начиная с 21 дня каждые 5 дней оценивали степень выраженности индуцированного артрита визуальной оценкой лап и прилегающей области. Отек лодыжек измеряли с помощью цифровых штангенциркулей. Каждую лапу оценивали по шкале от 0 до 4 следующим образом: 0 без видимых изменений; 1 - эритема и легкая припухлость; 2 -

эритема и отек, распространяющийся на голеностопные суставы и один или два пальца ноги; 3 - эритема и отек, распространяющийся на плюсовые суставы и более двух пальцев; и 4 - анкилозирующая деформация с опуханием сустава. Баллы по каждой лапе были добавлены для получения совокупного балла от 0 до 16. Последнее (анкилозирующая деформация с опуханием сустава) не была получено ни у одного животного. Таким образом, животные со сформированным РА считались при наличии баллов от 4 до 12. В дальнейшем животные были разбиты на 4 группы по 8 животных. Группа сравнения была сформирована из животных, у которых был смоделирован РА, и который не получали лечение. 3 исследуемые группы местно в течении 14 дней получали аппликации с препаратом Квертигил (в состав которого входит кверцетин и гиалуроновая кислота), иммуностимулятором Имудон и их комбинацию. Также дополнительно была исследована группа интактных животных. Животных выводили из эксперимента методом цервикальной дислокации в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 18.03.1986), принципами украинского закона №3447-IV о защите животных от жестокого обращения.

После выведения мышей из эксперимента, ткани слизистой оболочки ротовой полости фиксировали в 10% формалине и после рутинной проводки изготавливали срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону.

Микропрепараты изучали на микроскопе "Olympus BX-41" с последующей обработкой программой "Olympus DP-soft version 3.2", с помощью которой проводили морфометрическое исследование.

Статистическая обработка выполнена с использованием методов вариационной

статистики. Соответствие распределения нормальному определяли по критерию Shapiro-Wilk's test, который показал, что выборки близки к нормальному распределению. Статистические показатели представлены в формате $M \pm \sigma$, где M – средняя арифметическая величина, σ – стандартное отклонение. Статистическая разница между исследуемыми показателями считалась достоверной при p меньше 0,05.

Результаты и их обсуждение. В доступной литературе сведения о влиянии степени тяжести РА, стадии его течения на состояние тканей ротовой полости обрывочны и противоречивы, в то время как такие знания могли бы быть существенным подспорьем в понимании необходимости разработки и создания профилактических мероприятий у лиц страдающих ревматоидным артритом. В результате проведенного эксперимента нами получено 28 животных у которых на основании визуальной оценки степени выраженности индуцированного артрита лап и прилегающей области сумма баллов была от 4 до 12. Как было указано выше, у животных визуально были выявлены следующие изменения: эритема и легкая припухлость; эритема и отек, распространяющийся на голеностопные суставы и один или два пальца ноги; эритема и отек, распространяющийся на плюсовые суставы и более двух пальцев, в то время как анкилозирующей деформации с опуханием сустава нам достичь не удалось ни в одном случае.

У всех отобранных животных изменения конечностей были равномерны, т.е. не было животных, у которых на одной конечности изменения соответствовали 0 баллов, а на другой конечности 2 или более баллов. Изменения всех четырех лап отличались не больше, чем на 1 бал. Принцип окончательного распределения животных по исследуемым группам представлен в табл. 1.

Таблица 1.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИВОТНЫХ ПО ИССЛЕДУЕМЫМ ГРУППАМ.

Группа	Варианты распределения суммы баллов по конечностям	Сумма баллов		
		4-6	7-9	10-12
I	1111	2		
	1112	3		
	1122	4		
II	1222		4	
	2222		4	
	2223		3	
III	2233			4
	2333			3
	3333			1
Итого	28 животных:	9	11	8

При осмотре ротовой полости группы животных с моделированным ревматоидным артритом слизистая оболочка бледная, уплотнена, очаговых изменений видимых тканей не выявлено.

