

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

УДК 616.313:616.33/34

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-1>

Н. О. Гевкалюк <http://orcid.org/0000-0002-7718-4616>

Р. О. Древніцька <https://orcid.org/0000-0002-2156-8506>

ЕКСВІЗИТНІ РЕАКЦІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ЯЗИКА ПРИ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна

УДК 616.313:616.33/34

Н. О. Гевкалюк, Р. О. Древніцька

ЕКСВІЗИТНІ РЕАКЦІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ЯЗИКА ПРИ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна

Стаття присвячена проблемі екзівітних реакцій гомологічно однакових органів. Моделювання гастриту в лабораторних щурів показало потовщення рогового шару слизової оболонки язика, десквамацію, гіперплазію, акантоз, порушення міжклітинних контактів у роговому шарі, формування міхурів із дрібнозернистим вмістом. Цитоплазма клітин рогового шару містить гранули кератогіаліну. Ділянки десквамації епітелію вкриті значною кількістю мікрофлори. Під час ультраструктурного дослідження епітеліоцити мають вигляд без'ядерних клітин із цитоплазмою середньої електронно-оптичної щільності. Метод корозійних зліпків показав реактивну перебудову мікроциркуляторного русла слизової оболонки язика. У разі імпрегнації азотнокислим сріблом виявляється структурна перебудова периферичного нервового апарату. Отримані результати показали зміни структурних елементів слизової язика та ангіоархітекtonіки при експериментальному гастриті.

Ключові слова: слизова оболонка язика, мікроциркуляторне русло, екзівітні реакції, експериментальний гастрит, морфологічні дослідження, СЕМ-дослідження.

UDC 616.313:616.33/34

N. O. Gevkaliuk, R. O. Drevnitska

EXQUISITE REACTIONS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE TONGUE IN THE PATHOLOGY OF THE ORGANS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

Gastrointestinal diseases manifest not only on its mucous membrane but also on extraintestinal lesions of the oral cavity, which is functionally related to the digestive organs.

The aim of the study is to establish morphological features and reveal patterns of remodeling of the mucous membrane of the tongue and its neuromuscular endings in experimental gastritis.

Materials and methods. Gastritis was simulated in 60 laboratory rats, after which the animals were removed from the experiment. Samples of the mucous membrane of the tongue were prepared following standard methods and examined on a scanning electron microscope "JEOL-25M-T220A" (Japan) and an electron microscope PEM-100 ("SELM", Ukraine). Angioarchitectonics of tongue papillae was studied by SEM of corrosion casts. Histological preparations after staining with hematoxylin and eosin, as well as after impregnation with silver nitrate, were examined under a light microscope MS 300 (TCR) and Leica DME and photographed with a digital microscope camera DCM 900, digital camera "Olympus Camedia C-480 ZOOM" (Olympus corp., Japan).

Results. In experimental gastritis, the stratum corneum of the mucous membrane of the tongue thickens, hyperplasia, acanthosis, and desquamation of the epithelium of the tongue, areas of which are covered with coccal microflora, are observed. In the epithelium, intercellular contacts in the stratum corneum are disrupted, bubbles with fine-grained content are formed. The cytoplasm of cells of the stratum corneum contains randomly distributed granules of keratohyalin. The nuclei are rounded, shifted to the basal pole of the cell. During ultrastructural examination, epitheliocytes have the appearance of anucleated cells with a cytoplasm of medium electron-optical density. The method of corrosion casts demonstrates the reactive reconstruction of the microcirculatory channel of the mucous membrane of the tongue. During impregnation with silver nitrate, a structural rearrangement of the peripheral nervous system is revealed. The obtained results indicate changes in the external structure and angioarchitectonics of the structural elements of the tongue mucosa in experimental gastritis.

Key words: mucous membrane of the tongue, microcirculatory channel, reactions of exquisite, experimental gastritis, morphological studies, SEM studies.

© Н. О. Гевкалюк, Р. О. Древніцька, 2024



Стаття поширюється на умовах ліцензії

Вступ. Патологія органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) давно перебуває в центрі уваги наукових досліджень, оскільки вона широко розповсюджена серед людей усіх вікових категорій та не має тенденції до зниження. Поширеність запальних захворювань кишечника (ЗЗК) у багатьох регіонах світу значно зросла, що може стати значним соціальним та економічним тягарем для систем охорони здоров'я в найближчі роки [1]. У США захворювання органів травлення вражають понад 40 мільйонів людей, а витрати на охорону здоров'я в 2018 році становили 119,6 мільярда доларів США [2]. За останнє десятиліття також значно зросла захворюваність на шлунково-кишкові захворювання в Європі, й демографічні дослідження підкреслили важкий їх тягар у різних країнах Європи з урахуванням географічних та економічних відмінностей [3]. В країнах, що розвиваються, подібним чином зростає поширеність захворювань органів травлення [4], становлячи значний фінансовий тягар для населення цих країн. Наведені дані свідчать про необхідність покращення скринінгу захворювань шлунково-кишкового тракту, профілактики та ефективного лікування.

Разом із тим інтерес до запальних захворювань ШКТ зумовлений не тільки невинним ростом захворюваності, але й наявністю атипових симптомів, які ускладнюють діагностику та потребують комплексного дослідження лікарями різного профілю. Хоч основний механізм, який запускає ЗЗК, ще не досить вивчений, однак дані свідчать про багатофакторну етіологію [5]. ЗЗК – збірний термін для групи хронічних запальних ентеропатій, які характеризуються запаленням кишечника та постійними або частими шлунково-кишковими симптомами [5]. Однак ЗЗК мають не тільки прояви на його слизовій оболонці (СО), але також і позакишкові ураження в порожнині рота, яка функціонально на пряму пов'язана з ШКТ. Слизова оболонка порожнини рота (СОПР) є ділянкою рефлексорного впливу різних відділів ШКТ. Анатомо-фізіологічна близькість, спільність іннервації та гуморальної регуляції порожнини рота та ШКТ – органів одного гомологічного ряду – створюють передумови для втягнення органів порожнини рота в патологічний процес при захворюваннях органів ШКТ [6]. Результати клінічних досліджень свідчать про те, що у разі порушення функції органів ШКТ одночасно спостерігається ушкодження як твердих тканин зубів, так і СОПР [7; 8]. Оральні прояви можуть допомогти в діагностиці та моніторингу активності ЗЗК.

Історія розвитку внутрішньої медицини має приклади, коли вчені-клініцисти висловлювали геніальні здогадки про поєднані, так звані відображені, або еквівізитні реакції різних за топографією, але гомологічно однакових органів під час різних патологічних станів. Прояви патологічного процесу в органах одного гомологічного ряду лежать в основі еквівізитної реакції слизової оболонки язика під час різних патологічних станів, зокрема, захворювань ШКТ. Так, внутрішній стан організму віддзеркалює язик, що важливо у діагностиці низки захворювань. Одна з найдавніших систем діагностики за язиком полягає в тому, що кожен орган має своє «представництво» на язичку, згідно зі схемою про-

екцій на ньому відповідних органів [9]. Про функціональний стан різних систем організму дозволяє судити детальний огляд язика: його зволоженість, характеристика нальоту, наявність почервоніння чи синюшності, підвищена чутливість чи її втрата, інші ознаки. Зазвичай клінічний перебіг уражень ротової порожнини є паралельним до активності ЗЗК; тому оральні прояви на СОПР є хорошим маркером ЗЗК [10; 11; 12].

Лікування уражень порожнини рота включає терапію місцевих проявів відповідно до етіології разом із лікуванням основного захворювання ШКТ, що вимагає відповідних знань і тісної співпраці між гастроентерологами та фахівцями з оральної медицини [12; 13]. Комплексне дослідження терапевтичних стратегій при ЗЗК у людей і тварин, проведене І.Е. Dias та співавт. [5], показало, що захворювання демонструє вражаючу схожість загальних симптомів. Аналогічні дослідження низки авторів [14; 15; 16] підтверджують це спостереження, що дає підґрунтя для зосередження можливостей на фактичних знаннях про виявлені порушення для потенційного лікування.

Виходячи з наведених даних, із метою розширення діапазону знань про еквівізитні реакції слизової оболонки язика при захворюваннях органів ШКТ вбачаємо необхідність у проведенні доклінічних досліджень. Наше дослідження має безпосередню мотивацію, оскільки слизова язика є одним із об'єктів дослідження в практиці стоматологів, і ця робота є спробою дати морфологічну характеристику еквівізитних реакцій топографічно різних органів одного гомологічного ряду на однотипні патологічні фактори.