При гистологическом исследовании всех групп в строении слизистой отмечается сходная микроскопическая картина. Слизистая ротовой

полости покрыта многослойным плоскоклеточным неороговевающим эпителием за исключением поверхности десны. В группе животных не получавших лечение обращает на себя внимание неоднородная толщина плоскоклеточного эпителия, где наблюдаются с одной стороны участки его истончения до одного-двух рядов

клеток, с другой стороны зоны неравномерного утолщения.

Во всех группах животных отмечается наличие воспалительных изменений, которые характеризуются как очаговыми, так и диффузными скоплениями клеток воспалительного ряда среди которых преобладают лимфоциты. При этом в группе животных, не получавших лечение, воспалительная инфильтрация наиболее выражена, в то время как в группе получавшей комбинацию Квертигиала и Имудон количество клеток минимально по сравнению с другими группами

(табл. 2). Следует сказать и о количественном изменении состава клеточного инфильтрата собственной пластинки слизистой (табл. 3).

В тех случаях, где воспалительная инфильтрация более выражена, отмечается повреждение эпителиальных клеток вплоть до появления единичных эрозивных дефектов. Клетки базального слоя с умеренно выраженными признаками гиперплазии. В собственной пластинке слизистой выявляются признаки склеротических процессов, хорошо выявляемые при окраске по ван Гизону.

Таблица 2.

СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ СОБСТВЕННОЙ ПЛАСТИНКИ СЛИЗИСТОЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ.

	Интактны е	РА	квертигиал	имудон	квертигиал и имудон
Количество клеточных элементов, $\times 10^2 / \text{мм}^2$	17,38 \pm 5,65	89,32 \pm 5,43 *	41,32 \pm 6,41* #	47,09 \pm 7,76* #	21,18 \pm 6,22 #

*- разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с интактной группой.

#- разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с группой моделированного ревматоидного артрита.

Таблица 3.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ОБЪЕМЫ КЛЕТОЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ СОБСТВЕННОЙ ПЛАСТИНКИ СЛИЗИСТОЙ (%).

Клеточные элементы	Интактные	РА	квертигиал	имудон	квертигиал и имудон
гистиоциты	18,3 \pm 1,05	9,81 \pm 1,30*	16,3 \pm 1,49	16,95 \pm 1,36	17,8 \pm 1,23
молодые фибробласты	12,91 \pm 1,18	23,29 \pm 1,33*	19,27 \pm 1,78	17,81 \pm 1,38	11,45 \pm 1,26
зрелые фибробласты	40,2 \pm 3,7	19,10 \pm 3,72*	34,09 \pm 3,84	32,21 \pm 2,05*	41,14 \pm 3,4
фиброциты	19,7 \pm 2,19	13,46 \pm 2,09	17,1 \pm 2,12	17,52 \pm 2,17	20,23 \pm 2,03
лимфоциты	3,8 \pm 0,19	18,22 \pm 1,42*	5,1 \pm 0,47	4,04 \pm 1,28*	3,7 \pm 0,18
тучные клетки	1,4 \pm 0,03	4,1 \pm 0,21*	3,8 \pm 0,04	4,9 \pm 0,12*	2,1 \pm 0,02
плазмоциты	1,0 \pm 0,03	8,42 \pm 1,02*	2,6 \pm 0,03	4,27 \pm 1,44*	1,3 \pm 0,02
макрофаги	1,9 \pm 0,04	3,9 \pm 0,20*	1,7 \pm 0,02	2,3 \pm 0,15*	2,1 \pm 0,03

*- разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с группой интактных животных.