Мета дослідження – встановити морфологічні особливості та виявити закономірності перебудови слизової оболонки язика та його нервово-м'язових закінчень при експериментальному гастриті.

Матеріал та методи дослідження. Для дослідження використовували 60 білих лабораторних нелінійних статевозрілих щурів-самців із середньою масою тіла 180–210 г, яких утримували у стандартних умовах віварію. Експериментальний гастрит у тварин моделювали за методикою Н.І. Мисули, О.В. Авдєєва (патент України на корисну модель № 98021 від 10.04.2015 р). Для цього тваринам раз на день протягом 14 днів внутрішньошлунково вводили 10% розчин етилового спирту з розрахунку 0,15 мл/100 г маси тіла та через 5 хвилин 1,25% розчин соляної кислоти у розрахунку 0,31 мл/100 г маси тіла тварини. На чотирнадцятий день експерименту в тварин розвивалися явища гастриту та запальні й дистрофічні зміни СОПР, що було підтверджено морфологічно. Тварин виводили з експерименту шляхом інтраперитонеального передозування розчину тіопенталу натрію з розрахунку 6,0 мг/100 г маси тіла. Забір матеріалу проводили через 15 і 60 діб після розвитку експериментального гастриту.

Кровоносне русло промивали теплим ізотонічним розчином хлориду натрію і заповнювали компаундом – розведеним хлороформом у пропорції 1:1. Після його полімеризації тканини розчиняли спочатку у сірчаній кислоті, а потім у 30% розчині NaOH за температури 80°C. Отримані репліки кровоносних судин промивали у дистильованій воді, обезжирювали у спирті та ацетоні,

після чого монтували на спеціальні алюмінієві столики. Поверхню реплік покривали в приладі для вакуумного розпилення металів «ВУП-6М» (ВО «SELMI» м. Суми, Україна) шаром хімічно чистого алюмінію (проба⁹⁹⁹), товщиною близько 200 А°. Для дослідження використовували скануючий електронний мікроскоп (SEM) «JEOL-25M-T220A» (Японія) з прискорюючою напругою 20 кВ за збільшення 1500 крат. Ангіоархітектоніку сосочків язика вивчали методом SEM корозійних зліпків, приготовлених загальноприйнятим способом. Такий метод є стандартним, який дає тривимірну візуалізацію з хорошою роздільною здатністю нормальних і аномальних мікросудин, включаючи капіляри різних органів і тканин.

Для SEM взірці нативної слизової оболонки язика фіксували в 2,4% розчині глютаральдегіду на фосфатному буфері (РН = 7,4). Після цього зразки висушували методом заморожування переходом критичної точки та напилювали вуглецем (під кутом 90°), відтіняли алюмінієм (під кутом 15°) і створювали електропровідний шар срібла (15 нм). Для кращого виявлення сосочків язика його дорсальну поверхню обробляли 10,0% розчином їдкою натру для видалення рогових мас. Зразки для трансмісійної електронної мікроскопії готували за стандартною методикою, препарати переглядали в електронному мікроскопі ПЕМ-100 (ВО «SELMI», м. Суми, Україна). Гістологічні препарати після забарвлення гематоксилином та еозином, а також після імпрегнації 20% розчином азотнокислого срібла вивчали під світловим мікроскопом MC 300 (ТХР) і Leika DME та фотографували за допомогою Digital camera for microscope DCM 900, цифрової фотокамери «Olympus Camedia C-480 ZOOM» (Olympus corp., Японія).

Під час проведення доклінічних досліджень етаназія лабораторних тварин у разі завершення дослідження проводилась відповідно до принципів гуманної експериментальної практики (1959), положення Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Директив Ради Європи 86/609/СЕС (1986) та Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах, Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 15.12.2009 р. і наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р., що підтверджено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 75 від 01.11.2023).

Результати дослідження та їх обговорення. Епітелій дорсальної поверхні язика є спеціалізованим епітелієм, представленим зроговілим і незроговілим епітелієм. Поверхневі ділянки епітелію забезпечують проникний бар'єр завдяки вмісту керамідів, холестерину, вільних жирних кислот. Антимікробні ліпіди на поверхні СОПР, зокрема язика, є невід'ємною частиною вродженого імунітету [17]. Результати проведених нами гістологічних досліджень показали, що через 15 діб від початку моделювання гастриту на гістологічних препаратах дорсальної поверхні язика роговий шар його СО потовщується, простежується тенденція до його десквамації (рис. 1).

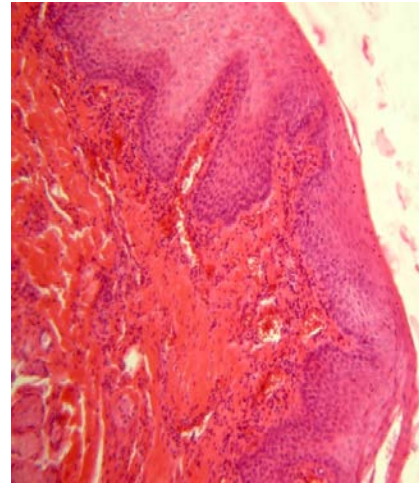


Рис. 1. Потовщення рогового шару слизової оболонки дорсальної поверхні язика. Забарвлення гематоксилином та еозином; ок. $\times 7$, об. $\times 20$

Процеси посиленої десквамації епітелію язика дозволяють уточнити гістологічну морфологію ниткоподібних сосочків, оскільки вони є найчисленнішими та завдяки зроговілому епітелію виконують захисну функцію. Через 15 діб від початку моделювання гастриту в щурів спостерігається гіперплазія багат шарового плоского епітелію, акантоз із нерівномірним розташуванням клітин базального шару. Кількість шарів збільшена, спостерігається проникнення сосочків сполучної тканини в епітеліальну вистилку на різну її глибину (рис. 2). Візуалізується також потовщення рогового шару СО дорсальної поверхні язика. Здебільшого потовщення рогового шару оцінювалось нами як гіперкератоз. Зроговілий епітелій, який має протистояти сильним фізичним і хімічним навантаженням, створює міцну структуру, зроговілу клітинну оболонку, яка є основним компонентом епітеліального бар'єру на поверхні тканини язика.

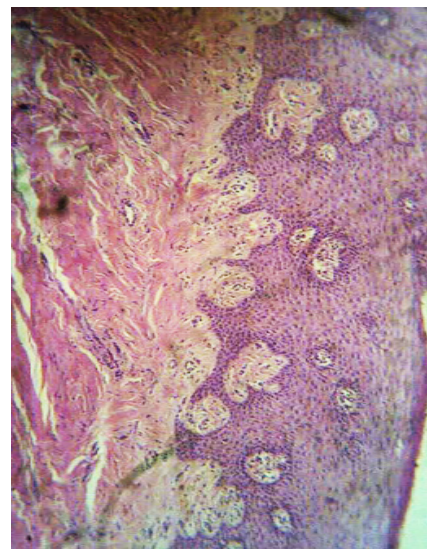


Рис. 2. Гіперплазія багат шарового плоского епітелію, акантоз клітин базального шару через 15 діб від початку моделювання гастриту. Забарвлення гематоксилином та еозином; ок. $\times 7$, об. $\times 20$

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

За відсутності рогового шару поверхневий епітелій СО язика виглядає потовщеним, відбувається десквамация декількох шарів паракератозних клітин. В окремих ділянках порушуються міжклітинні контакти в роговому шарі й формуються міхури різного розміру з дрібнозернистим вмістом. Цитоплазма клітин рогового шару слабо забарвлюється, містить дрібні гранули кератогіаліну. Часто цитоплазма цих епітеліоцитів виглядає оптично порожньою. Ядра округлі, нерідко зміщуються до базального полюсу клітини. В ультраструктурному дослідженні поверхневі епітеліоцити мають вигляд без'ядерних клітин із цитоплазмою середньої електронно-оптичної щільності (рис. 3). Гранули кератогіаліну дрібні, хаотично розподілені в цитоплазмі. Тонofilamenti мають нечіткі контури. Міжклітинні контакти не порушуються, а міжклітинні проміжки не простежуються. Цитоплазматичні мембрани виглядають розмитими.