В группе животных с моделированным РА на фоне умеренно выраженных явлений акантоза в собственной пластинке слизистой выявляются многочисленные лимфоциты, фибробласты, полнокровные сосуды микроциркуляторного русла, лимфатические сосуды. Клеточный состав собственной пластинки слизистой представлен в таблице 3. Отмечается утолщение стенок сосудов преимущественно за счет фибриноидного набухания, при этом локализация участков фибриноидного набухания и периваскулярной клеточной инфильтрации совпадают. Часто зоны максимально выраженных изменений представлены не только волокнистой тканью собственной пластинки слизистой, но и в некоторых случаях грубыми соединительнотканными волокнами. Соединительно-тканые волокна отечные, набухшие, разволокненные. Волокна разной степени зрелости в зависимости от давности процесса, вплоть до формирования грубоволокнистой фиброзированной соединительной ткани, инфильтрированной нейтрофилами. Описанные морфологические

изменения в тканях слизистой оболочки ротовой полости принято рассматривать как повреждение пародонта с развитием сопутствующих воспалительных, дистрофических процессов при нарушении микроциркуляции, метаболических расстройствах, аутоиммунных.

Следует сказать, что одним из ключевых в повреждении тканей ротовой полости при РА может быть поражение сосудов микроциркуляторного русла, поскольку важность изменений МЦР достаточно хорошо описана в патогенезе воспалительно-некротических процессов ротовой полости [1, 3], а изменение проницаемости сосудистой стенки является определяющим в появлении воспалительного инфильтрата слизистой. В связи с этим кверцетин, как препарат влияющий на микроциркуляторное русло, состояние эндотелиоцитов оказывает влияние и на течение воспалительного процесса [5, 8, 25].

Среди критериев успешности продолжающегося поиска терапевтических мероприятий для ведения больных РА [22] можно считать уменьшение клеточного инфильтрата,

возобновление физиологического соотношения клеточных элементов, при этом одними из основных клеточных элементов представляется состояние тучных клеток [12, 21]. При анализе изменения клеточного состава при моделировании РА выявляется наиболее существенное увеличение относительного объема плазмочитов (в 8,42 раза) и лимфоцитов (в 4,79 раза), что считается характерным для ревматоидного артрита.

В результате нашего исследования, выявлено, что предложенное применение сочетания Квертигиала и Имудона позволяет не только уменьшить состав клеточного инфильтрата в 4,21 раза, но и нормализовать качественное соотношение клеточных элементов, что можно рассматривать как проявление ремиссии ревматического процесса. Полученные нами данные, дают основание рассматривать предложенную нами комбинацию препаратов как одну из возможных при коррекции состояния слизистой ротовой полости при ревматоидном артрите.

Выводы:

1. При системном поражении РА в ротовой полости накопление клеточного инфильтрата наблюдается повреждение микроциркуляторного русла, изменение состояние соединительной ткани, появление преимущественно лимфоцитарных очагов, увеличение относительного объема плазмочитов (в 8,42 раза) и лимфоцитов (в 4,79 раза).

2. Применение предложенной схемы терапии позволяет улучшить процессы микроциркуляции, уменьшить относительный объем грубой волокнистой соединительной ткани, уменьшить состав клеточного инфильтрата в 4,21 раза, нормализовать качественное соотношение клеточных элементов, что можно рассматривать как проявление ремиссии ревматического процесса.

References

1. Avetikov D, Bondarenko V, Danylchenko S, Pronina E, Stavvyskiy S. Energy metabolism disorders in rat salivary glands tissues in connection with chronic sodiumnitrate intoxication. *Georgian Med News*. 2014 Dec;(237):76-9.
2. Avetikov DS, Bukhanchenko OP, Ivanytskyi IO, Aipert VV, Steblovskyi DV. Perspectives for applying the additional study methods for diagnostics optimization of postoperative hypertrophic scars of the head and neck. *Wiad Lek*. 2018;71(3 pt 1):470-473.
3. Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV, Ravella S, Virupannavar S, Shahrara S. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis*. 2015 Oct;18(4):433-48. doi: 10.1007/s10456-015-9477-2. Epub 2015 Jul 22.
4. Eriksson K, Nise L, Kats A, Luttrupp E, Catrina AI, Askling J, Jansson L, Alfredsson L, Klareskog L, Lundberg K, Yucel-Lindberg T. Prevalence of Periodontitis in Patients with Established Rheumatoid Arthritis: A Swedish Population Based Case-Control Study. *PLoS One*. 2016 May