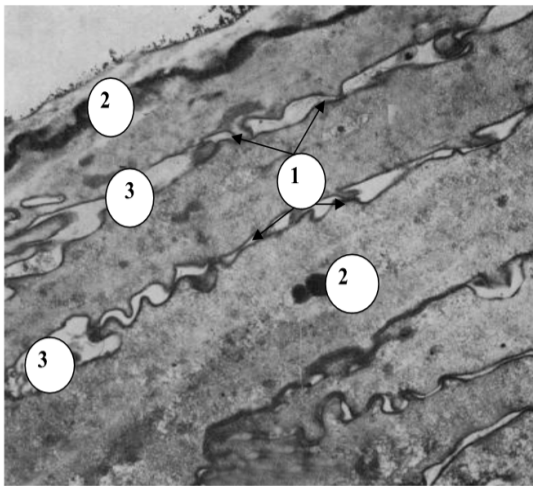


Рис. 3. Поверхневі епітеліоцити слизової оболонки язика щура через 15 діб експериментального гастриту: 1 – міжклітинні контакти, 2 – гранули кератогіаліну, 3 – міжклітинний простір. Електронна трансмісійна мікрофотографія; $\times 15000$

За допомогою методу корозійних зліпків нами досліджено реакцію на патологічний процес мікроциркуляторного русла (МЦР) сосочків язика. Ця реакція проявляється спіралізацією їх капілярів, що, очевидно, має велике адаптивне значення. Метод мікросудинної корозії/СЕМ дозволяє візуалізувати перетворення ізольованої капілярної петлі конусоподібного сосочка язика щура в *ansae capillares intrapapillares* «спірального типу» при експериментальному гастриті. При цьому за незмінного об'єму забезпечується максималізація площі контакту з оточуючими тканинами, що відповідає загальнобіологічному закону відповідності структури до функції. Такий стан, очевидно, створює більш вигідні умови економізації простору для максимального забезпечення тканин енергетичним і пластичним матеріалом. Крім того, в результаті дослідження показано, що при експериментальному гастриті реактивна перебудова капілярної ланки МЦР у СО язика, крім зміни форми, їх спіралізації, характеризується зміною діаметру гемокапілярів (рис. 4).

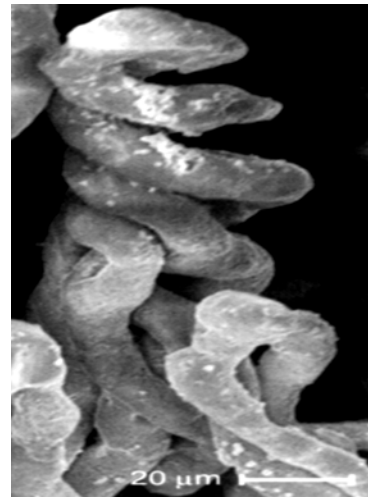
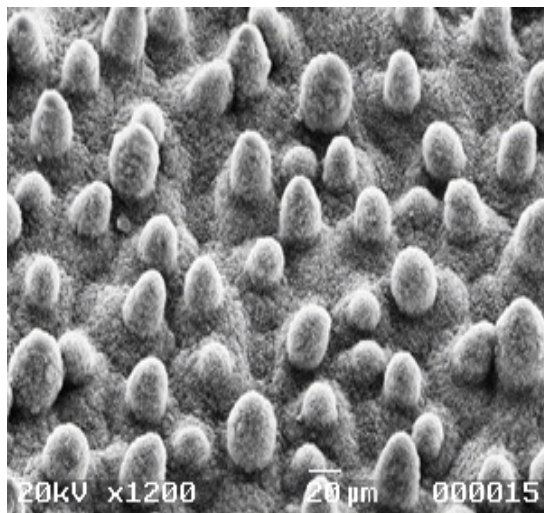
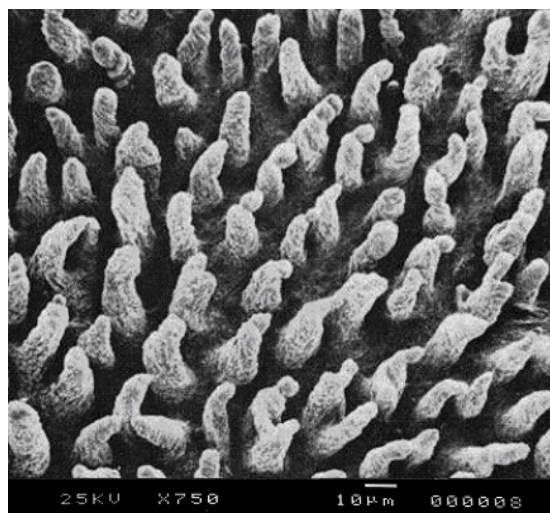