- 20;11(5):e0155956. doi: 10.1371/journal.pone.0155956. eCollection 2016.
5. Guazelli CFS, Staurengo-Ferrari L, Zarpelon AC, Pinho-Ribeiro FA, Ruiz-Miyazawa KW, Vicentini FTMC, Vignoli JA, Camilios-Neto D, Georgetti SR, Baracat MM, Casagrande R, Verri WA Jr. Quercetin attenuates zymosan-induced arthritis in mice. *Biomed Pharmacother*. 2018 Jun;102:175-184. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.057. Epub 2018 Mar 22.
6. Haleagrahara N, Miranda-Hernandez S, Alim MA3, Hayes L, Bird G, Ketheesan N. Therapeutic effect of quercetin in collagen-induced arthritis. *Biomed Pharmacother*. 2017 Jun;90:38-46. doi: 10.1016/j.biopha.2017.03.026. Epub 2017 Mar 22.
7. Hirose J, Tanaka S. Animal models for bone and joint disease. CIA, CAIA model. *Clin Calcium*. 2011 Feb;21(2):253-9. doi: CliCa1102253259.
8. Hwang HV, Tran DT, Rebuffatti MN, Li CS, Knowlton AA. Investigation of quercetin and hyperoside as senolytics in adult human endothelial cells. *PLoS One*. 2018 Jan 9;13(1):e0190374. doi: 10.1371/journal.pone.0190374. eCollection 2018.
9. Kato I, Endo-Tanaka K, Yokokura T. Suppressive effects of the oral administration of *Lactobacillus casei* on type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. *Life Sci*. 1998;63(8):635-44.
10. Kovach I, Kravchenko L, Khotimska Y, Nazaryan R, Gargin V. Influence of ozone therapy on oral tissue in modeling of chronic recurrent aphthous stomatitis. *Georgian Med News*. 2017 Mar;(264):115-119.
11. Kriebel K, Hieke C, Muller-Hilke B, Nakata M, Kreikemeyer B. Oral Biofilms from Symbiotic to Pathogenic Interactions and Associated Disease - Connection of Periodontitis and Rheumatic Arthritis by Peptidylarginine Deiminase. *Front Microbiol*. 2018 Jan 30;9:53. doi: 10.3389/fmicb.2018.00053. eCollection 2018.
12. Kuzenko Y, Romanyuk A, Politun A. Macrophage in periodontal inflammation. *Journal of Stomatology*. 2016; 69(6):674-679.
13. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Nat. Rev. Immunol*. 2007; 7:429-442.
14. Nazaryan RS, Kryvenko LS, Gargin VV. The role of nitric oxide synthase in the modulation of the immune response in atopic disease. *The New Armenian Medical Journal*. 2017;11(2):52-57.
15. Monsarrat P, Vergnes J N, Blaizot A. et al. Oral health status in outpatients with rheumatoid arthritis: the osara study. *Oral. Health Dent. Manag*. 2014;13(1):113-119.
16. Ozcaka O, Alpoz E, Nalbantsoy A, Karabulut G, Kabasakal Y. Clinical periodontal status and inflammatory cytokines in primary sjogren syndrome and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2018 May 11. doi: 10.1002/JPER.17-0730. [Epub ahead of print].
17. Rajkarnikar J, Thomas B S, Rao S K. Inter-relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ)*. 2013;11(41):22-26.
18. Dev YP, Khuller N, Basavaraj P, Suresh G. Rheumatoid arthritis among periodontitis patients in