Рис. 4. Загальний вигляд судинно-корозійного зліпка сосочка язика щура. СЕМ. Прискорююча напруга – 25 кВ; масштабний відрізок = 20 мкм; $\times 1500$



а



б

Рис. 5. Атрофія конусоподібних (а) і ниткоподібних (б) сосочків язика щура при експериментальному гастриті. СЕМ. Прискорююча напруга: а – 20 кВ, б – 25 кВ; масштабний відрізок: а = 20 мкм; б = 10 мкм; а $\times 1200$; б $\times 750$

Внаслідок реактивної перебудови ангіоархітекτονіки язика, підтвердженням якого є морфологічні зміни структурної організації гемокапілярної сітки СО язика, відбуваються зміни поверхневої структури сосочків язика (рис. 5). Ці зміни полягають у зменшенні висоти та деформації сосочків, насамперед ниткоподібних і конусоподібних, що поєднуються з посиленням процесів кератинізації СО дорсальної поверхні язика. СЕМ-картина дорсальної поверхні язика характеризується зміною структури епітелію сосочків язика. Процес десквамації має рецидивуючий характер, внаслідок чого регенеративні процеси сприяють швидкому відновленню сосочків язика. Очевидно, це говорить про те, що, незважаючи на значні пошкодження, в епітелії зберігаються структури, які відповідають за морфогенез сосочків, а посилена їх десквамація виконує захисну чи регенеративну функцію через апоптоз певних клітин епітелію.

Виявлені нами патологічні зміни вказують на стан запалення, що відображає взаємозв'язок між етіологічними факторами та індукованими запаленням і відповідними імунними реакціями [18]. Значну роль епітеліальні клітини порожнини рота відіграють у забезпеченні толерантності, впливаючи як на вроджений, так і на адаптивний імунітет [19]. Епітеліальні бар'єри СОПР захищають підлеглі тканини, запобігаючи впливу великої кількості антигенів, зокрема комменсальної мікрофлори, яка за певних умов здатна долати захисні бар'єри та проявляти патологічні ефекти. На поверхні епітелію язика в експериментальних тварин виявляється значна кількість мікроорганізмів (рис. 6). Вже через 15 днів від початку моделювання гастриту СО дорсальної поверхні язика вкрита значною кількістю кокової мікрофлори, в основному на ділянках десквамації епітелію. Значна кількість мікрофлори розміщується на поверхні зовнішнього шару епітеліальних клітин сосочків язика, й очевидно, що такий зв'язок із поверхнею не дуже міцний. У процесі посиленої десквамації ниткоподібні сосочки втрачаються разом із присутньою на них мікрофлорою. Таким чином, під час аналізу мікробного обсеменіння поверхні ниткоподібних сосочків язика виявлена тенденція до збільшення кількості прикріпленої до них мікробної флори. Зміна

мікробіоти СО дорсальної поверхні язика має потенційну цінність для виявлення захворювань травної системи та може слугувати неінвазивним біомаркером для діагностики запальних захворювань ШКТ.

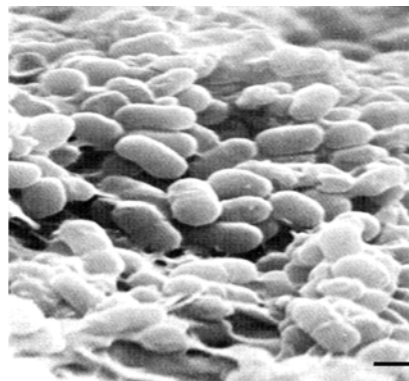
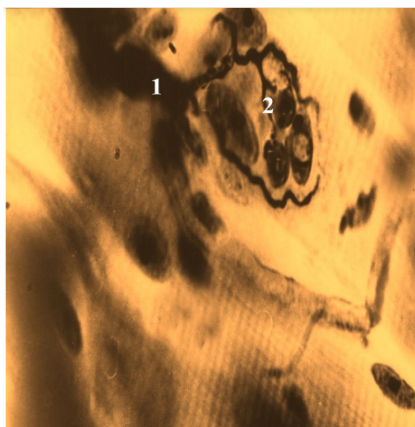
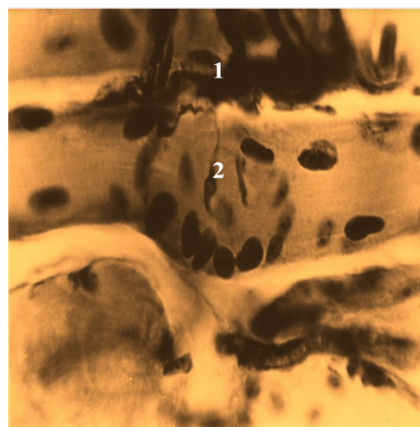


Рис. 6. Кокова форма мікрофлори дорсальної поверхні язика через 15 днів від початку експериментального гастриту. СЕМ. Прискорююча напруга – 15 кВ; масштабний відрізок = 3 мкм; × 3500

Морфологічні зміни поверхневої структури сосочків язика та структурної організації його гемокапілярної сітки відбуваються на фоні перебудови периферичного нервового апарату язика. Відомо, що язик щура має велику та складну іннервацію від чотирьох черепних нервів. Ці знання є вирішальними для вивчення механізмів, які регулюють розвиток та іннервацію органів смаку язика, смакових сосочків та резидентних смакових рецепторів [18]. Сенсорні та рухові нерви язика розподіляються незалежно один від одного, а сосочки язика можуть залучати щільну сенсорну іннервацію. Відомо, що ниткоподібні сосочки язика не мають смакових цибулин, проте мають тактильні нервові закінчення. Через 60 днів від початку експериментального гастриту відбувається посилення процесів кератинізації СО дорсальної поверхні язика, яке супроводжується певною структурною перебудовою периферичного нервового апарату. При імпрегнації 20% розчином азотнокислого срібла виявляються примітивної форми тонкі терміналі, які слід відносити до так званих вторинних розгалужень рухових аксонів (рис. 7).



а



б

Рис. 7. Нервово-м'язові закінчення язика в нормі (а) та через 60 днів від початку моделювання експериментального гастриту (б): 1 – термінальні гілки аксона; 2 – ядра нейролемоцитів. Імпрегнація за Більшовським-Грос. Мікрофотографія; ок. × 15, об. × 40

Висновки. У результаті проведеного дослідження показано зміни структурних елементів слизової оболонки язика, що проявляються потовщенням його рогового шару із вмістом гранул кератогліну, десквамацією зі значною кількістю мікрофлори, гіперплазією, акантозом, порушенням міжклітинних контактів і формуванням міхурів із дрібнозернистим вмістом. Під час ультраструктурного дослідження епітеліоцити мають вигляд без'ядерних клітин із цитоплазмою середньої електронно-оптичної щільності. Метод корозійних зліпків показав реактивну перебудову мікроциркуляторного русла слизової оболонки язика, яке супроводжується певною структурною перебудовою периферичного нервового апарату – появою примітивної форми тонких терміналів, вторинних розгалужень рухових аксонів.

Результати дослідження можна використовувати в клінічній медицині для пояснення сутності еквізитних реакцій органів, віднесених до одного гомологічного ряду, що дозволять практичним стоматологам формувати рекомендації стосовно лікування захворювань СОПР у разі патології органів ШКТ і розглядати їх як загальнобіологічні реакції. Наше дослідження має експериментальний характер і є тільки окремим фрагментом, що обґрунтовує необхідність більш широкого кола клінічних досліджень у практиці терапевтичної стоматології.

Перспективним напрямом подальших досліджень вважаємо проведення клінічних досліджень для розширення діапазону знань про еквізитні реакції слизової оболонки язика у разі захворювань органів шлунково-кишкового тракту.