- Baddi Industrial Estate of Himachal Pradesh, India: a cross sectional study dentistry section. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013;7(10):2334-2337.
19. de Smit MJ, Brouwer E, Vissink A, van Winkelhoff A J. Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination. *Anaerobe.* 2011;17(4):196-200.
20. Mirrieles J, Crofford L J, Lin Y, et al. Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 2010;37(12):1068-1074.
21. Rivellesse F, Rossi FW, Galdiero MR, Pitzalis C, de Paulis A. Mast Cells in Early Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 25;20(8). pii: E2040. doi: 10.3390/ijms20082040.
22. Sanchez-Lopez E, Cheng A, Guma M. Can Metabolic Pathways Be Therapeutic Targets in Rheumatoid Arthritis? *J Clin Med.* 2019 May 27;8(5). pii: E753. doi: 10.3390/jcm8050753.
23. Spisek R, Brazova J, Rozkova D, Zapletalova K, Sediva A, Bartunkova J. Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators. *Vaccine.* 2004 Jul 29;22(21-22):2761-8.
24. Payne JB, Golub LM, Thiele GM, Mikuls TR. The Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Periodontist's Perspective. *Curr. Oral. Health Rep.* 2015;2:20-29.
25. Yang Y, Zhang X, Xu M, Wu X, Zhao F, Zhao C. Quercetin attenuates collagen-induced arthritis by restoration of Th17/Treg balance and activation of Heme Oxygenase 1-mediated anti-inflammatory effect. *Int Immunopharmacol.* 2018 Jan;54:153-162. doi: 10.1016/j.intimp.2017.11.013. Epub 2017 Nov 14.
26. Kustov D Ju, Kravcov P Ja, Kokina I V, Sjusjuk NV. Grooming activity of male white rats with rheumatoid arthritis model. *Problemy ekologii' ta ohorony pryrody tehnogennogo regionu.* 2010;1(10):263-267.

Kolesnyk V.V.

*assistant of the department of neurology, psychiatry and medical psychology,
Higher state educational establishment of Ukraine
«Bukovinian state medical university», Chernivtsi, Ukraine*

Oliynyk I.Yu.

*doctor of medical science, professor of the department of pathological anatomy,
Higher state educational establishment of Ukraine
«Bukovinian state medical university», Chernivtsi, Ukraine*

ANALYSIS OF MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE HUMAN BRAIN SKULL

Колесник Володимир Васильович

*асистент кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології,
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна*

Олійник Ігор Юрійович

*доктор медичних наук, професор кафедри патологічної анатомії,
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна*

АНАЛІЗ МОРФОМЕТРИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК МОЗКОВОГО ВІДДІЛУ ЧЕРЕПА ЛЮДИНИ

Summary. The morphogenesis of the human skull of different age groups were studied on the basis of CT - tomograms. They did not contain any pathology. A sexual and interhemispheric variability was taken into account. A large number of examinations were performed with a high degree of accuracy; morphometric indicators of age and sexual variability were determined for the first time. A new data was obtained on the matter of the brain growth patterns as well as the brain of the skull. Their correlation was established. This allowed us to obtain new evidence-based data that significantly complement the current understanding of the laws of the ontogenetic chronology of postnatal human development.

Анотація. Морфогенез мозкового відділу черепа людини різних вікових груп вивчали на основі аналізу комп'ютерних томограм, що не містили жодної патології. У дослідженні з'ясовано частоту виникнення різних форм черепа у кожній віковій групі з визначенням статево-вікових особливостей розвитку в постнатальному онтогенезі людини та порівняно вікову динаміку морфометричних показників мозкового відділу черепа людини у постнатальному онтогенезі; проведено математичну обробку та статистичний аналіз отриманих даних. Це дозволило отримати нові обґрунтовані дані, які суттєво доповнюють сучасне розуміння закономірностей онтогенетичної хронології постнатального розвитку людини.

Key words: skull, postnatal ontogenesis, morphogenesis, human brain.

Ключові слова: череп, постнатальний онтогенез, морфогенез, людина.

Вивчення будови організму неможливе без врахування його конституціональних особливостей [8, 12]. Фізичне і психофізіологічне становлення

людей, які належать до різних конституціональних типів, в онтогенезі відбувається неоднаково [4-9]. Відомо, що будова і топографоанатомічні