ЛІТЕРАТУРА

1. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(1): 17–30. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4.
2. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology.* 2022; 162(2): 621–644. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.017.
3. O'Morain N, O'Morain C. The burden of digestive disease across Europe: Facts and policies. *Dig Liver Dis.* 2019; 51(1): 1–3. doi: 10.1016/j.dld.2018.10.001.
4. Sepanlou SG, Malekzadeh F, Delavari F, et al. Burden of Gastrointestinal and Liver Diseases in Middle East and North Africa. *Middle East J Dig Dis.* 2015; 7(4): 201–15. PMID: 26609348; PMCID: PMC4655840.
5. Dias IE, Dias IR, Franchi-Mendes T, et al. A Comprehensive Exploration of Therapeutic Strategies in Inflammatory Bowel Diseases: Insights from Human and Animal Studies. *Biomedicines.* 2024; 12(4): 735. doi: 10.3390/biomedicines12040735.
6. Alvarado-Julio A, Chumacero-Palma K, Buenahora MR, et al. Oral manifestations associated with inflammatory bowel disease and early endoscopic findings in patients with spondyloarthritis. *BMC Oral Health.* 2022; 22(1): 477. doi: 10.1186/s12903-022-02497-4.
7. Peng X, Cheng L, You Y, et al. Oral microbiota in human systematic diseases. *Int J Oral Sci.* 2022; 14(1): 14. doi: 10.1038/s41368-022-00163-7.
8. Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Hein R, et al. The Bacterial Connection between the Oral Cavity and the Gut Diseases. *J Dent Res.* 2020; 99(9): 1021–1029. doi: 10.1177/0022034520924633.
9. Kanawong R, Obafemi-Ajayi T, Liu D, et al. Tongue Image Analysis and Its Mobile App Development for Health Diagnosis. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1005: 99–121. doi: 10.1007/978-981-10-5717-5_5.
10. Li C, Wu Y, Xie Y, et al. Oral manifestations serve as potential signs of ulcerative colitis: A review. *Front Immunol.* 2022; 13: 1013900. doi: 10.3389/fimmu.2022.1013900.
11. Al-Zahrani MS, Alhassani AA, Zawawi KH. Clinical manifestations of gastrointestinal diseases in the oral cavity. *Saudi Dent J.* 2021; 33(8): 835–841. doi: 10.1016/j.sdentj.2021.09.017.
12. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(25): 5655–67. doi: 10.3748/wjg.v22.i25.5655.
13. Salekh AY, Shnaider SA, Dienha OV, Makarenko OA. Experimental substantiation of the use of a therapeutic and preventive complex in dental practice against the background of gastroesophageal reflux. *Journal of dentistry.* 2020; 1(110): 7–11. (in Ukrainian).
14. Collins MT. Canine inflammatory bowel disease: current and prospective biomarkers for diagnosis and management. *Compend Contin Educ Vet.* 2013; 35(3): E5. PMID: 23532922.
15. Wang S, Martins R, Sullivan MC, et al. Diet-induced remission in chronic enteropathy is associated with altered microbial community structure and synthesis of secondary bile acids. *Microbiome.* 2019; 7(1): 126. doi: 10.1186/s40168-019-0740-4.
16. Jergens AE, Heilmann RM. Canine chronic enteropathy-Current state-of-the-art and emerging concepts. *Front Vet Sci.* 2022; 9: 923013. doi: 10.3389/fvets.2022.923013.
17. Dawson DV, Drake DR, Hill JR et al. Organization, barrier function and antimicrobial lipids of the oral mucosa. *Int J Cosmet Sci.* 2013; 35(3): 220–3. doi: 10.1111/ics.12038.
18. Lee KY. Common immunopathogenesis of central nervous system diseases: the protein-homeostasis-system hypothesis. *Cell Biosci.* 2022; 12(1): 184. doi: 10.1186/s13578-022-00920-5.
19. Pelaez-Prestel HF, Sanchez-Trincado JL, Lafuente EM, Reche PA. Immune Tolerance in the Oral Mucosa. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(22): 12149. doi: 10.3390/ijms222212149.

Надійшла до редакції 23.05.2024 р.

Прийнята до друку 28.11.2024 р.

Електронна адреса для листування gevkalyuk@tdmu.edu.ua